ルプキネスカプセル 7.9 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についての責任は大塚製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

ルプキネスカプセル 7.9 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次.....2
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....3
1.5.1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....3
1.5.2　小児開発について.....6
1.5.2.1　本邦においてボクロスポリンの小児開発が必要と判断した理由.....6
1.5.2.2　ボクロスポリンの小児開発についての欧米規制当局との合意及びその概要.....6
引用文献.....7

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本項に記載すべき内容については，第 2 部（4）非臨床試験の概括評価及び第 2 部（5）臨床に関する概括評価に記載した。第 2 部での当該内容の記載箇所を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　　第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部（5）の内容	第 2 部での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，臨床試験計画，規制当局による助言	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価

ボクロスポリンは，様々な自己免疫疾患の治療を目的として開発された新規のカルシニューリン阻害剤（CNI）である。本剤はループス腎炎に対する治療薬として 20[redacted] 年 [redacted] 月現在，米国，欧州，アイスランド，リヒテンシュタイン，ノルウェー，イギリス，スイスの 33 ヵ国で承認されている。

2020 年 12 月に大塚製薬株式会社は Aurinia Pharmaceuticals Inc.（以下，「オーリニア社」）とライセンス契約を締結し，本剤の日本における独占的開発販売権を取得して，本剤をループス腎炎に対する治療薬として開発した。

ボクロスポリンの開発の経緯図を図 1.5-1（品質及び非臨床試験）及び図 1.5-2（臨床試験）に示す。



図 1.5-1　　開発の経緯図（品質及び非臨床試験）

試験項目 ＼ 試験実施期間			[redacted]
生物薬剤学試験	第Ⅰ相	国内	日本人における食事の影響（348-102-00010）
		海外	生物薬剤学的試験（生物学的同等性，食事の影響）*
臨床薬理試験			日本人での単回及び反復漸増投与（AUR-VCS-2015-J01）
			臨床薬理試験（PK及び忍容性確認，マスバランス，肝機能障害，腎機能障害，DDI，QT/QTc）*
有効性及び安全性試験	第Ⅱ相	海外	二重盲検プラセボ対照試験（AURA-LV試験）（AUR-VCS-2012-01）
			探索的非盲検試験（AURION試験）（AUR-VCS-2014-01）
	第Ⅲ相	国内/海外	二重盲検プラセボ対照試験（AURORA 1試験）（AUR-VCS-2016-01）
			継続長期試験（AURORA 2試験）（AUR-VCS-2016-02）
ループス腎炎以外を対象とした試験	第Ⅱ相	海外	腎移植対象試験*
	第Ⅲ相	海外	尋常性乾癬対象試験*
	第Ⅲ相	海外	ぶどう膜炎対象試験*

[redacted]

：評価資料　　：参考資料

（20[redacted]年[redacted]月現在）

PK：薬物動態，DDI：薬物相互作用，QTc：心拍数補正QT

＊複数試験の実施期間をまとめて記載

図 1.5-2　　開発の経緯図（臨床試験）

1.5.2　小児開発について

1.5.2.1　本邦においてボクロスポリンの小児開発が必要と判断した理由

ループス腎炎（LN）は主に 20 歳～40 歳の成人女性に発現する全身性エリテマトーデス（SLE）患者に発現する腎炎である[1]。本邦における LN 患者の総数に関する正確な統計はないが，SLE 患者を対象とした調査が行われており，令和 2 年度衛生行政報告例によると，20 歳未満の SLE の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は約 300 人である[2]。

小児 SLE 患者は一般的に成人 SLE 患者と比べ，より急性で重症な経過をとり，初発時ないしは 3 年経過時で過半数に LN が見られ，国際分類の III 型や IV 型に相当する重症例が多いとされる[3]。小児 LN 患者の治療に用いられる薬剤は概ね成人と同様であるが，小児 LN 患者に対して用法及び用量が設定されている薬剤は少ない。本邦ではミコフェノール酸モフェチル（MMF），ミゾリビン，タクロリムスが成人の LN の効能又は効果を、リツキシマブ（RTX）が既存治療で効果不十分なループス腎炎の効能又は効果を取得しているが，小児の用法及び用量が添付文書に記載されている薬剤は MMF 及び RTX のみである。本剤は成人 LN 患者を対象とした第Ⅲ相試験において，既存治療（MMF 及びグルココルチコイド）に追加投与することで，既存治療を上回る有効性が示されていることから，小児 LN 患者においても，有効な治療手段となることが期待される。

この様な背景より，治療選択肢が限られる小児 LN 治療に貢献すべく，小児を対象とした本剤の国際共同試験に参加し，小児の用法及び用量について薬事承認を得ることを計画している。

1.5.2.2　ボクロスポリンの小児開発についての欧米規制当局との合意及びその概要

本剤の小児開発については，米国の Pediatric Study Plan（PSP）及び欧州の Pediatric Investigational Plan（PIP）においてオーリニア社が規制当局と協議し，FDA 及び EMA と合意済みである（CTD 1.13.4.1）。PSP 及び PIP での小児開発プログラムは AURORA-PEDS-01 試験（AUR-VCS-2020-03 試験）及び [redacted] 試験の 2 つの臨床試験で構成されている。AUR-VCS-2020-04 試験は，AURORA-PEDS-01 試験に参加した被験者が継続して本剤を服用できるように，オーリニア社が計画した試験である。現時点の小児開発タイムライン案を図 1.5.2.2-1 に示す。

試験項目 ＼ 試験実施期間			[redacted]
小児対象の有効性及び安全性試験	第Ⅲ相	国内/海外	プラセボ対照，用量漸増試験（AURORA-PEDS-01）
			継続投与試験（AUR-VCS-2020-04）
			[redacted]試験（[redacted]）

（20[redacted]年[redacted]月現在）

図 1.5.2.2-1　小児開発タイムライン案

(1)　AURORA-PEDS-01 試験

12 歳以上 18 歳未満の小児活動性 LN 患者を対象とした，国際共同，無作為化，二重盲検プラセボ対照（1 期のみ），用量漸増，第Ⅲ相試験である。本試験では本剤 15.8 mg 1 日 2 回投与

（BID），23.7 mg BID，31.6 mg BID の有効性，安全性及び忍容性，薬物動態及び薬力学を評価する。投与期間は 24 週間とし，組み入れ症例数は 40 例（プラセボ，15.8，23.7，31.6 mg で各 10 例）を予定する。23.7 mg BID の投薬を完了した被験者の結果が得られた後に解析を行い，31.6 mg BID 投与で成人患者の曝露量（成人の承認予定用量である 23.7 mg BID 投与時）を超えると想定された場合には，31.6 mg BID の投与は行わず，23.7 mg BID を投与する。主要評価項目は 24 週時点の腎奏功とし，事前に設定したパラメーターに従い，臨床評価項目判定委員会（CEC）が判定を行う。本試験を完了した被験者は，最長 12 ヵ月の安全性と忍容性の確認を主目的とした非盲検長期試験である AUR-VCS-2020-04 試験に参加することができる（CTD 1.13.4.1）。

(2) [redacted] 試験

[redacted] 患者を対象とした，[redacted]，[redacted]，[redacted]試験である。本試験では [redacted] する。[redacted] とし，[redacted] を予定する。[redacted] とし，[redacted]，[redacted] を行う。

引用文献

[1] 難治性疾患政策研究班．全身性エリテマトーデス（SLE）（指定難病 49）．病気の解説（一般利用者向け）［internet］．東京：難病情報センター；［2022 年 12 月更新；2023 年 2 月 3 日接続］．接続先：https://www.nanbyou.or.jp/entry/53.

[2] 公益財団法人難病医学研究財団．令和 2 年度 衛生行政報告例 令和 2 年度末現在［internet］．東京：難病情報センター；［2023 年 2 月 3 日接続］．接続先：https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2022/03/koufu20211.pdf.

[3] 小児全身性エリテマトーデス診療の手引き 2018 年版．東京：羊土社；2018. p.12.

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ボクロスポリンは，2023 年 9 月現在，米国，欧州，アイスランド，リヒテンシュタイン，ノルウェー，イギリス，スイスの 33 ヵ国で承認されている。

ボクロスポリンの米国における剤形・含量，効能・効果，用法・用量を表 1.6-1 に，欧州における剤形・含量，効能・効果，用法・用量を表 1.6-2 示す。また，米国及び欧州の添付文書，企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1　　米国におけるボクロスポリンの剤形・含量，効能・効果，用法・用量

剤形・含量	カプセル：7.9 mg（voclosporin）楕円形，桃色/橙色，片面に白インクで「VCS」の印字。
効能・効果	LUPKYNIS は，基礎治療である免疫抑制薬との併用で成人の活動性ループス腎炎（LN）治療を適応とする。 使用制限：シクロホスファミドとの併用下での LUPKYNIS の安全性及び有効性は確立されていない。このような状況における LUPKYNIS の使用は推奨しない。
用法・用量	**2.1 投与に関する重要な指示** • LUPKYNIS カプセルは噛まずに服用し，カプセルを開けたり，砕いたり，分割したりしない。 • LUPKYNIS は空腹時にできる限り一貫して 12 時間ごとに服用し，投与間隔を少なくとも 8 時間は空けること。 • 服用し忘れた場合，飲み忘れから 4 時間以内にできる限り速やかに服用するよう患者に指示する。4 時間を超えた場合は，次の予定服用時間まで待ち，規定量を服用するように患者に指示する。次の服用時に 2 倍量を服用しないように指示する。 • LUPKYNIS の服用中はグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースの飲食は避けるよう患者に指示する。 **2.2 LUPKYNIS治療の開始前** 正確な推算糸球体濾過率（eGFR）のベースライン値を確認する。ベースラインのeGFRが45 mL/min/1.73 m^{2}以下の患者では，急性及び/又は慢性の腎毒性が生じるリスクが高まる可能性があるため，ベネフィットがリスクを上回る場合を除き，LUPKYNISを推奨しない。 ベースライン時に血圧をチェックする。ベースラインの血圧が165/105 mmHgを超える，又は高血圧緊急症の患者ではLUPKYNISの投与を開始しない。 **2.3 推奨用量** LUPKYNISの推奨開始用量は23.7 mg 1日2回である。 LUPKYNISはミコフェノール酸モフェチル（MMF）及び副腎皮質ステロイドと併用投与すること。 シクロホスファミドとの併用下でのLUPKYNISの安全性及び有効性は確立されていない。このような状況におけるLUPKYNISの使用は推奨しない。 LUPKYNISの用量は患者のeGFRに基づいて決定する。LUPKYNISの用量は，次のようにeGFRに基づいて変更する。 • 最初の1ヵ月間は隔週でeGFRを評価し，その後は4週に1回評価する。 • eGFRが60 mL/min/1.73 m^{2}未満となり，かつベースラインから20%超～30%未満まで低下した場合は，用量を7.9 mg減量して1日2回投与する。2週間以内にeGFRを再評価し，それでもeGFRがベースラインから20%超低下していた場合は，さらに用量を7.9 mg減量して1日2回投与する。 • eGFRが60 mL/min/1.73 m^{2}未満となり，かつベースラインから30%以上低下した場合はLUPKYNISの投与を中止する。2週間以内にeGFRを再評価し，eGFRがベースラインの80%以上に回復した場合にのみ，低用量（7.9 mg 1日2回）から再開することを検討する。 • eGFRが低下したために減量した患者では，eGFR測定でベースラインの80%以上であることが確認されるごとに，用量を7.9 mgずつ増量して1日2回投与することを検討する。ただし，開始用量を超えてはならない。 LUPKYNISの投与開始後1ヵ月間は血圧を隔週でモニターし，それ以降は臨床上の必要性に応じてモニターする。血圧が165/105 mmHgを超えている又は高血圧緊急症である患者ではLUPKYNISの投与を中断し，降圧療法を開始する。 24週間以内に治療効果が認められない場合はLUPKYNISの中止を検討する。 1年を超える安全性及び有効性は確立されていない。長期間投与のリスク及びベネフィットを，患者の治療効果及び腎毒性悪化のリスクを踏まえて検討する。 **2.4 腎機能障害患者及び肝機能障害患者における推奨用量**

	ベースラインのeGFRが45 mL/min/1.73 m²以下の患者では，ベネフィットがリスクを上回る場合を除き，LUPKYNISは推奨しない。ベースラインのeGFRが45 mL/min/1.73 m²以下の患者を対象としたLUPKYNISの試験は実施していない。ベースライン時に重度腎機能障害を有する患者にLUPKYNISを投与する場合，推奨開始用量は15.8 mg 1日2回である。 軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A及びChild-Pugh分類B）患者に対する推奨用量は，15.8 mg 1日2回である。重度肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者に対するLUPKYNISの投与は推奨しない。 **2.5 薬物相互作用による用量調節** LUPKYNISを中等度のCYP3A4阻害薬（ベラパミル，フルコナゾール，ジルチアゼムなど）と併用投与する際は，LUPKYNISの1日量を，朝は15.8 mgに，夜は7.9 mgに減量する。LUPKYNISを弱いCYP3A4阻害薬と併用投与する際は，LUPKYNISの用量調節は推奨しない。
備考	2021年1月改訂

表 1.6-2　　欧州におけるボクロスポリンの剤形・含量，効能・効果，用法・用量

<table>
<tr><td>剤形・含量</td><td>ソフトカプセル1カプセル中にvoclosporin 7.9 mgを含有する。
既知の作用を有する添加物
ソフトカプセル1カプセル中にエタノール21.6 mg及びソルビトール28.7 mgを含有する。
LUPKYNISは微量の大豆レシチンを含有することがある。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>LUPKYNIS は，成人の活動性ループス腎炎（LN）III，IV 又は V 型（混合型の III/V 及び IV/V 型を含む）の治療に，ミコフェノール酸モフェチルと併用して用いられる。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>LUPKYNISの推奨用量は，23.7 mg（7.9 mgを含有するソフトカプセル ×3カプセル）の1日2回投与である。
LUPKYNISはできる限り一貫して12時間ごとに服用し，投与間隔を少なくとも8時間は空けることが望ましい。服用を忘れた場合，飲み忘れから4時間以内にできる限り速やかに服用する。4時間を超えた場合は，次の予定服用時間まで待ち，規定量を服用する。次の服用時に2倍量を服用しない。
LUPKYNISはミコフェノール酸モフェチルと併用する。
少なくとも24週経過した時点で治療の有効性を評価し，その後の治療継続について適切なリスクベネフィット分析を行う。

eGFRに基づく用量調整
voclosporinの投与を開始する前に推算糸球体濾過率（eGFR）のベースライン値を確認し，最初の1ヵ月間は隔週で，それ以降は4週間に1回評価することが望ましい。
eGFRの低下が（48時間以内の2回の連続評価で）確認され，かつ60 mL/min/1.73 m^{2}未満である患者には，用量調整が必要である。eGFRが60 mL/min/1.73 m^{2}以上のままである場合は用量調整の必要はない。

表1　eGFRに基づいて推奨する用量調整
<table><tr><td>確認されたベースラインからのeGFR低下の程度[1]</td><td>推奨</td></tr><tr><td>30%以上の低下</td><td>voclosporin投与中止。eGFR回復後に7.9 mg（1カプセル）1日2回から再開し，腎機能に基づき忍容性がある限り増量。</td></tr><tr><td>20%超，30%未満の低下</td><td>voclosporin 7.9 mg（1カプセル）分減量し，1日2回投与する。2週間以内に再検査する。eGFR低下が回復していなかった場合はさらに7.9 mg（1カプセル）分減量し，1日2回投与する。</td></tr><tr><td>20%以下の低下</td><td>現在の用量を継続してモニタリング。</td></tr></table>[1] eGFRが60 mL/min/1.73 m^{2}以上のままである場合は対応の必要はない

減量を必要とした患者では，2週間以内にeGFRの回復を再評価することが望ましい。eGFRが低下したために用量を減量した患者では，eGFRがベースラインの80%以上であることが確認されるごとに，用量を7.9 mgずつ増量して1日2回投与することを検討する。ただし開始用量を超えてはならない。

中等度のCYP3A4阻害薬との併用
LUPKYNISを中等度のチトクロームP450（CYP）3A4阻害薬（ベラパミル，フルコナゾール，ジルチアゼムなど）と併用投与する際は，LUPKYNISの1日量を朝は15.8 mgに，夜は7.9 mgに減量する。

肝機能障害
軽度及び中等度の肝機能障害（それぞれChild-Pugh分類A及びB）患者に対する推奨開始用量は，15.8 mg 1日2回である。重度肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者に対するvoclosporinの効果は評価されていないため，本患者集団にvoclosporinは推奨しない。

腎機能障害
腎機能を注意深くモニタリングすることを推奨する。ベースラインのeGFRが30 mL/min/1.73 m^{2}以上45 mL/min/1.73 m^{2}未満である患者におけるLUPKYNISの使用について，十分なデータは得られていない。これらの患者では，ベネフィットがリスク</td></tr>
</table>

	を上回る場合にのみLUPKYNISを使用し，開始用量は23.7 mg 1日2回とすることが望ましい。 　重度腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満）患者を対象にLUPKYNISの検討は行われておらず，ベネフィットがリスクを上回る場合を除きこれらの患者への投与は推奨しない。もし使用する場合，推奨開始用量は15.8 mg 1日2回とする。 *高齢者* 　65歳を超えるLN患者に関するデータは少なく，75歳を超える患者に関するデータは得られていない。75歳を超える患者へのLUPKYNIS投与は推奨しない。 *小児集団* 　5～18歳の小児及び青年におけるLUPKYNISの安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。5歳未満のループス腎炎の小児に対するLUPKYNISの使用経験はない。 投与方法 　LUPKYNISカプセルは経口投与である。 　このソフトカプセルはそのまま飲み込む必要がある。食後又は食間，いずれの服用も可能。 　LUPKYNISはグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースと一緒に服用しないことが望ましい。
備考	2023年8月改訂

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use LUPKYNIS™ safely and effectively. See full prescribing information for LUPKYNIS.

LUPKYNIS (voclosporin) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2021

WARNING: MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTIONS
See full prescribing information for complete boxed warning.

Increased risk for developing serious infections and malignancies with LUPKYNIS or other immunosuppressants that may lead to hospitalization or death. (5.1, 5.2)

----------INDICATIONS AND USAGE----------
LUPKYNIS is a calcineurin-inhibitor immunosuppressant indicated in combination with a background immunosuppressive therapy regimen for the treatment of adult patients with active lupus nephritis (LN). (1, 14)

Limitations of Use: Safety and efficacy of LUPKYNIS have not been established in combination with cyclophosphamide. Use of LUPKYNIS is not recommended in this situation.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
Administration:
- LUPKYNIS must be swallowed whole on an empty stomach. (2.1)
- Administer consistently as close to a 12-hour schedule as possible, and with at least 8 hours between doses. (2.1)
- If a dose is missed, instruct the patient to take it as soon as possible within 4 hours after missing the dose. Beyond the 4-hour time frame, instruct the patient to wait until the usual scheduled time to take the next regular dose. Instruct the patient not to double the next dose. (2.1)
- Instruct patients to avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice while taking LUPKYNIS. (2.1, 7.1)

Dosage Recommendations:
- Before initiating LUPKYNIS, establish an accurate baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) and check blood pressure (BP).
  - Use of LUPKYNIS is not recommended in patients with a baseline eGFR ≤45 mL/min/1.73 m^2 unless the benefit exceeds the risk; these patients may be at increased risk for acute and/or chronic nephrotoxicity. (2.2, 5.3)
  - Do not initiate LUPKYNIS in patients with baseline BP >165/105 mmHg or with hypertensive emergency. (2.2, 5.4)
- Recommended starting dose: 23.7 mg orally, twice a day. (2.3)
- Use LUPKYNIS in combination with mycophenolate mofetil (MMF) and corticosteroids. (2.3)
- Modify the LUPKYNIS dose based on eGFR (2.3, 5.3):
  - Assess eGFR every two weeks for the first month, and every four weeks thereafter.
  - If eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 and reduced from baseline by >20% and <30%, reduce the dose by 7.9 mg twice a day. Re-assess eGFR within two weeks; if eGFR is still reduced from baseline by >20%, reduce the dose again by 7.9 mg twice a day.
  - If eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 and reduced from baseline by ≥30%, discontinue LUPKYNIS. Re-assess eGFR within two weeks; consider re-initiating LUPKYNIS at a lower dose (7.9 mg twice a day) only if eGFR has returned to ≥80% of baseline.
  - For patients that had a decrease in dose due to eGFR, consider increasing the dose by 7.9 mg twice a day for each eGFR measurement that is ≥80% of baseline; do not exceed the starting dose.
- Monitor blood pressure every two weeks for the first month after initiating LUPKYNIS, and as clinically indicated thereafter. For patients with BP >165/105 mmHg or with hypertensive emergency, discontinue LUPKYNIS and initiate antihypertensive therapy. (2.3, 5.4)
- If the patient has not experienced therapeutic benefit by 24 weeks, consider discontinuation of LUPKYNIS. (2.3)
- Consider the risks and benefits of LUPKYNIS treatment beyond one year in light of the patient's treatment response and risk of worsening nephrotoxicity. (2.3, 5.3)

Dosage Adjustments:
- Patients with severe renal impairment: the recommended dose is 15.8 mg twice daily. (2.4, 8.6)
- Patients with mild and moderate hepatic impairment: the recommended dose is 15.8 mg twice daily. (2.4, 8.7)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Capsules: 7.9 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Patients concomitantly using strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin). (4)
- Known serious or severe hypersensitivity reaction to LUPKYNIS or any of its excipients. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Nephrotoxicity (acute and/or chronic): May occur due to LUPKYNIS or concomitant nephrotoxic drugs. Monitor renal function; consider dosage reduction. (5.3)
- Hypertension: May require antihypertensive therapy; monitor relevant drug interactions. (5.4)
- Neurotoxicity: Including risk of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES); monitor for neurologic abnormalities; reduce dosage or discontinue LUPKYNIS. (5.5)
- Hyperkalemia: Risk may be increased with other agents associated with hyperkalemia; monitor serum potassium levels. (5.6)
- QT Prolongation: Consider obtaining electrocardiograms and monitoring electrolytes in patients at high risk. (5.7)
- Immunizations: Avoid live vaccines. (5.8)
- Pure Red Cell Aplasia: Consider discontinuation. (5.9)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most commonly reported adverse reactions (≥3%) were: glomerular filtration rate decreased, hypertension, diarrhea, headache, anemia, cough, urinary tract infection, abdominal pain upper, dyspepsia, alopecia, renal impairment, abdominal pain, mouth ulceration, fatigue, tremor, acute kidney injury, and decreased appetite. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Aurinia Pharmaceuticals at 1-833-672-0028 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Moderate CYP3A4 inhibitors: Reduce LUPKYNIS daily dosage to 15.8 mg in the morning and 7.9 mg in the evening. (2.5, 7.1, 12.3)
- Strong and moderate CYP3A4 inducers: Avoid co-administration. (7.1, 12.3)
- Certain P-gp substrates: Reduce dosage of certain P-gp substrates with a narrow therapeutic window when co-administered with LUPKYNIS. (7.2, 12.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pregnancy: May cause fetal harm. (8.1)
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
- Renal Impairment: Use of LUPKYNIS is not recommended in patients with a baseline eGFR ≤45 mL/min/1.73 m^2 unless the benefit exceeds the risk. If used in patients with severe renal impairment at baseline, LUPKYNIS should be used at a reduced dose. (2.4, 8.6)
- Hepatic Impairment:
  - Mild and moderate hepatic impairment: Dose reduction is required.
  - Severe hepatic impairment: Avoid LUPKYNIS use. (2.4, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 01/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Administration Instructions
2.2 Prior to Initiating LUPKYNIS Therapy
2.3 Dosage Recommendations
2.4 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment
2.5 Dosage Adjustments due to Drug Interactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Lymphoma and Other Malignancies
5.2 Serious Infections
5.3 Nephrotoxicity
5.4 Hypertension
5.5 Neurotoxicity
5.6 Hyperkalemia
5.7 QTc Prolongation
5.8 Immunizations
5.9 Pure Red Cell Aplasia
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on LUPKYNIS
7.2 Effect of LUPKYNIS on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTIONS

Increased risk for developing malignancies and serious infections with LUPKYNIS or other immunosuppressants that may lead to hospitalization or death *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

LUPKYNIS is indicated in combination with a background immunosuppressive therapy regimen *[see Clinical Studies (14)]* for the treatment of adult patients with active lupus nephritis (LN).

Limitations of Use: Safety and efficacy of LUPKYNIS have not been established in combination with cyclophosphamide. Use of LUPKYNIS is not recommended in this situation.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

- LUPKYNIS capsules must be swallowed whole and must not be opened, crushed, or divided.
- LUPKYNIS should be taken on an empty stomach consistently as close to a 12-hour schedule as possible, and with a minimum of 8 hours between doses.
- If a dose is missed, instruct the patient to take it as soon as possible within 4 hours after missing the dose. Beyond the 4-hour time frame, instruct the patient to wait until the usual scheduled time to take the next regular dose. Instruct the patient not to double the next dose.
- Instruct patients to avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice while taking LUPKYNIS *[see Drug Interactions (7.1)]*.

2.2 Prior to Initiating LUPKYNIS Therapy

Establish an accurate baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR). Use of LUPKYNIS is not recommended in patients with a baseline eGFR ≤45 mL/min/1.73 m^2 unless the benefit exceeds the risk; these patients may be at increased risk for acute and/or chronic nephrotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Check blood pressure (BP) at baseline. Do not initiate LUPKYNIS in patients with BP >165/105 mmHg or with hypertensive emergency *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

2.3 Dosage Recommendations

The recommended starting dose of LUPKYNIS is 23.7 mg twice a day.

Use LUPKYNIS in combination with mycophenolate mofetil (MMF) and corticosteroids *[see Clinical Studies (14)]*.

Safety and efficacy of LUPKYNIS have not been established in combination with cyclophosphamide. Use of LUPKYNIS is not recommended in this situation.

Dosage of LUPKYNIS is based on the patient's eGFR. Modify LUPKYNIS dosage based on eGFR *[see Warnings and Precautions (5.3)]*:

- Assess eGFR every two weeks for the first month, and every four weeks thereafter.

- If eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 and reduced from baseline by >20% and <30%, reduce the dose by 7.9 mg twice a day. Re-assess eGFR within two weeks; if eGFR is still reduced from baseline by >20%, reduce the dose again by 7.9 mg twice a day.
- If eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 and reduced from baseline by ≥30%, discontinue LUPKYNIS. Re-assess eGFR within two weeks; consider re-initiating LUPKYNIS at a lower dose (7.9 mg twice a day) only if eGFR has returned to ≥80% of baseline.
- For patients that had a decrease in dose due to eGFR, consider increasing the dose by 7.9 mg twice a day for each eGFR measurement that is ≥80% of baseline; do not exceed the starting dose.

Monitor blood pressure every two weeks for the first month after initiating LUPKYNIS, and as clinically indicated thereafter *[see Warnings and Precautions (5.4)]*. For patients with BP >165/105 mmHg or with hypertensive emergency, discontinue LUPKYNIS and initiate antihypertensive therapy.

If the patient does not experience therapeutic benefit by 24 weeks, consider discontinuation of LUPKYNIS.

Safety and efficacy have not been established beyond one year *[see Clinical Trials Experience (6.1) and Clinical Studies (14)]*. Consider the risks and benefits of longer durations of treatment in light of the patient's treatment response and risk of worsening nephrotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

2.4 Dosage Recommendations in Patients with Renal and Hepatic Impairment

Use of LUPKYNIS is not recommended in patients with a baseline eGFR ≤45 mL/min/1.73 m^2 unless the benefit exceeds the risk; LUPKYNIS has not been studied in patients with a baseline eGFR ≤45 mL/min/1.73 m^2. If used in patients with severe renal impairment at baseline, the recommended starting dose is 15.8 mg twice a day *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and Child-Pugh B), the recommended dose is 15.8 mg twice daily. LUPKYNIS is not recommended to be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.5 Dosage Adjustments due to Drug Interactions

When co-administering LUPKYNIS with moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., verapamil, fluconazole, diltiazem), reduce LUPKYNIS daily dosage to 15.8 mg in the morning and 7.9 mg in the evening. No dose adjustment of LUPKYNIS is recommended when LUPKYNIS is co-administered with mild CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 7.9 mg (voclosporin) oval, pink/orange in color, imprinted on one side with VCS in white ink.

4 CONTRAINDICATIONS

LUPKYNIS is contraindicated in:

- Patients concomitantly using strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) because these medications can significantly increase exposure to LUPKYNIS which may increase the risk of acute and/or chronic nephrotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.3), Drug Interactions (7.1), and Pharmacokinetics (12.3)]*.
- Patients who have had a known serious or severe hypersensitivity reaction to LUPKYNIS or any of its excipients.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Lymphoma and Other Malignancies

Immunosuppressants, including LUPKYNIS, increase the risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly of the skin. The risk appears to be related to the intensity and duration of immunosuppression rather than to the use of any specific agent. Examine patients for skin changes and advise to avoid or limit sun exposure and to avoid artificial UV light (tanning beds, sun lamps) by wearing protective clothing and using a broad spectrum sunscreen with a high protection factor (SPF 30 or higher).

5.2 Serious Infections

Immunosuppressants, including LUPKYNIS, increase the risk of developing bacterial, viral, fungal, and protozoal infections, including opportunistic infections. These infections may lead to serious, including fatal, outcomes. Viral infections reported include cytomegalovirus and herpes zoster infections.

Monitor for the development of infection. Consider the benefits and risks for the individual patient; use the lowest effective dose needed to maintain response.

5.3 Nephrotoxicity

LUPKYNIS, like other calcineurin-inhibitors, can cause acute and/or chronic nephrotoxicity. Nephrotoxicity was reported in clinical trials *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor eGFR regularly during treatment, and consider dose reduction or discontinuation in patients with decreases in eGFR from baseline *[see Dosage and Administration (2.3)];* persistent decrease of eGFR should be evaluated for chronic calcineurin-inhibitor nephrotoxicity.

Consider the risks and benefits of LUPKYNIS treatment in light of the patient's treatment response and risk of worsening nephrotoxicity, including in the following situations:

- Longer treatment duration beyond one year. Safety and efficacy of LUPKYNIS have not been established beyond one year *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]*.
- Co-administration with drugs associated with nephrotoxicity. The risk for acute and/or chronic nephrotoxicity is increased when LUPKYNIS is concomitantly administered with drugs associated with nephrotoxicity.

5.4 Hypertension

Hypertension is a common adverse reaction of LUPKYNIS therapy and may require antihypertensive therapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Some antihypertensive drugs can increase the risk for hyperkalemia *[see Warnings and Precautions (5.7)]*. Certain calcium-channel blocking agents

(verapamil and diltiazem) may increase voclosporin blood concentrations and require dosage reduction of LUPKYNIS *[see Dosage and Administration (2.5) and Drug Interactions (7.2)]*.

Monitor blood pressure regularly during treatment and treat new-onset hypertension and exacerbations of pre-existing hypertension. If a patient experiences increases in blood pressure that cannot be managed with dose reduction of LUPKYNIS or other appropriate medical intervention, consider discontinuation of LUPKYNIS *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 Neurotoxicity

LUPKYNIS, like other calcineurin-inhibitors, may cause a spectrum of neurotoxicities *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The most severe neurotoxicities include posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), delirium, seizure, and coma; others include tremors, paresthesias, headache, mental status changes, and changes in motor and sensory functions. Monitor for neurologic symptoms and consider dosage reduction or discontinuation of LUPKYNIS if neurotoxicity occurs.

5.6 Hyperkalemia

Hyperkalemia, which may be serious and require treatment, has been reported with calcineurin-inhibitors including LUPKYNIS *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Concomitant use of agents associated with hyperkalemia (e.g., potassium-sparing diuretics, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers) may increase the risk for hyperkalemia. Monitor serum potassium levels periodically during treatment.

5.7 QTc Prolongation

LUPKYNIS prolongs the QTc interval in a dose-dependent manner after single dose administration at a dose higher than the recommended lupus nephritis therapeutic dose *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.The use of LUPKYNIS in combination with other drugs that are known to prolong QTc may result in clinically significant QT prolongation.

Certain circumstances may increase the risk of the occurrence of torsade de pointes and/or sudden death in association with the use of drugs that prolong the QTc interval, including (1) bradycardia; (2) hypokalemia or hypomagnesemia; (3) concomitant use of other drugs that prolong the QTc interval; and (4) presence of congenital prolongation of the QT interval.

5.8 Immunizations

Avoid the use of live attenuated vaccines during treatment with LUPKYNIS (e.g., intranasal influenza, measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a typhoid vaccines).

Inactivated vaccines noted to be safe for administration may not be sufficiently immunogenic during treatment with LUPKYNIS.

5.9 Pure Red Cell Aplasia

Cases of pure red cell aplasia (PRCA) have been reported in patients treated with another calcineurin-inhibitor immunosuppressant. All of these patients reported risk factors for PRCA such as parvovirus B19 infection, underlying disease, or concomitant medications associated with PRCA. A mechanism for calcineurin-inhibitor-induced PRCA has not been elucidated. If PRCA is diagnosed, consider discontinuation of LUPKYNIS.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Lymphoma and Other Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Serious Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Nephrotoxicity due to LUPKYNIS and Drug Interactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Neurotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Hyperkalemia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- QTc Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Pure Red Cell Aplasia *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 355 patients with LN were treated with voclosporin in the Phase 2 and 3 clinical studies with 224 exposed for at least 48 weeks.

Patients in Study 1 were randomized to LUPKYNIS 23.7 mg twice a day or placebo *[see Clinical Studies (14)].* Patients in Study 2 were randomized to LUPKYNIS 23.7 mg twice a day, voclosporin 39.5 mg twice a day, or placebo.

Patients received background treatment with MMF 2 g daily and an IV bolus of corticosteroids followed by a pre-specified oral corticosteroid taper dosing schedule; LUPKYNIS dosing was adjusted based on eGFR and BP.

A total of 267 patients received at least 1 dose of LUPKYNIS 23.7 mg twice a day with 184 exposed for at least 48 weeks. A total of 88 patients received at least 1 dose of voclosporin 39.5 mg twice a day with 40 exposed for 48 weeks.

Table 1 lists common adverse reactions occurring in at least 3% of patients receiving LUPKYNIS and at an incidence at least 2% greater than placebo in Studies 1 and 2.

Table 1: Adverse Reactions in ≥3% of Patients Treated with LUPKYNIS 23.7 mg Twice a Day and ≥2% Higher than Placebo in Studies 1 and 2

Adverse Reaction	LUPKYNIS 23.7 mg twice a day (n=267)	Placebo (n=266)
Glomerular filtration rate decreased*	26%	9%
Hypertension	19%	9%
Diarrhea	19%	13%
Headache	15%	8%
Anemia	12%	6%
Cough	11%	2%
Urinary tract infection	10%	6%
Abdominal pain upper	7%	2%
Dyspepsia	6%	3%
Alopecia	6%	3%
Renal Impairment*	6%	3%
Abdominal pain	5%	2%
Mouth ulceration	4%	1%
Fatigue	4%	1%
Tremor	3%	1%
Acute kidney injury*	3%	1%
Decreased appetite	3%	1%

**See Specific Adverse Reactions below (Nephrotoxicity)*

Other adverse reactions reported in less than 3% of patients in the LUPKYNIS 23.7 mg group and at a 2% higher rate than in the placebo group through 48/52 weeks included gingivitis and hypertrichosis.

The integrated LN dataset is presented in the Specific Adverse Reactions section:

Placebo-controlled Studies: Studies 1 and 2 were integrated to represent safety through 48/52 weeks for placebo (n=266), LUPKYNIS 23.7 mg twice a day (n=267), and voclosporin 39.5 mg twice a day (n=88).

Exposure adjusted incidence rates were adjusted by study for all the adverse events reported in this section.

Specific Adverse Reactions

Infections

Infections were reported in 146 patients (107.4 per 100 patient-years) treated with placebo, 166 patients (135.2 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 58 patients (167.5 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day. The most frequent infections were upper respiratory tract infections, urinary tract infections, viral upper respiratory tract infections, and herpes zoster.

Serious infections were reported in 27 patients (12.0 per 100 patient-years) treated with placebo, 27 patients (11.9 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 10 patients (14.4 per 100

patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day. The most frequent serious infections were pneumonia, gastroenteritis, and urinary tract infections.

Opportunistic infections were reported in 2 patients (0.9 per 100 patient-years) treated with placebo, 3 patients (1.3 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 1 patient (1.4 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day. The most frequent opportunistic infections were cytomegalovirus chorioretinitis, cytomegalovirus infection, and herpes zoster cutaneous disseminated.

Nephrotoxicity

Glomerular filtration rate decreased was the most frequently reported adverse reaction, reported in 25 patients (11.3 per 100 patient-years) treated with placebo, 70 patients (37.1 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 27 patients (48.7 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day. In patients treated with LUPKYNIS 23.7 mg twice a day, decreases in glomerular filtration rate occurred within the first 3 months of LUPKYNIS treatment in 50/70 (71%), with 39/50 (78%) resolved or improved following dose modification, and of those 25/39 (64%) resolved or improved within 1 month *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Decreases in glomerular filtration rate resulted in permanent discontinuation of LUPKYNIS in 10/70 (14%), and resolved in 4/10 (40%) 3 months after treatment discontinuation.

Renal adverse reactions (defined as renal impairment, acute kidney injury, blood creatinine increased, azotemia, renal failure, oliguria, and proteinuria) were reported in 22 patients (9.5 per 100 patient-years) treated with placebo, 26 patients (11.3 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 11 patients (16.5 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day.

Serious renal adverse reactions were reported in 9 patients (3.7 per 100 patient-years) treated with placebo, 13 patients (5.6 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 0 patients (0 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day. The most frequent serious renal adverse reactions were acute kidney injury and renal impairment.

Hypertension

Hypertension was reported in 23 patients (10.3 per 100 patient-years) treated with placebo, 51 patients (25.2 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 16 patients (26.0 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day.

Serious hypertension was reported in 1 patient (0.4 per 100 patient-years) treated with placebo, 5 patients (2.1 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 2 patients (2.8 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day.

Neurotoxicity

Nervous system disorders were reported in 44 patients (21.6 per 100 patient-years) treated with placebo, 74 patients (38.9 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 24 patients (42.5 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day. The most frequent neurological adverse reactions were headache, tremor, dizziness, post herpetic neuralgia, migraine, paresthesia, hypoaesthesia, seizure, tension headache, and disturbance in attention.

Serious nervous system disorders were reported in 2 patients (0.9 per 100 patient-years) treated with placebo, 9 patients (3.9 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 3 patients (4.3 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day. The most frequent serious neurological adverse reactions were headache, migraine, seizure, and posterior reversible encephalopathy syndrome.

Malignancy

Malignancies were reported in 0 patients (0 per 100 patient-years) treated with placebo, 4 patients (1.7 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 0 patients (0 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day. These consisted of single occurrences of stage 0 cervical carcinoma, skin neoplasm, pyoderma gangrenosum, and breast tumor excision.

Hyperkalemia

Hyperkalemia was reported in 2 patients (0.8 per 100 patient-years) treated with placebo, 5 patients (2.1 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 1 patient (1.4 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day.

QT Prolongation

QT prolongation was reported in 0 patients (0 per 100 patient-years) treated with placebo, 2 patients (0.9 per 100 patient-years) treated with LUPKYNIS 23.7 mg, and 1 patient (1.4 per 100 patient-years) treated with voclosporin 39.5 mg twice a day.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on LUPKYNIS

Strong and Moderate CYP3A4 Inhibitors

Voclosporin is a sensitive CYP3A4 substrate. Co-administration with strong or moderate CYP3A4 inhibitors increases voclosporin exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may increase the risk of LUPKYNIS adverse reactions. Co-administration of LUPKYNIS with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) is contraindicated *[see Contraindications (4)]*. Reduce LUPKYNIS dosage when co-administered with moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., verapamil, fluconazole, diltiazem) *[see Dosage and Administration (2.4)].* Avoid food or drink containing grapefruit when taking LUPKYNIS.

Strong and Moderate CYP3A4 Inducers

Voclosporin is a sensitive CYP3A4 substrate. Co-administration with strong or moderate CYP3A4 inducers decreases voclosporin exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may decrease the efficacy of LUPKYNIS. Avoid co-administration of LUPKYNIS with strong or moderate CYP3A4 inducers.

7.2 Effect of LUPKYNIS on Other Drugs

Certain P-gp Substrates

Voclosporin is a P-gp inhibitor. Co-administration of voclosporin increases exposure of P-gp substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3*)], which may increase the risk of adverse reactions of

these substrates. For certain P-gp substrates with a narrow therapeutic window, reduce the dosage of the substrate as recommended in its prescribing information, if needed.

OATP1B1 Substrates

The effect of LUPKYNIS on OATP1B1 substrates (e.g., statins) has not been studied clinically. However, voclosporin is an OATP1B1 inhibitor in vitro, and information suggests an increase in the concentration of these substrates is possible *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor for adverse reactions of OATP1B1 substrates when used concomitantly with LUPKYNIS.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Avoid use of LUPKYNIS in pregnant women due to the alcohol content of the drug formulation. The available data on the use of LUPKYNIS in pregnant patients are insufficient to determine whether there is a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with systemic lupus erythematosus (SLE) *(see Clinical Considerations)*.

LUPKYNIS may be used in combination with a background immunosuppressive therapy regimen that includes MMF. MMF used in pregnant women and men whose female partners are pregnant can cause fetal harm (major birth defects and miscarriage). Refer to the MMF prescribing information for more information on its use during pregnancy.

In animal reproductive studies, oral administration of either voclosporin or a 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer was embryocidal and fetocidal in rats and rabbits at doses 15- and 1-times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 23.7 mg twice a day, based on drug exposure AUC. There were no treatment-related fetal malformations or variations. Additional findings of reduced placental and fetal body weights occurred in rabbits at 0.1 to 0.3-times the MRHD and in rats at higher drug exposures. Voclosporin was transferred across the placenta in pregnant rats. For rats, but not all doses in rabbits, these effects were associated with maternal toxicity consisting of reductions in body weight gain. Dystocia was evident in a pre- and postnatal study in rats, but there were no effects of voclosporin on postnatal growth and development *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Pregnant women with SLE are at increased risk of adverse pregnancy outcomes, including worsening of the underlying disease, premature birth, miscarriage, and intrauterine growth restriction. Maternal LN increases the risk of hypertension and preeclampsia/eclampsia. Passage of maternal autoantibodies across the placenta may result in adverse neonatal outcomes, including neonatal lupus and congenital heart block.

Fetal/Neonatal adverse reactions
The formulation of LUPKYNIS contains alcohol (21.6 mg of dehydrated ethanol per capsule for a total daily dose of 129.4 mg/day). Published studies have demonstrated that alcohol is associated with fetal harm including central nervous system abnormalities, behavioral disorders and impaired intellectual development. There is no safe level of alcohol exposure in pregnancy; therefore, avoid use of LUPKYNIS in pregnant women.

Data
Animal Data
Voclosporin (90 to 95% trans-isomer) is the active ingredient in LUPKYNIS. Animal reproductive studies were primarily conducted with an approximate 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer. Similarity of the toxicity effects of the 50:50 mixture and voclosporin was demonstrated in comparative toxicity studies with adult rats. Interconversion between cis and trans isomers was not detected with in vitro or in vivo studies.

In an embryofetal developmental study, pregnant rats were dosed orally, during the period of organogenesis from gestation days 6-17, with the 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer, litter size was reduced due to increased fetal resorptions and deaths at drug exposures approximately 15-times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 25 mg/kg/day). Surviving fetuses had reduced placental weights and slightly reduced fetal weights. There were no treatment-related fetal malformations or variations with doses up to 15-times the MRHD, although reductions in ossification sites were observed in the metatarsal bones. This dose was associated with maternal toxicity based on decreased body weight gain. The no effect dose for both fetal and maternal effects occurred at a drug exposure approximately 7-times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 10 mg/kg/day).

Two embryofetal developmental studies were conducted in pregnant rabbits that received either the 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer or voclosporin during the period of organogenesis from gestation days 6-18. Litter size was reduced due to increased fetal resorptions and deaths with 50:50 mixture at drug exposures approximately the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 20 mg/kg/day). Increased resorptions were observed with voclosporin at 0.1-times the MRHD (on an AUC basis with a maternal dose of 20 mg/kg/day); however, litter size was not significantly affected. Decreased placental weights and fetal body weights were observed with the 50:50 mixture at doses 0.3-times the MRHD and higher (on an AUC basis with maternal oral doses of 10 mg/kg/day and higher). Decreased fetal body weights were observed with voclosporin at doses 0.1-times the MRHD and higher (on an AUC basis with maternal oral doses of 5 mg/kg/day and higher). There were no treatment-related malformations or variations. Both studies had reductions of ossification sites in the metacarpal bones with the 50:50 mixture at doses 2-times the MRHD, and the sternabrae and hyoid body and/or arches with voclosporin at doses 0.1-times the MRHD and higher. The high dose of 20 mg/kg/day 50:50 mixture or voclosporin was associated with maternal toxicity based on decreased body weight gains. These rabbit studies indicated that the toxicity of 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer and voclosporin were qualitatively similar; however, voclosporin was more potent than the 50:50 mixture, consistent with its pharmacological potency. The no effect dose for the fetal effects of voclosporin occurred at a drug exposure approximately 0.01-times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 1 mg/kg/day).

In a pre-and post-natal developmental study, rats were dosed from gestation day 7 through lactation day 20 with a 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer. Dystocia (delayed parturition) occurred at a dose 12-times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 25 mg/kg/day) that

resulted in reductions of the mean number of total pups delivered and surviving pups per litter. This dose was associated with maternal toxicity based on decreased body weight gain. No adverse effects on dams or their pups were observed at doses 3-times the MRHD and lower (on an AUC basis with a maternal oral dose of 10 mg/kg/day). There were no effects on behavioral and physical development, or the reproductive performance of male or female pups. The no effect dose for delivery and pup survival was 10 mg/kg/day.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the presence of voclosporin in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Voclosporin is present in milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Given the serious adverse reactions seen in adult patients treated with LUPKYNIS such as increased risk of serious infections, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment and for at least 7 days after the last dose of LUPKYNIS (approximately 6 elimination half-lives).

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

LUPKYNIS may be used in combination with a background immunosuppressive therapy regimen that includes MMF. If LUPKYNIS is administered with MMF, the information for MMF regarding pregnancy testing, contraception, and infertility also applies to this combination regimen. Refer to MMF prescribing information for additional information.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of LUPKYNIS in pediatric patients has not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of LUPKYNIS did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Renal Impairment

Use of LUPKYNIS is not recommended in patients with a baseline eGFR ≤45 mL/min/1.73 m^2 unless the benefit exceeds the risk. If used in patients with severe renal impairment at baseline, LUPKYNIS should be used at a reduced dose *[see Dosage and Administration (2.4)]*. No dosage adjustment is recommended in patients with mild or moderate renal impairment at baseline *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor eGFR closely.

After initiating therapy, dosing adjustments should be made based on eGFR *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

In patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and Child-Pugh B), reduce the LUPKYNIS dosage *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Avoid LUPKYNIS in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

Cases of accidental overdose have been reported with LUPKYNIS; symptoms may include tremor, headache, nausea and vomiting, infections, tachycardia, urticaria, lethargy, and increases in blood urea nitrogen, serum creatinine, and alanine aminotransferase levels.

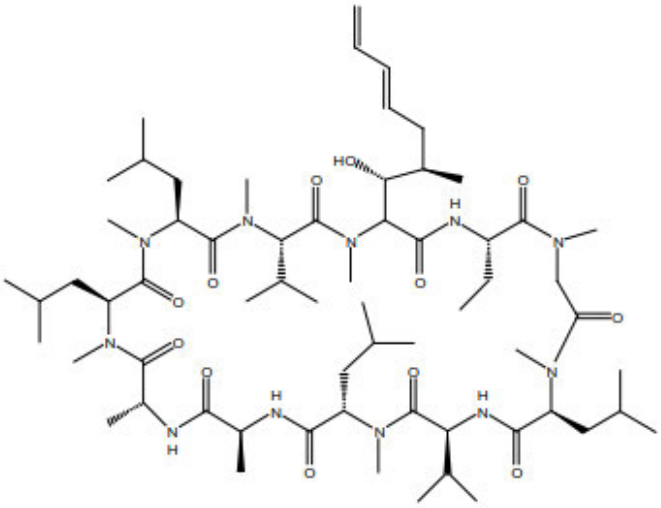
No specific antidote to LUPKYNIS therapy is available. If overdose occurs, general supportive measures and symptomatic treatment should be conducted, including stopping treatment with LUPKYNIS and assessing blood urea nitrogen, serum creatinine, eGFR and alanine aminotransferase levels.

Consider contacting a poison center (1-800-221-2222) or medical toxicologist for advice and review of overdosage management recommendations.

11 DESCRIPTION

LUPKYNIS (voclosporin) capsules, a calcineurin-inhibitor immunosuppressant, is available for administration as soft gelatin capsules containing 7.9 mg voclosporin per capsule. Inactive ingredients include alcohol, Vitamin E polyethylene glycol succinate (NF), polysorbate 40 (NF), medium-chain triglycerides (NF), gelatin, sorbitol, glycerin, iron oxide yellow, iron oxide red, titanium dioxide, and water.

Voclosporin (90 to 95% *trans*-isomer) is the active ingredient in LUPKYNIS. Chemically, voclosporin is named: Cyclo{{(6E)-(2S,3R,4R)-3-hydroxy-4-methyl-2-(methylamino)-6,8-nonadienoyl}-L-2-aminobutyryl-N-methyl-glycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl}. The chemical structure of voclosporin is:



Voclosporin has an empirical formula of $C_{63}H_{111}N_{11}O_{12}$ and a molecular weight of 1214.6 g/mole. It appears as white to off-white solid matter. At ambient temperature, voclosporin is freely soluble in acetone, acetonitrile, ethanol, and methanol, and practically insoluble in heptanes (USP). Voclosporin is practically insoluble (less than 0.1 g/L at 20ºC) in water and melts above 144ºC with decomposition.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

LUPKYNIS is a calcineurin-inhibitor immunosuppressant. The mechanism of voclosporin suppression of calcineurin has not been fully established. Activation of lymphocytes involves an increase in intracellular calcium concentrations that bind to the calcineurin regulatory site and activate calmodulin binding catalytic subunit and through dephosphorylation activates the transcription factor, Nuclear Factor of Activated T-Cell Cytoplasmic (NFATc). The immunosuppressant activity results in inhibition of lymphocyte proliferation, T-cell cytokine production, and expression of T-cell activation surface antigens.

Studies in animal models also support a non-immunological role for calcineurin inhibition in kidney function to stabilize actin cytoskeleton and stress fibers in podocytes leading to increased podocyte integrity in glomeruli.

12.2 Pharmacodynamics

Calcineurin inhibition

Concentration-dependent calcineurin inhibition, measured as the percent of maximum calcineurin inhibition, was observed after oral administration of voclosporin twice daily in healthy volunteers. There is little or no lag time between the time to maximum drug concentration and the time to maximum calcineurin inhibition. Voclosporin inhibits calcineurin in a dose-dependent manner up to a maximum dose of 1.0 mg/kg.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg), single dose study with parallel study design, dose-dependent QT prolonging effect was detected with LUPKYNIS in the dose range of 0.5–4.5 mg/kg (up to 9-fold coverage of the therapeutic exposure). Dose-dependent QT prolongation effect was observed with a time to maximum QTc increase occurring at 4–6-hour postdose across different dose levels. The maximum mean placebo-adjusted changes of QTcF from baseline after LUPKYNIS 0.5 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3.0 mg/kg, and 4.5 mg/kg dose were 6.4 msec, 17.5 msec, 25.7 msec, and 34.6 msec, respectively.

In a separate, randomized, placebo-controlled, crossover study in 31 healthy subjects, an absence of large mean increases (i.e., >20 msec) was observed following 7 days of treatment with LUPKYNIS at 0.3, 0.5 and 1.5 mg/kg twice daily (approximately 6-fold coverage of the therapeutic exposure).

The mechanism for the QT prolonging effect as observed in the single-dose and multiple-dose studies is unknown.

12.3 Pharmacokinetics

The whole blood voclosporin pharmacokinetics increase in a greater than dose-proportional manner over the therapeutic range. With a twice daily dosing regimen, voclosporin achieves steady-state after 6 days and the accumulation is approximately 2-fold.

Absorption

The median T_{max} of voclosporin is 1.5 hours (1 to 4 hours) when administered on an empty stomach.

Effect of Food

Co-administration of voclosporin with food decreased both the rate and extent of absorption: with either low- or high-fat meals, C_{max} and AUC of voclosporin were reduced by 29% to 53% and 15% to 25%, respectively.

Distribution

The apparent volume of distribution (V_{ss}/F) of voclosporin is 2,154 L.

Protein binding of voclosporin is 97%. Voclosporin partitions extensively into red blood cells and distribution between whole blood and plasma is concentration- and temperature-dependent.

Elimination

The mean apparent clearance at steady-state (CL_{ss}/F) of voclosporin is 63.6 L/h, and mean terminal half-life ($t_{1/2}$) is approximately 30 hours (24.9 to 36.5 hours).

Metabolism
Voclosporin is predominantly metabolized by CYP3A4. Voclosporin is the major circulating component and the pharmacologic activity is mainly attributed to the parent molecule. A major metabolite in human whole blood represented 16.7% of total exposure and is about 8-fold less potent than the parent molecule.

Excretion
Following single oral administration of radiolabeled voclosporin 70 mg, 92.7% of the radioactivity was recovered in feces (including 5% as unchanged voclosporin), and 2.1% was recovered in urine (including 0.25% as unchanged voclosporin).

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of voclosporin based on age (18 to 66 years), sex, race (Caucasian, Black, Asian, other), or body weight (37 to 133 kg).

Patients with Renal Impairment
Voclosporin C_{max} and AUC were similar in volunteers with mild (CL_{Cr} 60 to 89 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault) and moderate (CL_{Cr} 30 to 59 mL/min) renal impairment compared to volunteers with normal renal function (CL_{Cr} ≥90 mL/min). The C_{max} and AUC increased 1.5- and 1.7-fold, respectively, in volunteers with severe renal impairment (CL_{Cr} <30 mL/min). The effect of end-stage renal disease (ESRD) with or without hemodialysis on the pharmacokinetics of voclosporin is unknown.

Patients with Hepatic Impairment
Voclosporin C_{max} and AUC increased approximately 1.5- to 2.0-fold in volunteers with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) or moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh C) on the pharmacokinetics of voclosporin is unknown.

Drug Interaction Studies

Effect of Other Drugs on LUPKYNIS
The effect of co-administered drugs on the exposure of voclosporin is shown in Table 2.

Table 2: Change in Pharmacokinetics of Voclosporin in the Presence of Co-administered Drugs

Co-administered Drug	Regimen of Co-administered Drug	Ratio (90% CI)[1]	
		C_{max}	AUC
Ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor)	400 mg QD for 9 days	6.45 (5.02, 8.29)	18.55 (15.89, 21.65)
Verapamil (moderate CYP3A4 and strong P-gp inhibitor)	80 mg TID for 10 days	2.08 (1.89, 2.28)	2.71 (2.56, 2.87)
Rifampin (strong CYP3A4 inducer)	600 mg QD for 10 days	0.32 (0.28, 0.37)	0.13 (0.11, 0.15)

Notes: CI = Confidence interval; CYP = Cytochrome P450; P-gp = P-glycoprotein; QD = once daily; TID = every 8 hours.

[1] Ratios for C_{max} and AUC compare co-administration of the medication with voclosporin vs. administration of voclosporin alone.

- *Moderate CYP3A inhibitors:* Co-administration of multiple doses of fluconazole or diltiazem is predicted to increase voclosporin C_{max} and AUC_{0-12} approximately 2- and 3-fold, respectively.
- *Weak CYP3A inhibitors:* Co-administration of multiple doses of fluvoxamine and cimetidine is predicted to have minimal effects on voclosporin C_{max} and AUC_{0-12}.
- *Moderate CYP3A inducers:* Co-administration of multiple doses of efavirenz is predicted to decrease voclosporin C_{max} and AUC_{0-12} by 61% and 70%, respectively.

In vitro, voclosporin is not a substrate for breast cancer resistance protein (BCRP) or organic anion transporting polypeptides OATP1B1 and OATP1B3.

Effect of LUPKYNIS on other Drugs

Voclosporin was studied on a background therapy that included MMF. Voclosporin 23.7 mg twice a day in patients with SLE (with or without LN) had no effect on MPA exposure. Also, clinical studies indicate that voclosporin is a weak inhibitor of P-gp and has no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of the sensitive CYP3A4 substrate midazolam. Summary of the results from clinical studies which evaluated the effect of voclosporin on other drugs is provided in Table 3.

Table 3: Change in Pharmacokinetics of Co-administered Drugs in the Presence of Voclosporin

Co-administered Drug	Multiple Dose Regimen of Voclosporin	Ratio (90% CI)[1]	
		C_{max}	**AUC**
MMF[2] (immunosuppressant)	23.7 mg BID	0.94 (0.77, 1.16)	1.09 (0.94, 1.26)
Digoxin (P-gp substrate)	0.4 mg/kg BID	1.51 (1.40, 1.63)	1.25 (1.19, 1.31)
Midazolam (sensitive CYP3A4 substrate)	0.4 mg/kg BID	0.89 (0.80, 0.99)	1.02 (0.93, 1.12)

Notes: BID = twice daily; CI = Confidence interval; CYP = Cytochrome P450; MMF = mycophenolate mofetil; P-gp = P-glycoprotein.

[1] Ratios for C_{max} and AUC compare co-administration of the medication with voclosporin vs administration of the medication alone.

[2] Observed effect of voclosporin on mycophenolic acid (MPA).

Based on in vitro studies, voclosporin does not inhibit BCRP, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, or induce CYP1A2, 2B6, 3A4. Voclosporin is an inhibitor of OATP1B1 and OATP1B3.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year mouse carcinogenicity study, administration of voclosporin at oral doses of 3, 10, or 30 mg/kg/day resulted in an increased incidence of malignant lymphoma in high dose females (7.5 times the MRHD on an AUC basis) and a dose-responsive trend for increase in malignant lymphoma in males. Malignant lymphoma was considered drug related in mice. In a 2-year rat carcinogenicity study, oral administration of voclosporin at doses up to 1.25 mg/kg/day in males and 2.5 mg/kg/day in females (doses that result in approximately similar drug exposures in rats) resulted in no statistically significant increases of tumor incidences.

In a 39-week oral toxicology study with monkeys, malignant lymphomas occurred at a dose of 150 mg/kg/day (approximately 4- and 7-times MRHD based on AUC for male and female animals, respectively). [At this dose, monkeys experienced high levels of immunosuppression as indicated by maximum calcineurin inhibition levels (E_{max}) of greater than 80%.]

Voclosporin was not mutagenic or clastogenic in a standard battery of genetic toxicity studies that included the in vitro bacterial reverse mutation assay, in vitro Chinese hamster ovary cell chromosomal aberration assay, and in vivo rat micronucleus assay.

Voclosporin had no effect on fertility at doses up to 25 mg/kg/day in male and female rats (16- and 9-times MRHD based on AUC, respectively).

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of LUPKYNIS were investigated in Study 1 (NCT03021499), a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with a diagnosis of systemic lupus erythematosus and with International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN/RPS) biopsy-proven active Class III or IV LN (alone or in combination with Class V LN) or Class V LN. Patients with Class III or IV LN (alone or in combination with Class V LN) were required to have a urine protein to creatinine (UPCR) ratio of ≥1.5 mg/mg; patients with Class V LN were required to have a UPCR of ≥2 mg/mg.

A total of 357 patients with LN were randomized in a 1:1 ratio to receive either LUPKYNIS 23.7 mg twice daily or placebo.

Patients in both arms received background treatment with MMF and corticosteroids as follows:

- Oral MMF at a target dose of 2 g/day (1 g twice a day). (Patients not already receiving MMF were started on MMF 500 mg twice a day with escalation to MMF 1 g twice a day after the first week.) Dose increases up to 3 g/day were allowed.

- Intravenous (IV) methylprednisolone on Day 1 and Day 2 at a dose of 500 mg/day (body weight ≥45 kg) or 250 mg/day (body weight <45 kg) followed by a reducing taper of oral corticosteroids [oral prednisone 25 mg/day (body weight ≥45 kg) or 20 mg/day (body weight <45 kg); tapered to achieve a target dose of 2.5 mg/day by Week 16].

Throughout the study, patients were prohibited from using immunosuppressants (other than MMF and hydroxychloroquine/chloroquine) and from changing/commencing angiotensin II receptor blockers (ARBs) or angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors.

Patients with baseline eGFR ≤45 mL/min/1.73 m^2 were not enrolled in this study.

Dosage was adjusted based on eGFR and BP in a pre-defined dosage adjustment protocol. Dosage adjustments should follow the dosage recommendations *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

The median age of patients was 31 years (range 18 to 72). The proportion of women was 88%. Approximately 36.1% were White, 9.5% were Black, 30.5% were Asian, 1.1% were American Indian or Alaska Native, and 22.7% were multiple race or other. Approximately 32.5% were Hispanic or Latino.

The mean (SD) daily dose of voclosporin was 41.3 (±9.7) mg/day. The mean (SD) daily dose of MMF was 1.9 (±0.4) g/day; 9% received >2 but ≤3 g/day of MMF. The mean (SD) daily dose of IV methylprednisolone (on Day 1 was 495 (±90) mg/day and Day 2 was 487 (±55) mg/day). The mean (SD) starting oral corticosteroid dose (Day 3) was 22.8 (±4.8) mg/day; approximately 81% received ≤2.5 mg/day of oral corticosteroids at Week 16.

The distribution by kidney biopsy class was Class III or IV (60.8%), Class III or IV in combination with Class V (24.9%), and Class V (14.3%). Mean (SD) eGFR on entry was 91 (±30) mL/min/1.73 m^2. Mean (SD) UPCR on entry was 4.0 (±2.5) mg/mg.

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving complete renal response at Week 52. Complete renal response was defined as follows (both must be met):

- UPCR of ≤0.5 mg/mg, and
- eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2 or no confirmed decrease from baseline in eGFR of >20% or no treatment- or disease-related eGFR-associated event (defined as blood creatinine increased, creatinine renal clearance decreased, glomerular filtration rate decreased, serum creatinine increased, renal impairment, renal failure, or renal failure acute) at time of assessment.

In order to be considered a responder, the patient must not have received more than 10 mg prednisone for ≥3 consecutive days or for ≥7 days in total during Weeks 44 through 52. Patients who received rescue medication or withdrew from the study were considered non-responders.

A higher proportion of patients in the LUPKYNIS arm than the placebo arm achieved complete renal response at Week 52 (Table 4).

Table 4: Complete Renal Response at Week 52 (Study 1)

	LUPKYNIS (N=179)	Placebo (N=178)	Odds Ratio
Primary Endpoint			
Complete Renal Response at Week 52 [n (%)][a]	73 (40.8)	40 (22.5)	2.7 (95% CI: 1.6, 4.3); p<0.001
Components of Primary Endpoint			
UPCR ≤0.5 mg/mg [n (%)]	81 (45.3)	41 (23.0)	3.1 (95% CI: 1.9, 5.0)
eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2 or no confirmed decrease from baseline in eGFR of >20% or no treatment- or disease-related eGFR-associated adverse event [b] at time of assessment [n (%)]	147 (82.1)	135 (75.8)	1.5 (95% CI: 0.8, 2.5)

eGFR = Estimated glomerular filtration rate; UPCR = Urine protein-creatinine ratio; CI = Confidence interval.

a. In order to be considered a responder, the patient must not have received more than 10 mg prednisone for ≥3 consecutive days or for ≥7 days in total during Weeks 44 through 52. Patients who received rescue medication or withdrew from the study were considered non-responders.
b. Treatment- or disease-related eGFR-associated event is defined as blood creatinine increased, creatinine renal clearance decreased, glomerular filtration rate decreased, serum creatinine increased, renal impairment, renal failure, or renal failure acute.

A higher proportion of patients in the LUPKYNIS arm than the placebo arm achieved complete renal response at Week 24 (32.4% vs. 19.7%; odds ratio: 2.2; 95% CI: 1.3, 3.7). Time to UPCR of ≤0.5 mg/mg was shorter in the LUPKYNIS arm than the placebo arm (median time of 169 days vs. 372 days; hazard ratio: 2.0; 95% CI: 1.5, 2.7).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LUPKYNIS (voclosporin) capsules 7.9 mg are oval, pink/orange capsules, imprinted on one side with VCS in white ink, packed in cold-formed aluminum blisters, consisting of laminated backing and lidding materials that are thermo-sealed together. Four individual 3 × 5 blister strips are assembled into a cardboard wallet.

LUPKYNIS is available in:

- NDC 75626-001-01: Wallet containing 60 capsules
- NDC 75626-001-02: Carton containing three wallets (180 capsules)

LUPKYNIS is provided in child-proof packaging to avoid unintentional ingestion of medication by children.

Store at controlled room temperature 20ºC to 25ºC (68ºF to 77ºF); excursions permitted to 15ºC to 30ºC (59ºF to 86ºF) [See USP Controlled Room Temperature].

Do not put LUPKYNIS in another container. Keep capsules in their original packaging until ready to be taken.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Administration
Advise patients to:
- Swallow LUPKYNIS capsules whole, and not to open, crush, or divide LUPKYNIS capsules.

- Take LUPKYNIS on an empty stomach consistently as close to a 12-hour schedule as possible, and with a minimum of 8 hours between doses.
- If a dose is missed, take it as soon as possible within 4 hours after missing the dose. Beyond the 4-hour time frame, wait until the usual scheduled time to take the next regular dose. Do not double the next dose.
- Avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice while taking LUPKYNIS.

Development of Lymphoma and Other Malignancies
Inform patients that they are at an increased risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly of the skin, due to immunosuppression. Advise patients to limit exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light by wearing protective clothing and use a sunscreen with a high protection factor *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*].

Increased Risk of Infection
Inform patients that they are at an increased risk of developing a variety of infections, including opportunistic infections, due to immunosuppression and to contact their physician if they develop any symptoms of infection such as fever, sweats or chills, cough or flu-like symptoms, muscle aches, or warm, red, painful areas on the skin *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)].*

Nephrotoxicity (Acute and/or Chronic)
Inform patients that LUPKYNIS can have toxic effects on the kidney that should be monitored. Advise patients to attend all visits and complete all blood tests ordered by their medical team *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Hypertension
Inform patients that LUPKYNIS can cause high blood pressure which may require treatment with antihypertensive therapy. Advise patients to monitor their blood pressure *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Neurotoxicity
Inform patients that they are at risk of developing adverse neurologic effects including seizure, altered mental status, and tremor. Advise patients to contact their physician should they develop vision changes, delirium, or tremors *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Hyperkalemia
Inform patients that LUPKYNIS can cause hyperkalemia. Monitoring of potassium levels may be necessary, especially with concomitant use of other drugs known to cause hyperkalemia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Drug Interactions
Advise patients to tell their healthcare provider when they start or stop taking any concomitant medications. Strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) are contraindicated with LUPKYNIS, and other CYP3A4 enzyme modulating drugs can alter LUPKYNIS exposure *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7.1)]*.

Pregnancy
Inform female patients of the potential risk to a fetus and to avoid use of LUPKYNIS during pregnancy. When LUPKYNIS is administered in combination with MMF, refer patients to the MMF medication guide. Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation
Advise women not to breastfeed during treatment with LUPKYNIS and for 7 days after the last dose of LUPKYNIS *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Immunizations
Inform patients that LUPKYNIS can interfere with the usual response to immunizations and that they should avoid live vaccines *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Manufactured for:

Aurinia Pharmaceuticals Inc.
#1203-4464 Markham Street
Victoria, BC V8Z7X8
Canada

Distributed by:

Aurinia Pharma U.S., Inc.
77 Upper Rock Circle
Suite 700
Rockville, MD 20850
USA

添付文書中の重要な情報
ここに示した重要情報に，LUPKYNIS™ を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。使用の際には，添付文書の全文を参照すること。

LUPKYNIS（voclosporin）経口カプセル
米国における初回承認：2021 年

警告：悪性腫瘍及び重篤な感染症

枠組みの警告の全文については，添付文書の本文を参照のこと。

LUPKYNIS 又はその他の免疫抑制薬の投与により，重篤な感染症及び悪性腫瘍が発現するリスクが高まり，入院又は死亡につながる可能性がある（5.1，5.2）。

----------効能・効果----------

LUPKYNIS はカルシニューリンを阻害する免疫抑制薬であり，基礎治療である免疫抑制薬との併用で成人の活動性ループス腎炎（LN）治療を適応とする（1，14）。

使用制限：シクロホスファミドとの併用下での LUPKYNIS の安全性及び有効性は確立されていない。このような状況における LUPKYNIS の使用は推奨しない。

----------用法・用量----------

用法：

- LUPKYNIS は空腹時に噛まずに服用する（2.1）。
- できる限り一貫して 12 時間ごとに服用し，投与間隔を少なくとも 8 時間は空けること（2.1）。
- 服用し忘れた場合，飲み忘れから 4 時間以内にできる限り速やかに服用するよう患者に指示する。4 時間を超えた場合は，次の予定服用時間まで待ち，規定量を服用するように患者に指示する。次の服用時に 2 倍量を服用しないように指示する（2.1）。
- LUPKYNIS の服用中はグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースの飲食は避けるよう患者に指示する（2.1，7.1）。

推奨用量：

- LUPKYNIS の投与を開始する前に，正確な推算糸球体濾過率（eGFR）のベースライン値を確認し，血圧をチェックする。
  - ベースラインの eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下の患者では，急性及び/又は慢性の腎毒性が生じるリスクが高まる可能性があるため，ベネフィットがリスクを上回る場合を除き，LUPKYNIS は推奨しない（2.2，5.3）。
  - ベースラインの血圧が 165/105 mmHg を超える，又は高血圧緊急症の患者では LUPKYNIS の投与を開始しない（2.2，5.4）。
- 推奨開始用量：23.7 mg を 1 日 2 回，経口投与（2.3）。
- LUPKYNIS はミコフェノール酸モフェチル（MMF）及び副腎皮質ステロイドと併用投与すること（2.3）。
- eGFR に基づいて LUPKYNIS の用量を調節する（2.3，5.3）：
  - 最初の 1 ヵ月間は隔週で eGFR を評価し，その後は 4 週に 1 回評価する。
  - eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満となり，かつベースラインから 20%超～30%未満まで低下した場合は，用量を 7.9 mg 減量して 1 日 2 回投与する。2 週間以内に eGFR を再評価し，それでも eGFR がベースラインから 20%超低下していた場合は，さらに用量を 7.9 mg 減量して 1 日 2 回投与する。
  - eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満となり，かつベースラインから 30%以上低下した場合は LUPKYNIS の投与を中止する。2 週間以内に eGFR を再評価し，eGFR がベースラインの 80%以上に回復した場合にのみ，低用量（7.9 mg 1 日 2 回）から再開することを検討する。
  - eGFR が低下したために減量した患者では，eGFR 測定でベースラインの 80%以上であることが確認されるごとに，用量を 7.9 mg ずつ増量して 1 日 2 回投与することを検討する。ただし開始用量を超えてはならない。
- LUPKYNIS の投与開始後 1 ヵ月間は血圧を隔週でモニターし，それ以降は臨床上の必要性に応じてモニターする。血圧が 165/105 mmHg を超えている又は高血圧緊急症である患者では LUPKYNIS の投与を中断し，降圧療法を開始する（2.3，5.4）。
- 24 週間以内に治療効果が認められない場合は LUPKYNIS の中止を検討する（2.3）。
- 1 年を超える LUPKYNIS 投与のリスク及びベネフィットを，患者の治療効果及び腎毒性悪化のリスクを踏まえて検討する（2.3，5.3）。

用量調節：

- 重度腎機能障害患者：推奨用量は 15.8 mg 1 日 2 回である（2.4，8.6）。
- 軽度及び中等度の肝機能障害患者：推奨用量は 15.8 mg 1 日 2 回である（2.4，8.7）。

----------剤形及び含量----------

カプセル：7.9 mg（3）

----------禁忌----------

- 強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシンなど）を併用している患者（4）。
- LUPKYNIS 又はその添加物に対し重篤又は重度の過敏症の既往歴がある患者（4）。

----------警告及び使用上の注意----------

- 腎毒性（急性及び/又は慢性）：LUPKYNIS 又は腎毒性を有する併用薬によって生じることがある。腎機能をモニターし，減量を検討する（5.3）。
- 高血圧：降圧療法が必要となる場合がある。関連する薬物相互作用をモニターする（5.4）。
- 神経毒性：可逆性後白質脳症症候群（PRES）のリスクを含む。神経学的異常をモニターし，LUPKYNIS を減量又は中止する（5.5）。
- 高カリウム血症：高カリウム血症と関連性のある他剤の併用によってリスクが高まることがあるため，血清カリウム濃度をモニターする（5.6）。
- QT 延長：リスクの高い患者では，心電図検査の実施及び電解質のモニタリングを検討する（5.7）。
- 予防接種：生ワクチンは避けること（5.8）。
- 赤芽球癆：中止することを検討する（5.9）。

----------副作用----------

最もよく認められた副作用（≥3%）は以下のとおりである：糸球体濾過率減少，高血圧，下痢，頭痛，貧血，咳嗽，尿路

感染，上腹部痛，消化不良，脱毛症，腎機能障害，腹痛，口腔内潰瘍形成，疲労，振戦，急性腎障害，食欲減退（6.1）。

副作用と疑われる事象を報告する場合，Aurinia Pharmaceuticals 1-833-672-0028，FDA 1-800-FDA-1088，又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

----------薬物相互作用----------

- 中等度の CYP3A4 阻害薬：LUPKYNIS の 1 日量を，朝は 15.8 mg に，夜は 7.9 mg に減量する（2.5，7.1，12.3）。
- 強力及び中等度の CYP3A4 誘導薬：併用投与は避けること（7.1，12.3）。
- 特定の P 糖蛋白基質薬：治療域の狭い P 糖蛋白の基質となる薬を LUPKYNIS と併用投与する際は，P 糖蛋白基質薬を減量する（7.2，12.3）。

----------特定集団への投与----------

- 妊娠：胎児に悪影響を及ぼす可能性がある（8.1）。
- 授乳：授乳しないよう指示する（8.2）。
- 腎障害：ベースラインの eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下の患者では，ベネフィットがリスクを上回る場合を除き LUPKYNIS は推奨しない。ベースライン時に重度腎機能障害を有する患者に LUPKYNIS を投与する場合は，LUPKYNIS を減量して投与すること（2.4，8.6）。
- 肝障害：
  - 軽度及び中等度の肝機能障害：減量する必要がある。
  - 重度の肝機能障害：LUPKYNIS の使用は避けること（2.4，8.7）。

詳細は，17 章「患者へのカウンセリング情報」を参照。

改訂：2021 年 01 月

添付文書本文：目次*

警告：悪性腫瘍及び重篤な感染症
1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 投与に関する重要な指示
2.2 LUPKYNIS 治療の開始前
2.3 推奨用量
2.4 腎機能障害患者及び肝機能障害患者における推奨用量
2.5 薬物相互作用による用量調節
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 リンパ腫及びその他の悪性腫瘍
5.2 重篤な感染症
5.3 腎毒性
5.4 高血圧
5.5 神経毒性
5.6 高カリウム血症
5.7 QTc 延長
5.8 予防接種
5.9 赤芽球癆
6 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
7 薬物相互作用
7.1 他剤が LUPKYNIS に及ぼす影響
7.2 LUPKYNIS が他剤に及ぼす影響
8 特定集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.3 生殖能を有する男女
8.4 小児への使用
8.5 高齢者への使用
8.6 腎障害
8.7 肝障害
10. 過量投与
11. 製剤の概略
12. 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13. 非臨床毒性
13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害
14. 臨床試験
16. 供給形態/保管及び取扱い
17. 患者へのカウンセリング情報

* 添付文書本文から削除された章又は項は記載していない。

参照 ID: 4735432

添付文書本文

警告：悪性腫瘍及び重篤な感染症

LUPKYNIS 又はその他の免疫抑制薬により，悪性腫瘍及び重篤な感染症のリスクが高まり，入院又は死亡につながる可能性がある（*「警告及び使用上の注意」5.1，5.2 項参照*）。

1　効能・効果

LUPKYNIS は，基礎治療である免疫抑制薬との併用（*「臨床試験」14 項参照*）で成人の活動性ループス腎炎（LN）治療を適応とする。

使用制限：シクロホスファミドとの併用下での LUPKYNIS の安全性及び有効性は確立されていない。このような状況における LUPKYNIS の使用は推奨しない。

2　用法・用量

2.1　投与に関する重要な指示

- LUPKYNIS カプセルは噛まずに服用し，カプセルを開けたり，砕いたり，分割したりしない。
- LUPKYNIS は空腹時にできる限り一貫して 12 時間ごとに服用し，投与間隔を少なくとも 8 時間は空けること。
- 服用し忘れた場合，飲み忘れから 4 時間以内にできる限り速やかに服用するよう患者に指示する。4 時間を超えた場合は，次の予定服用時間まで待ち，規定量を服用するように患者に指示する。次の服用時に 2 倍量を服用しないように指示する。
- LUPKYNIS の服用中はグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースの飲食は避けるよう患者に指示する（*「薬物相互作用」7.1 項参照*）。

2.2　LUPKYNIS 治療の開始前

正確な推算糸球体濾過率（eGFR）のベースライン値を確認する。ベースラインの eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下の患者では，急性及び/又は慢性の腎毒性が生じるリスクが高まる可能性があるため，ベネフィットがリスクを上回る場合を除き，LUPKYNIS を推奨しない（*「警告及び使用上の注意」5.3 項参照*）。

ベースライン時に血圧をチェックする。ベースラインの血圧が 165/105 mmHg を超える，又は高血圧緊急症の患者では LUPKYNIS の投与を開始しない（*「警告及び使用上の注意」5.4 項参照*）。

2.3　推奨用量

LUPKYNIS の推奨開始用量は 23.7 mg 1 日 2 回である。

LUPKYNIS はミコフェノール酸モフェチル（MMF）及び副腎皮質ステロイドと併用投与する

こと（*「臨床試験」14 項参照*）。

シクロホスファミドとの併用下での LUPKYNIS の安全性及び有効性は確立されていない。このような状況における LUPKYNIS の使用は推奨しない。

LUPKYNIS の用量は患者の eGFR に基づいて決定する。LUPKYNIS の用量は，次のように eGFR に基づいて変更する（*「警告及び使用上の注意」5.3 項参照*）。

- 最初の 1 ヵ月間は隔週で eGFR を評価し，その後は 4 週に 1 回評価する。
- eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満となり，かつベースラインから 20%超～30%未満まで低下した場合は，用量を 7.9 mg 減量して 1 日 2 回投与する。2 週間以内に eGFR を再評価し，それでも eGFR がベースラインから 20%超低下していた場合は，さらに用量を 7.9 mg 減量して 1 日 2 回投与する。
- eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満となり，かつベースラインから 30%以上低下した場合は LUPKYNIS の投与を中止する。2 週間以内に eGFR を再評価し，eGFR がベースラインの 80%以上に回復した場合にのみ，低用量（7.9 mg 1 日 2 回）から再開することを検討する。
- eGFR が低下したために減量した患者では，eGFR 測定でベースラインの 80%以上であることが確認されるごとに，用量を 7.9 mg ずつ増量して 1 日 2 回投与することを検討する。ただし，開始用量を超えてはならない。

LUPKYNIS の投与開始後 1 ヵ月間は血圧を隔週でモニターし，それ以降は臨床上の必要性に応じてモニターする（*「警告及び使用上の注意」5.4 項参照*）。血圧が 165/105 mmHg を超えている又は高血圧緊急症である患者では LUPKYNIS の投与を中断し，降圧療法を開始する。

24 週間以内に治療効果が認められない場合は LUPKYNIS の中止を検討する。

1 年を超える安全性及び有効性は確立されていない（*「臨床試験での経験」6.1 項*及び *「臨床試験」14 項参照*）。長期間投与のリスク及びベネフィットを，患者の治療効果及び腎毒性悪化のリスクを踏まえて検討する（*「警告及び使用上の注意」5.3 項参照*）。

2.4　腎機能障害患者及び肝機能障害患者における推奨用量

ベースラインの eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下の患者では，ベネフィットがリスクを上回る場合を除き，LUPKYNIS は推奨しない。ベースラインの eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下の患者を対象とした LUPKYNIS の試験は実施していない。ベースライン時に重度腎機能障害を有する患者に LUPKYNIS を投与する場合，推奨開始用量は 15.8 mg 1 日 2 回である（*「特殊集団への投与」8.6 項*及び *「臨床薬理」12.3 項*参照）。

軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B）患者に対する推奨用量は，15.8 mg 1 日 2 回である。重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者に対する LUPKYNIS の投与は推奨しない（*「特殊集団への投与」8.7 項*及び *「臨床薬理」12.3 項*参照）。

2.5　薬物相互作用による用量調節

LUPKYNIS を中等度の CYP3A4 阻害薬（ベラパミル，フルコナゾール，ジルチアゼムなど）と併用投与する際は，LUPKYNIS の 1 日量を，朝は 15.8 mg に，夜は 7.9 mg に減量する。

LUPKYNIS を弱い CYP3A4 阻害薬と併用投与する際は，LUPKYNIS の用量調節は推奨しない（*「薬物相互作用」7.1 項*及び *「臨床薬理」12.3 項*参照）。

3　剤形及び含量

カプセル：7.9 mg（voclosporin）楕円形，桃色/橙色，片面に白インクで「VCS」の印字。

4　禁忌

LUPKYNIS は以下の患者に禁忌である：

- 強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシンなど）を併用している患者。これらの薬物は LUPKYNIS の曝露量を顕著に増加させ，急性及び/又は慢性の腎毒性のリスクを高める可能性がある（「*警告及び使用上の注意」5.3 項*，「*臨床試験での経験」7.1 項*及び *「薬物動態」*12.3 *項*参照）。
- LUPKYNIS 又はその添加物に対し重篤又は重度の過敏症の既往歴がある患者。

5　警告及び使用上の注意

5.1　リンパ腫及びその他の悪性腫瘍

LUPKYNIS を含む免疫抑制薬は，リンパ腫及びその他（特に皮膚）の悪性腫瘍の発現リスクを高める。このリスクは特定の薬物の使用に関連するというより，免疫抑制の強度及び持続時間に関連するようである。患者の皮膚変化を調べ，患者には，肌を保護する服を着用して防止指数の高い（SPF 30 以上の）広域スペクトルの日焼け止め剤を使用することにより，日光への曝露を避ける又は制限するよう，また，人工紫外線（日焼けベッド，太陽灯）への曝露を避けるよう指示する。

5.2　重篤な感染症

LUPKYNIS を含む免疫抑制薬は，日和見感染症を含む細菌性，ウイルス性，真菌及び原虫の感染症の発現リスクを高める。これらの感染症は重篤な転帰（死亡を含む）に至る可能性がある。報告されているウイルス感染症にはサイトメガロウイルス感染症及び帯状疱疹などがある。

感染症の発現をモニターする。患者ごとにベネフィットとリスクを検討し，効果を維持するために必要な最小有効用量を使用する。

5.3　腎毒性

LUPKYNIS は，その他のカルシニューリン阻害薬と同様に，急性及び/又は慢性の腎毒性を引き起こす可能性がある。臨床試験において腎毒性が報告されている（*「副作用」6.1 項参照*）。投与期間中は eGFR を定期的にモニターし，eGFR がベースラインから低下した患者では減量又は中止を検討する（*「用法・用量」2.3 項参照*）。eGFR の継続的な低下が認められた場合は，慢性的なカルシニューリン阻害薬に伴う腎毒性について評価すること。

LUPKYNIS 投与のリスク及びベネフィットを，以下の状況を含めて，患者の治療効果及び腎毒性悪化のリスクを踏まえて検討する：

- 投与期間が 1 年を超えるとき。1 年を超える LUPKYNIS の安全性及び有効性は確立されて

いない（*「副作用」6.1 項*及び*「臨床試験」14 項*参照）。

- 腎毒性と関連性のある薬物と併用投与するとき。腎毒性と関連性のある薬物を LUPKYNIS と併用投与したとき，急性及び/又は慢性の腎毒性のリスクが高まる。

5.4 高血圧

高血圧は，LUPKYNIS による治療によく認められる副作用であり，降圧療法が必要となる場合がある（*「副作用」6.1 項参照*）。一部の降圧薬は高カリウム血症のリスクを高める可能性がある（*「警告及び使用上の注意」5.7 項参照*）。特定のカルシウムチャネル遮断薬（ベラパミル及びジルチアゼム）は voclosporin の血中濃度を高める可能性があり，LUPKYNIS の減量が必要になることがある（*「用法・用量」2.5 項*及び「*薬物相互作用」7.2 項参照*）。

投与中は血圧を定期的にモニターし，高血圧の新規発症及び投与前からの高血圧の増悪があれば治療する。LUPKYNIS の減量又はその他の適切な医学的介入によって管理できない血圧上昇の場合，LUPKYNIS の投与中止を検討する（*「用法・用量」2.3 項参照*）。

5.5 神経毒性

LUPKYNIS は，その他のカルシニューリン阻害薬と同様に，幅広い神経毒性を引き起こす可能性がある（*「副作用」6.1 項参照*）。最も重度の神経毒性は，可逆性後白質脳症症候群（PRES），譫妄，痙攣発作，及び昏睡である。その他の神経毒性には，振戦，錯感覚，頭痛，精神状態変化，及び運動・感覚機能の変化などがある。神経毒性が発現した場合は神経症状をモニターし，LUPKYNIS の減量又は投与中止を検討する。

5.6 高カリウム血症

重篤で治療を必要とすることがある高カリウム血症が，LUPKYNIS を含むカルシニューリン阻害薬で報告されている（*「副作用」6.1 項参照*）。高カリウム血症と関連性のある薬物（カリウム保持性利尿薬，ACE 阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬など）との併用は，高カリウム血症のリスクを高める可能性がある。投与中は血清カリウム濃度を定期的にモニターする。

5.7 QTc 延長

LUPKYNIS は，ループス腎炎の推奨治療用量を超える用量で単回投与したとき，用量依存的に QTc 間隔を延長させる（*「臨床薬理」12.2 項参照*）。LUPKYNIS と，QTc を延長させることが確認されている他剤との併用により，臨床的に問題となる QT 延長が生じる可能性がある。

以下のような状況下では，QTc 間隔を延長する薬物の使用に伴う torsade de pointes 及び/又は突然死が発現するリスクが高まる可能性がある：（1）徐脈，（2）低カリウム血症又は低マグネシウム血症，（3）QTc 間隔を延長する他剤との併用，（4）先天的な QT 間隔延長を有する。

5.8 予防接種

LUPKYNIS による治療中は弱毒生ワクチンの使用を避ける（経鼻インフルエンザ，麻疹，流行性耳下腺炎，風疹，経口ポリオ，BCG，黄熱，水痘，TY21a チフスワクチンなど）。

安全に接種できるとされている不活化ワクチンは，LUPKYNIS による治療中は十分な免疫原

性をもたない可能性がある。

5.9 赤芽球癆

カルシニューリンを阻害する別の免疫抑制薬を投与された患者に，赤芽球癆（PRCA）が報告されている。これらの患者にはすべて，パルボウイルス B19 感染，基礎疾患，又は PRCA と関連性のある薬物の併用など，PRCA のリスク因子が報告されていた。カルシニューリン阻害薬により PRCA が発現する機序は解明されていない。PRCA が診断された場合は，LUPKYNIS の投与中止を検討すること。

6 副作用

以下に示す臨床的に重要な副作用は，本添付文書中の他の項に記載している。

- リンパ腫及びその他の悪性腫瘍（*「警告及び使用上の注意」5.1 項参照*）
- 重篤な感染症（*「警告及び使用上の注意」5.2 項参照*）
- LUPKYNIS 及び薬物相互作用による腎毒性（*「警告及び使用上の注意」5.3 項参照*）
- 高血圧（*「警告及び使用上の注意」5.4 項参照*）
- 神経毒性（*「警告及び使用上の注意」5.5 項参照*）
- 高カリウム血症（*「警告及び使用上の注意」5.6 項参照*）
- QTc 延長（*「警告及び使用上の注意」5.7 項参照*）
- 赤芽球癆（*「警告及び使用上の注意」5.9 項参照*）

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は大きく異なる条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現割合を別の薬剤の臨床試験における発現割合と直接比較することはできず，また，実際の診療で認められる発現割合を反映していない可能性がある。

第 II 相及び第 III 相試験において合計 355 例のループス腎炎患者に voclosporin を投与し，このうち 224 例には 48 週以上の投与を行った。

試験 1 では患者を LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群又はプラセボ群に無作為に割付けた（*「臨床試験」14 項参照*）。試験 2 では患者を LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群，voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群，又はプラセボ群に無作為に割付けた。

患者には，基礎治療として MMF 2 g/日の投与及び副腎皮質ステロイドの急速静脈内投与を行い，次いで事前に規定した投与スケジュールに従って経口ステロイド薬を漸減した。LUPKYNIS の用量を eGFR 及び血圧に基づいて調節した。

合計 267 例に 1 回以上の LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回投与を行い，このうち 184 例には 48 週間以上投与した。合計 88 例に 1 回以上の voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回投与を行い，このうち 40 例には 48 週間投与した。

試験 1 及び 2 において LUPKYNIS 投与例の 3%以上に発現し，かつ発現割合がプラセボ群と比較して 2%以上高かった副作用を表 1 に示した。

表 1　　試験 1 及び 2 において LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回投与例の 3%以上に発現し，かつ発現割合がプラセボ群と比較して 2%以上高かった副作用

副作用	LUPKYNIS 23.7 mg 1日2回 (n = 267)	プラセボ (n = 266)
糸球体濾過率減少*	26%	9%
高血圧	19%	9%
下痢	19%	13%
頭痛	15%	8%
貧血	12%	6%
咳嗽	11%	2%
尿路感染	10%	6%
上腹部痛	7%	2%
消化不良	6%	3%
脱毛症	6%	3%
腎機能障害*	6%	3%
腹痛	5%	2%
口腔内潰瘍形成	4%	1%
疲労	4%	1%
振戦	3%	1%
急性腎障害*	3%	1%
食欲減退	3%	1%

**特異的な副作用は下記（「腎毒性」）参照*

その他，48/52 週間に LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 3%未満に報告され，かつ発現割合がプラセボ群と比較して 2%以上高かった副作用には，歯肉炎及び多毛症がある。

この統合した LN データセットを，特異的な副作用の項に示す。

プラセボ対照試験：試験 1 及び 2 を統合し，48/52 週間のプラセボ（n = 266），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回（n = 267），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回（n = 88）の安全性を示した。

曝露量で調整した発現割合は，本項に報告したすべての有害事象について試験により調整した。

特異的な副作用

感染症

感染症は，プラセボ群の 146 例（107.4/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 166 例（135.2/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 58 例（167.5/100 人・年）に報告された。最もよく認められた感染症は上気道感染，尿路感染，ウイルス性上気道感染，及び帯状疱疹であった。

重篤な感染症は，プラセボ群の 27 例（12.0/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 27 例（11.9/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 10 例（14.4/100 人・年）に報告された。最もよく認められた重篤な感染症は肺炎，胃腸炎及び尿路感染であった。

日和見感染症は，プラセボ群の 2 例（0.9/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 3 例（1.3/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 1 例（1.4/100 人・年）に報告された。

最もよく認められた日和見感染症はサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎，サイトメガロウイルス感染，及び皮膚播種性帯状疱疹であった。

腎毒性

糸球体濾過率減少は最もよく認められた副作用であり，プラセボ群の 25 例（11.3/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 70 例（37.1/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 27 例（48.7/100 人・年）に報告された。LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群における糸球体濾過率減少は，LUPKYNIS 投与開始後 3 ヵ月以内に 50/70 例（71%）で発現し，このうち 39/50 例（78%）は用量変更後に消失/改善し，さらに 25/39 例（64%）は 1 ヵ月以内に消失/改善していた（*「用法・用量」2.3 項参照*）。LUPKYNIS 投与群の 10/70 例（14%）は糸球体濾過率減少のために投与中止に至り，このうち 4/10 例（40%）は投与中止 3 ヵ月後に消失していた。

腎臓の副作用（腎機能障害，急性腎障害，血中クレアチニン増加，高窒素血症，腎不全，乏尿，及び蛋白尿と定義）は，プラセボ群の 22 例（9.5/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 26 例（11.3/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 11 例（16.5/100 人・年）に報告された。

重篤な腎臓の副作用は，プラセボ群の 9 例（3.7/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 13 例（5.6/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 0 例（0/100 人・年）に報告された。最もよく認められた重篤な腎臓の副作用は，急性腎障害及び腎機能障害であった。

高血圧

高血圧は，プラセボ群の 23 例（10.3/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 51 例（25.2/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 16 例（26.0/100 人・年）に報告された。

重篤な高血圧は，プラセボ群の 1 例（0.4/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 5 例（2.1/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 2 例（2.8/100 人・年）に報告された。

神経毒性

神経系障害は，プラセボ群の 44 例（21.6/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 74 例（38.9/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 24 例（42.5/100 人・年）に報告された。最もよく認められた神経系の副作用は頭痛，振戦，浮動性めまい，ヘルペス後神経痛，片頭痛，錯感覚，感覚鈍麻，痙攣発作，緊張性頭痛及び注意力障害であった。

重篤な神経系障害は，プラセボ群の 2 例（0.9/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 9 例（3.9/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 3 例（4.3/100 人・年）に報告された。最もよく認められた重篤な神経系の副作用は頭痛，片頭痛，痙攣発作及び可逆性後白質脳症症候群であった。

悪性腫瘍

悪性腫瘍は，プラセボ群の 0 例（0/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 4 例（1.7/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 0 例（0/100 人・年）に報告された。これらは Stage 0 の子宮頚部癌，皮膚新生物，壊疽性膿皮症及び乳房腫瘍切除が各 1 例であった。

高カリウム血症

高カリウム血症は，プラセボ群の 2 例（0.8/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 5 例（2.1/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 1 例（1.4/100 人・年）に報告された。

QT 延長

QT 延長は，プラセボ群の 0 例（0/100 人・年），LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回群の 2 例（0.9/100 人・年），及び voclosporin 39.5 mg 1 日 2 回群の 1 例（1.4/100 人・年）に報告された。

7　薬物相互作用

7.1　他剤が LUPKYNIS に及ぼす影響

強力及び中等度の CYP3A4 阻害薬

voclosporin は CYP3A4 による代謝を受けやすい基質である。強力又は中等度の CYP3A4 阻害薬と併用投与したとき，voclosporin の曝露量は増加し（*「臨床薬理」12.3 項参照*），LUPKYNIS の副作用のリスクが高まる可能性がある。LUPKYNIS と強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシンなど）の併用投与は禁忌である（*「禁忌」4 項参照*）。中等度の CYP3A4 阻害薬（ベラパミル，フルコナゾール，ジルチアゼムなど）と併用投与する際は，LUPKYNIS を減量する（*「用法・用量」2.4 項参照*）。LUPKYNIS を服用する際はグレープフルーツを含有する食品又は飲料を避けること。

強力及び中等度の CYP3A4 誘導薬

voclosporin は CYP3A4 による代謝を受けやすい基質である。強力又は中等度の CYP3A4 誘導薬と併用投与したとき，voclosporin の曝露量は減少し（*「臨床薬理」12.3 項参照*），LUPKYNIS の有効性が低下する可能性がある。LUPKYNIS と強力又は中等度の CYP3A4 誘導薬との併用投与は避けること。

7.2　LUPKYNIS が他剤に及ぼす影響

特定の P 糖蛋白基質薬

voclosporin は P 糖蛋白阻害薬である。voclosporin との併用投与により P 糖蛋白基質の曝露量が増加し（*「臨床薬理」12.3 項参照*），これらの基質の副作用が発現するリスクが高まる可能性がある。治療域の狭い特定の P 糖蛋白の基質となる薬については，必要に応じて基質の添付文書の推奨に従って用量を減量すること。

OATP1B1 の基質薬

OATP1B1 の基質となる薬（スタチン系薬剤など）に及ぼす LUPKYNIS の影響は，臨床的に検討されていない。しかし，voclosporin は in vitro において OATP1B1 阻害薬であり，これらの基質濃度が増加する可能性を示唆している（*「臨床薬理」12.3 項参照*）。OATP1B1 の基質薬を LUPKYNIS と併用投与する際は，OATP1B1 の基質薬の副作用をモニターすること。

8　特定集団への投与

8.1　妊娠

リスクの要約

本剤はアルコールを含有しているため，妊婦への投与は避けること。妊娠中の患者へのLUPKYNIS 使用に関するデータは十分に得られていないことから，主要な先天異常，自然流産，及び母体/胎児への有害転帰に対して本剤に関連したリスクがあるかどうかを判断することはできない。母体及び胎児に全身性エリテマトーデス（SLE）に伴うリスクがある（*「臨床的な考察」参照*）。

LUPKYNIS は，基礎治療である免疫抑制薬（MMF を含む）と併用投与することができる。妊婦，及び女性パートナーが妊娠している男性への MMF の使用は，胎児に悪影響（主要な先天異常及び自然流産）を及ぼす可能性がある。妊娠中の MMF 使用に関する詳細は，MMF の添付文書を参照する。

動物を用いた生殖発生毒性試験において，ラット及びウサギに voclosporin 又は voclosporin とそのシス異性体の混液（50:50）のいずれかを，ヒト最大推奨用量（MRHD）である 23.7 mg 1 日 2 回の 15 倍及び 1 倍用量（薬物曝露量 AUC に基づく）で経口投与したとき，胚・胎児致死性が認められた。投与に関連した胎児異常及び変異は認められなかった。さらに，MRHD の 0.1～0.3 倍の用量を投与されたウサギ，及び高い薬物曝露量であったラットにおいて，胎盤重量及び胎児体重の減少が認められた。妊娠ラットにおいて voclosporin は胎盤を通過した。ラットにおいて認められたこれら影響は（ウサギはすべての用量ではないが），体重増加抑制からなる母動物毒性と関連付けられた。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験において難産が認められたが，出生後の成長及び発達に対する voclosporin の影響は認められなかった（*データ*参照）。

本剤の投与対象となる集団での，主要な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。妊娠はすべて，先天異常，死産又はその他の有害転帰という背景リスクを伴う。米国における一般的な集団では，臨床で認められた妊娠における主要な先天異常及び流産の背景リスクは，それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

臨床的な考察

疾患に伴う母体及び/又は胚/胎児のリスク

全身性エリテマトーデスを有する妊婦は，基礎疾患の悪化，早産，自然流産，子宮内胎児発育遅延などの有害な妊娠転帰をたどるリスクが高い。母体がループス腎炎であるとき，高血圧及び子癇前症/子癇となるリスクが高い。母体の自己抗体が胎盤を通過することで，新生児に新生児ループスや先天性心ブロックなどの有害転帰を引き起こす可能性がある。

胎児・新生児での副作用

LUPKYNIS 製剤にはアルコールが含まれている（1 日量 129.4 mg の 1 カプセルあたり脱水エタノール 21.6 mg）。公表研究により，アルコールは胎児に中枢神経系異常，行動障害及び知的発達障害などの悪影響を及ぼすことが実証されている。妊娠中のアルコール曝露量に安全レベルは確立されていないため，妊婦は LUPKYNIS の服用を避けること。

データ

動物データ

LUPKYNIS の有効成分は，voclosporin（トランス異性体を 90%～95%含む）である。動物の生殖発生毒性試験は主に，voclosporin とそのシス異性体の混液（約 50:50）を用いて実施した。成獣ラットを用いた比較毒性試験において，50:50 混液と voclosporin の毒性の類似性が示されている。シス異性体とトランス異性体との間の相互変換は，in vitro 試験及び in vivo 試験のいずれにおいても検出されなかった。

胚・胎児発生に関する試験において，妊娠ラットに，妊娠 6 日～17 日の器官形成期に voclosporin とそのシス異性体の混液（50:50）を経口投与したところ，MRHD の約 15 倍の薬物曝露量（母動物に 25 mg/kg/日を経口投与したときの AUC に基づく）において胚・胎児死亡が増加したことにより，一腹あたりの胎児数が減少した。生存胎児の胎盤重量は減少し，胎児体重は軽度に減少していた。MRHD の 15 倍までの用量では，投与に関連した胎児異常及び変異は認められなかったが，中足骨で骨化部位が減少していた。この用量で母動物の体重増加量の減少が生じ，母動物毒性が認められた。MRHD の約 7 倍の薬物曝露量（母動物に 10 mg/kg/日を経口投与したときの AUC に基づく）では，胎児と母動物のいずれにも影響は認められなかった。

妊娠ウサギを用いて胚・胎児発生に関する試験を 2 試験実施し，妊娠 6 日～18 日の器官形成期に，voclosporin とそのシス異性体の混液（50:50）又は voclosporin を投与した。50:50 の混液をほぼ MRHD の曝露量（母動物に 20 mg/kg/日を経口投与したときの AUC に基づく）で投与したとき，胚・胎児死亡が増加したことにより，一腹あたりの胎児数が減少した。voclosporin を MRHD の 0.1 倍の曝露量（母動物に 20 mg/kg/日を投与したときの AUC に基づく）で投与したとき，吸収胚数の増加が認められたが，一腹あたりの胎児数は顕著な影響を受けなかった。50:50 の混液を MRHD の 0.3 倍以上の用量（母動物に 10 mg/kg/日以上を経口投与したときの AUC に基づく）で投与したとき，胎盤重量及び胎児体重の減少が認められた。voclosporin を MRHD の 0.1 倍以上の用量（母動物に 5 mg/kg/日以上を経口投与したときの AUC に基づく）で投与したとき，胎児体重の減少が認められた。投与に関連した異常及び変異は認められなかった。いずれの試験でも，50:50 の混液を MRHD の 2 倍の用量で投与したとき中手骨の骨化部位が減少し，voclosporin を MRHD の 0.1 倍以上の用量で投与したとき胸骨分節及び舌骨の骨化部位が減少していた。50:50 の混液又は voclosporin を 20 mg/kg/日という高用量で投与したとき，体重増加量の減少が生じて母動物毒性が認められた。これらのウサギ試験から，voclosporin とシス異性体の 50:50 の混液と voclosporin の毒性は質的に類似しているが，その薬理学的効力に一致して voclosporin の方が 50:50 の混液よりも強力であることが示された。voclosporin を MRHD の約 0.01 倍の薬物曝露量（母動物に 1 mg/kg/日を経口投与したときの AUC に基づく）では，胎児に影響は認められなかった。

出生前-出生後発生試験において，ラットに妊娠 7 日～授乳 20 日まで voclosporin とそのシス異性体の混液（50:50）を投与した。混液を MRHD の 12 倍の用量（母動物に 25 mg/kg/日を経口投与したときの AUC に基づく）で投与したとき，難産（分娩遅延）が生じ，総出生児数及び同腹児あたりの生存児数の平均値が減少した。この用量で母動物の体重増加量の減少が生じ，母動物毒性が認められた。MRHD の 3 倍以下の用量（母動物に 10 mg/kg/日を経口投与したときの AUC

に基づく）では，母動物及びその出生児に対する有害な影響は認められなかった。行動及び身体的発達，及び雌雄の出生児の生殖能に対する影響は認められなかった。分娩及び出生児の生存に対する無影響量は 10 mg/kg/日であった。

8.2　授乳

リスクの要約

ヒト乳汁中への voclosporin の移行，授乳中の乳児への影響，及び乳汁産生への影響についてデータは得られていない。授乳中ラットにおいて voclosporin は乳汁中に移行する。薬物の動物乳汁中への移行が認められた場合，ヒト乳汁に移行する可能性はある。LUPKYNIS を投与された成人患者において，重篤な感染症のリスク増加などの重篤な副作用が認められたことを考慮し，LUPKYNIS の投与期間中及び少なくとも最終投与後 7 日間（消失半減期の約 6 倍）は授乳を推奨しないことを患者に指示すること。

8.3　生殖能を有する男女

LUPKYNIS は，基礎治療である免疫抑制薬（MMF を含む）と併用投与することができる。LUPKYNIS を MMF と併用投与する場合，妊娠検査，避妊及び不妊症に関する MMF の情報も，本併用療法に適用される。詳細は MMF の添付文書を参照すること。

8.4　小児への使用

小児患者における LUPKYNIS の安全性と有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への使用

LUPKYNIS の臨床試験には，十分な数の 65 歳以上の高齢者は含まれていなかったことから，非高齢者との反応の違いがあるかどうかは明らかではない。その他に報告されている臨床経験からも，高齢者と非高齢者との間の反応の違いは確認されていない。一般に，高齢者での用量選択は慎重に行うべきであり，肝機能，腎機能，又は心機能が低下し，併発症を有し，他の薬剤治療下にあることも多いことを考慮し，通常，用量範囲の下限から開始すべきである。

8.6　腎障害

ベースラインの eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下の患者では，ベネフィットがリスクを上回る場合を除き，LUPKYNIS は推奨しない。ベースライン時に重度腎機能障害を有する患者に LUPKYNIS を投与する場合は，LUPKYNIS を減量して投与すること（*「用法・用量」2.4 項参照*）。ベースラインで軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者には，用量調節は推奨しない（*「臨床薬理」12.3 項参照*）。eGFR を注意深くモニターすること。

治療開始後は，eGFR に基づいて用量を調節すること（*「用法・用量」2.3 項参照*）。

8.7　肝障害

軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B）患者では，LUPKYNIS を減量する（*「用法・用量」2.4 項参照*）。重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の

患者ではLUPKYNISの投与を避けること（*「臨床薬理」12.3 項参照*）。

10. 過量投与

LUPKYNISの偶発的過量投与の症例が報告されている。症状は振戦，頭痛，悪心及び嘔吐，感染症，頻脈，蕁麻疹，嗜眠，並びに血中尿素窒素値，血清クレアチニン値，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値の上昇などである。

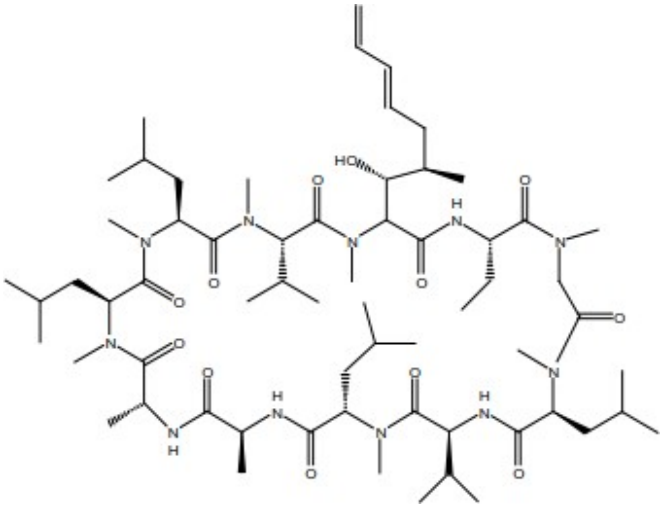
LUPKYNISの過量投与に対する特定の解毒剤はない。過量投与が起きた場合，LUPKYNIS投与の中止，並びに血中尿素窒素値，血清クレアチニン値，eGFR及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値の評価を含めて，一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。

過量投与に対して推奨される管理方法についての勧告及び調査については，中毒センター（1-800-221-2222）又は医療毒物学者への連絡を検討すること。

11. 製剤の概略

LUPKYNIS（voclosporin）カプセルはカルシニューリンを阻害する免疫抑制薬であり，1カプセルにvoclosporin 7.9 mgを含有するソフトゼラチンカプセルとして提供される。添加剤は，アルコール，コハク酸d-α-トコフェロールポリエチレングリコール（NF），ポリソルベート40（NF），中鎖脂肪酸トリグリセリド（NF），ゼラチン，ソルビトール，グリセリン，黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄，酸化チタン，及び水である。

LUPKYNISの有効成分はvoclosporin（トランス異性体90%～95%）である。voclosporinの化学名はCyclo{{(6E)-(2S,3R,4R)-3-hydroxy-4-methyl-2-(methylamino)-6,8-nonadienoyl}-L-2- aminobutyryl-N-methyl-glycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl- L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl}である。voclosporinの構造式を以下に示す。



voclosporinの分子式は$C_{63}H_{111}N_{11}O_{12}$，分子量は1214.6 g/moleである。白色～黄白色の固形物で，成行温度でアセトン，アセトニトリル，エタノール，及びメタノールに溶けやすく，ヘプタン類（米国薬局方）にほとんど溶けない。voclosporinは水にほとんど溶けず（20ºCで0.1 g/L未満），144ºCを超えると融解して分解する。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

LUPKYNIS はカルシニューリンを阻害する免疫抑制薬である。voclosporin がカルシニューリンを阻害する機序は十分には解明されていない。リンパ球の活性化により細胞内のカルシウム濃度が上昇し，カルシウムがカルシニューリン調節部位に結合して，触媒サブユニットに結合しているカルモジュリンが活性化されると，脱リン酸化によって転写因子である細胞質性活性化 T 細胞核内因子（NFATc）が活性化する。voclosporin の免疫抑制活性により，リンパ球増殖，T 細胞サイトカイン産生，及び T 細胞活性化表面抗原の発現が抑制される。

動物モデルを用いた試験でも，カルシニューリン阻害が腎機能において果たす非免疫学的役割，すなわち足細胞のアクチン細胞骨格，及びストレスファイバーを安定化させ，糸球体における足細胞の完全性を高めることが裏付けられている。

12.2 薬力学

<u>カルシニューリン阻害</u>

健康被験者に voclosporin を 1 日 2 回経口投与したとき，濃度依存的なカルシニューリン阻害作用（最大カルシニューリン阻害率として測定）が認められた。最高血中濃度到達時間とカルシニューリン阻害活性が最大となる時間との間に遅れはほとんど又はまったく認められなかった。voclosporin は最大投与量 1.0 mg/kg まで用量依存的にカルシニューリンを阻害する。

<u>心臓電気生理学</u>

無作為化，プラセボ対照及び実薬（モキシフロキサシン 400 mg）対照，単回投与，並行群間比較試験で，用量依存的な QT 延長作用が，LUPKYNIS 0.5～4.5 mg/kg（治療曝露量の 9 倍以下）の投与で認められた。また，ざまざまな用量にわたって，最大 QTc 延長到達時間は投与後 4～6 時間であった。LUPKYNIS 0.5 mg/kg，1.5 mg/kg，3.0 mg/kg，及び 4.5 mg/kg 投与後の QTcF のベースラインからのプラセボで補正した最大平均変化量は，それぞれ 6.4 msec，17.5 msec，25.7 msec，及び 34.6 msec であった。

健康被験者 31 例を対象とした別の無作為化，プラセボ対照，クロスオーバー試験では，LUPKYNIS 0.3，0.5 及び 1.5 mg/kg を 1 日 2 回 7 日間（治療曝露量の約 6 倍）投与した後に平均値の大幅な（すなわち 20 msec を超える）延長は認められなかった。

単回投与試験及び反復投与試験で認められた QT 延長作用の機序は不明である。

12.3 薬物動態

voclosporin の全血中薬物動態は，治療域全体で用量比を上回る増加が認められた。1 日 2 回投与で，voclosporin は 6 日後に定常状態に達し，蓄積は約 2 倍となった。

<u>吸収</u>

空腹時に投与したとき，voclosporin の T_{max} の中央値は 1.5 時間（1～4 時間）である。

食事の影響

voclosporin を食事とともに投与すると，吸収の速度及び程度がいずれも減少した。低脂肪食又は高脂肪食で voclosporin の C_{max} 及び AUC は，それぞれ 29%～53%及び 15%～25%減少した。

分布

voclosporin の見かけの分布容積（V_{ss}/F）は 2,154 L である。

voclosporin の蛋白結合率は 97%である。voclosporin は赤血球に広く分布し，全血と血漿との間の分配は濃度依存的及び温度依存的である。

消失

voclosporin の定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）の平均値は 63.6 L/h，平均終末相半減期（$t_{1/2}$）は約 30 時間（24.9～36.5 時間）である。

代謝

voclosporin は主に CYP3A4 によって代謝される。voclosporin は循環血中の主成分であり，薬理活性は主に未変化体に起因する。ヒト全血における主要代謝物は総曝露量の 16.7%を占め，効力は未変化体の約 8 分の 1 である。

排泄

放射性標識 voclosporin 70 mg を単回経口投与したところ，放射能の 92.7%が糞中に排泄され（voclosporin 未変化体 5%を含む），2.1%が尿中に排泄された（voclosporin 未変化体 0.25%を含む）。

特定集団

voclosporin の薬物動態に，年齢（18～66 歳），性別，人種（白人，黒人，アジア人，その他）及び体重（37～133 kg）に関して臨床的に意義のある差は認められなかった。

腎機能障害患者

voclosporin の C_{max} 及び AUC は，軽度（Cockcroft-Gault 式による推算で CL_{Cr} が 60～89 mL/min）及び中等度（CL_{Cr} が 30～59 mL/min）の腎機能障害を有する患者は，腎機能が正常な患者（CL_{Cr} が 90 mL/min 以上）と同程度であった。重度の腎機能障害（CL_{Cr} が 30 mL/min 未満）患者では，C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.5 倍及び 1.7 倍増加した。血液透析の有無にかかわらず末期腎疾患（ESRD）が voclosporin の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

肝機能障害患者

voclosporin の C_{max} 及び AUC は，軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者又は中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者で約 1.5～2.0 倍増加した。重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）が voclosporin の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

薬物相互作用試験

他剤が LUPKYNIS に及ぼす影響

併用薬が voclosporin の曝露量に及ぼす影響を表 2 に示す。

表 2　　併用薬存在下における Voclosporin の薬物動態の変化

併用薬	併用薬の投与方法	比率（90% CI）[1]	
		C_{max}	AUC
ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害薬）	400 mg QDを9日間	6.45 (5.02, 8.29)	18.55 (15.89, 21.65)
ベラパミル（中等度のCYP3A4阻害薬及び強力なP-gp阻害薬）	80 mg TIDを10日間	2.08 (1.89, 2.28)	2.71 (2.56, 2.87)
リファンピシン（強力なCYP3A4誘導薬）	600 mg QDを10日間	0.32 (0.28, 0.37)	0.13 (0.11, 0.15)

注：CI＝ 信頼区間，CYP＝ チトクローム P450，P-gp＝P 糖蛋白，QD＝1 日 1 回，TID＝8 時間ごと

[1] voclosporin との併用投与を voclosporin 単独投与と比較したときの C_{max} 及び AUC の比率

- *中等度の CYP3A 阻害薬：*フルコナゾール又はジルチアゼムの反復併用投与により，voclosporin の C_{max} 及び AUC_{0-12} がそれぞれ約 2 倍及び 3 倍増加することが予想される。
- *弱い CYP3A 阻害薬：*フルボキサミン及びシメチジンの反復併用投与が voclosporin の C_{max} 及び AUC_{0-12} に及ぼす影響は極めて小さいことが予想される。
- *中等度の CYP3A 誘導薬：*エファビレンツの反復併用投与により，voclosporin の C_{max} 及び AUC_{0-12} がそれぞれ 61%及び 70%低下することが予想される。

in vitro では，voclosporin は乳癌耐性タンパク質（BCRP）及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP1B1 及び OATP1B3）の基質ではない。

LUPKYNIS が他剤に及ぼす影響

MMF が含まれる基礎治療に関して voclosporin の試験を行った。SLE（LN の有無を問わない）患者に voclosporin 23.7 mg を 1 日 2 回投与したところ，MPA 曝露量への影響は認められなかった。また臨床試験では，voclosporin は P 糖蛋白の弱い阻害薬であり，CYP3A4 で代謝されやすい基質ミダゾラムの薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示されている。voclosporin が他剤に及ぼす影響を評価した臨床試験の結果の要約を表 3 に示す。

表 3　　Voclosporin 存在下における併用投与薬の薬物動態の変化

併用薬	Voclosporinの反復投与レジメン	比率（90% CI）[1]	
		C_{max}	AUC
MMF[2]（免疫抑制薬）	23.7 mg BID	0.94 (0.77, 1.16)	1.09 (0.94, 1.26)
ジゴキシン（P-gp基質）	0.4 mg/kg BID	1.51 (1.40, 1.63)	1.25 (1.19, 1.31)
ミダゾラム（CYP3A4で代謝されやすい基質）	0.4 mg/kg BID	0.89 (0.80, 0.99)	1.02 (0.93, 1.12)

注：BID＝1 日 2 回，CI＝ 信頼区間，CYP＝ チトクローム P450，MMF＝ ミコフェノール酸モフェチル，P-gp＝P 糖蛋白

[1] voclosporin との併用投与を voclosporin 単独投与と比較したときの C_{max} 及び AUC の比率

[2] ミコフェノール酸（MPA）に対する voclosporin の影響が認められた。

in vitro 試験に基づくと，voclosporin は BCRP，CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 を阻害せず，CYP1A2，2B6，3A4 を誘導しない。voclosporin は OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬である。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

2 年間マウスがん原性試験で，voclosporin を 3，10，又は 30 mg/kg/day で経口投与したところ，高用量群の雌（AUC に基づいて MRHD の 7.5 倍）で悪性リンパ腫の発現率が高くなり，雄では悪性リンパ腫が用量依存的に増加する傾向が認められた。マウスでは悪性リンパ腫は治験薬と関連があると判断された。2 年間ラットがん原性試験では，voclosporin を雄に最高 1.25 mg/kg/day，雌に 2.5 mg/kg/day（ラットでほぼ同程度の薬物曝露量となる用量）を経口投与したところ，腫瘍の発現率に統計学的に有意な増加は認められなかった。

サルを用いた 39 週間経口投与毒性試験では，150 mg/kg/day（AUC に基づいて雄及び雌で MRHD のそれぞれ約 4 倍及び 7 倍）で悪性リンパ腫が発現した。［この用量で，サルに高度の免疫抑制が発現し，最大カルシニューリン阻害濃度（E_{max}）が 80%を超えた。］

voclosporin は，遺伝毒性試験の標準的組合せ（細菌を用いる in vitro 復帰突然変異試験，in vitro チャイニーズハムスター卵巣細胞染色体異常試験，及び in vivo ラット小核試験）では，変異原性も染色体異常誘発性も示さなかった。

voclosporin は，25 mg/kg/day（AUC に基づいて雄で MRHD の 16 倍，雌で 9 倍）までの用量で雌雄ラットの生殖能に影響を及ぼさなかった。

14. 臨床試験

LUPKYNIS の安全性及び有効性を，試験 1（NCT03021499），すなわち，全身性エリテマトーデスの診断を受け，生検で国際腎臓学会/腎病理学会（ISN/RPS）III 型又は IV 型の活動性 LN（単独又は V 型 LN の併存）又は V 型の LN が確認された患者を対象とした 52 週間，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験で検討した。III 型又は IV 型の LN（単独又は V 型 LN の併存）患者の尿中蛋白/クレアチニン比（UPCR）は 1.5 mg/mg 以上，V 型 LN 患者の UPCR は 2 mg/mg 以上であることとした。

合計 357 例の LN 患者を，LUPKYNIS 23.7 mg 1 日 2 回投与群又はプラセボ投与群に 1：1 の割合で無作為に割付けた。

両群とも MMF 及びコルチコステロイドによる基礎治療を以下のように行った。

- MMF を目標用量 2 g/day（1 g を 1 日 2 回）で経口投与する。（MMF 未投与の被験者は MMF 500 mg 1 日 2 回投与から開始し，1 週間後に MMF 1 g 1 日 2 回投与に増量する。）増量は 3 g/day まで可とした。
- Day 1 及び Day 2 にメチルプレドニゾロンを 500 mg/day（体重 45 kg 以上）又は 250 mg/day（体重 45 kg 未満）で静脈内（IV）投与した後，経口コルチコステロイドを漸減する［経口プレドニゾン 25 mg/day（体重 45 kg 以上）又は 20 mg/day（体重 45 kg 未満）を漸減し，Week 16 までに目標用量 2.5 mg/day を達成する］。

試験期間を通じて，免疫抑制薬（MMF 及びヒドロキシクロロキン/クロロキン以外）の投与，及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）又はアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の変更/開始を禁止した。

ベースラインの eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下の患者は，本試験に組入れなかった。

用量は，事前に規定した用量調節プロトコルに記載の eGFR 及び BP に基づき調節した。用量調節は，推奨用量に従うこと（*「用法・用量」2.3 項参照*）。

被験者の年齢中央値は 31 歳（範囲：18～72 歳）であった。女性の割合は 88%であった。約 36.1%が白人，9.5%が黒人，30.5%がアジア人，1.1%がアメリカ先住民又はアラスカ先住民，22.7%が複数人種又はその他であった。約 32.5%がヒスパニック系又はラテン系であった。

voclosporin の平均 1 日量（SD）は 41.3 (± 9.7) mg/day であった。MMF の平均 1 日量（SD）は 1.9 (± 0.4) g/day であり，被験者の 9%は 2 g/day 超～3 g/day 以下の MMF 投与を受けた。静脈内投与したメチルプレドニゾロンの平均 1 日量（SD）は，Day 1 が 495 (± 90) mg/day，Day 2 が 487 (± 55) mg/day であった。経口コルチコステロイドの平均開始用量（SD）（Day 3）は 22.8 (± 4.8) mg/day であり，約 81%の被験者が Week 16 に経口コルチコステロイド 2.5 mg/day 以下の投与を受けた。

腎生検クラス別の分布は，クラス III 又は IV（60.8%），クラス III 又は IV とクラス V の併存（24.9%），及びクラス V（14.3%）であった。組入れ時の平均 eGFR（SD）は 91 (± 30) mL/min/1.73 m^2 であった。

組入れ時の平均 UPCR（SD）は 4.0 (± 2.5) mg/mg であった。

有効性の主要評価項目は，Week 52 に腎の完全奏効を達成した被験者の割合であった。腎の完全奏効の定義は以下のとおりである（両方を満たさなければならない）。

- UPCR が 0.5 mg/mg 以下，かつ
- 評価時点で，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上，又は eGFR の 20%を超えるベースラインからの低下が確認されない，又は投与関連又は疾患関連の eGFR 関連事象（血中クレアチニン増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，糸球体濾過率減少，血清クレアチニン増加，腎機能障害，腎不全，又は急性腎不全と定義）が認められない。

奏効例であるためには，Week 44 から Week 52 の間に，10 mg 超のプレドニゾンを 3 日間以上連続で，又は合計 7 日間以上受けていないこととした。レスキュー治療を受けた被験者，又は試験を中止した被験者は非奏効例とした。

Week 52 に腎の完全奏効を達成した被験者の割合は，LUPKYNIS 群の方がプラセボ群よりも高かった（表 4）。

表 4　　Week 52 における腎の完全奏効（試験 1）

	LUPKYNIS（N = 179）	**プラセボ（N = 178）**	**オッズ比**
主要評価項目			
Week 52の腎の完全奏効［n (%)[a]］	73 (40.8)	40 (22.5)	2.7 (95% CI: 1.6, 4.3); p<0.001
主要評価項目の内容			
UPCRが0.5 mg/mg以下［n (%)］	81 (45.3)	41 (23.0)	3.1 (95% CI: 1.9, 5.0)
評価時点で，eGFRが60 mL/min/1.73 m^2以上，又はeGFRの20%を超えるベースラインからの低下が確認されない，又は投与関連又は疾患関連のeGFR関連有害事象[b]が認められない［n (%)］。	147 (82.1)	135 (75.8)	1.5 (95% CI: 0.8, 2.5)

eGFR = 推定糸球体濾過率，UPCR = 尿中蛋白/クレアチニン比，CI = 信頼区間

a. 奏効例は，Week 44 から Week 52 の間に，10 mg 超のプレドニゾンを 3 日間以上連続で，又は合計 7 日間以上受けていない被験者とした。レスキュー治療を受けた被験者，又は試験を中止した被験者は非奏効例とした。

b. 投与関連又は疾患関連の eGFR 関連事象は，血中クレアチニン増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，糸球体濾過率減少，血清クレアチニン増加，腎機能障害，腎不全，又は急性腎不全と定義した。

Week 24 に腎の完全奏効を達成した被験者の割合は，LUPKYNIS 群の方がプラセボ群よりも高かった（32.4%対 19.7%，オッズ比：2.2，95% CI：1.3, 3.7）。UPCR が 0.5 mg/mg 以下になるまでの時間は，LUPKYNIS 群の方がプラセボ群よりも短かった（時間の中央値 169 日対 372 日，ハザード比：2.0，95% CI：1.5, 2.7）。

16.　供給形態/保管及び取扱い

LUPKYNIS（voclosporin）7.9 mg カプセルは，楕円形の桃色/橙色のカプセルで，片面に白色インクで VCS と印字されており，ともにヒートシールされたラミネート加工の裏打ち材及び蓋材からなる冷間成形アルミニウムブリスターで包装されている。3 × 5 のブリスターストリップ 4 枚が厚紙製のウォレットに入っている。

LUPKYNIS は以下で提供される。

- NDC 75626-001-01：カプセル 60 個入りウォレット
- NDC 75626-001-02：3 つのウォレット入りカートン（カプセル 180 個）

LUPKYNIS は，小児が誤って薬剤を飲み込まないよう，チャイルドプルーフ包装で提供される。

管理された室温 20ºC～ 25ºC（ 68ºF～ 77ºF）で保管すること。15ºC～ 30ºC（59ºF～86ºF）の逸脱は許容範囲とする［米国薬局方，管理室温参照］。

LUPKYNIS を別の容器に入れないこと。服用準備が整うまで，カプセルを元の包装に入れておくこと。

17.　患者へのカウンセリング情報

FDA が承認した患者向け情報（医薬品ガイド）を読むよう，患者を指導すること。

投与

患者に以下を指示すること。

- LUPKYNIS カプセルはそのまま飲み込むこと。LUPKYNIS カプセルを開けたり，砕いたり，割ったりしないこと。
- LUPKYNIS は，できる限り 12 時間ごとに一貫して空腹時に服用し，次の服用まで 8 時間以上空ける。
- 服用し忘れた場合，飲み忘れから 4 時間以内にできる限り速やかに服用する。4 時間を超えた場合は，次の予定服用時間まで待ち，規定量を服用する。2 倍量を服用しないこと。
- LUPKYNIS 服用期間中はグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースの飲食は避けること。

リンパ腫及びその他の悪性腫瘍の発現

免疫抑制のため，リンパ腫及びその他の悪性腫瘍（特に皮膚の悪性腫瘍）を発現するリスクが高いことを患者に知らせること。肌を保護する服を着用して防止指数の高い日焼け止め剤を使用することにより，日光及び紫外線（UV）への曝露を制限するよう指導すること（*「枠組み警告」及び「警告及び使用上の注意」5.1 項参照*）。

感染リスクの増大

免疫抑制のため，日和見感染症などのさまざまな感染症が発現するリスクが高いことを患者に知らせ，発熱，発汗又は悪寒，咳嗽又はインフルエンザ様症状，筋肉痛，又は皮膚の温かく赤く痛い部位など，感染症の症状が発現した場合は担当の医師に連絡するよう伝えること（*「枠組み警告」及び「警告及び使用上の注意」5.2 項参照*）。

腎毒性（急性及び/又は慢性）

LUPKYNIS には腎臓に対する毒性の可能性があり，腎臓をモニターする必要があることを患者に知らせること。すべての来院を実施し，担当の医療チームから指示された血液検査をすべて完了するよう患者に指導すること（*「警告及び使用上の注意」5.3 項参照*）。

高血圧

LUPKYNIS は高血圧を引き起こす可能性があり，降圧治療薬による治療が必要な場合があることを患者に知らせること。自身の血圧をモニターするよう指導すること（*「警告及び使用上の注意」5.4 項参照*）。

神経毒性

神経に悪影響（痙攣発作，精神状態の変化，振戦など）が生じるリスクがあることを患者に知らせること。視覚の変化，譫妄，又は振戦が発現した場合は担当の医師に連絡するよう指導すること（*「警告及び使用上の注意」5.5 項参照*）。

高カリウム血症

LUPKYNIS は高カリウム血症を引き起こす可能性があることを患者に知らせること。特に，高カリウム血症を引き起こすことが知られている他剤との併用時には，カリウム濃度のモニタリングが必要な場合がある（*「警告及び使用上の注意」5.6 項参照*）。

薬物相互作用

併用薬の服用を開始又は中止した場合，担当の医療提供者に伝えるよう患者を指導すること。

強力な CYP3A4 阻害薬（例：ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシン）は LUPKYNIS との併用が禁忌であり，他の CYP3A4 酵素に影響を及ぼす薬は LUPKYNIS の曝露量を変える可能性がある（*「禁忌」4 項及び「薬物相互作用」7.1 項参照*）。

妊娠

胎児に対する潜在的リスクがあり，妊娠期間中は LUPKYNIS の服用を避けるよう，女性患者に伝えること。LUPKYNIS を MMF と併用する場合，MMF の医薬品ガイドを読むよう患者に指示すること。女性に対して，妊娠している場合又は妊娠した場合，担当の医療提供者に知らせるよう指導すること（*「特殊集団への投与」8.1 項，8.3 項参照*）。

授乳

LUPKYNIS 投与期間中及び LUPKYNIS の最終投与後 7 日間は授乳しないよう女性に指導すること（*「特殊集団への投与」8.2 項参照*）。

ワクチン接種

LUPKYNIS はワクチン接種に対する通常の反応に影響を及ぼす可能性があり，生ワクチンを避けるよう患者に知らせること（*「警告及び使用上の注意」5.8 項参照*）。

製造業者：
Aurinia Pharmaceuticals Inc.
#1203-4464 Markham Street
Victoria, BC V8Z7X8
Canada

販売業者：
Aurinia Pharma U.S., Inc.
77 Upper Rock Circle
Suite 700
Rockville, MD 20850
USA

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lupkynis 7.9 mg soft capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each soft capsule contains 7.9 mg of voclosporin.

Excipients with known effect

Each soft capsule contains 21.6 mg ethanol and 28.7 mg sorbitol.
Lupkynis may contain trace amounts of soya lecithin, see section 4.4.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Soft capsule (capsule)
Pink/orange oval soft capsules measuring approximately 13 mm × 6 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lupkynis is indicated in combination with mycophenolate mofetil for the treatment of adult patients with active class III, IV or V (including mixed class III/V and IV/V) lupus nephritis (LN).

4.2 Posology and method of administration

Lupkynis treatment should be initiated and supervised by a qualified physician experienced in the diagnosis and treatment of lupus nephritis.

Posology

The recommended dose is 23.7 mg (three 7.9 mg soft capsules), twice daily.

It is recommended that Lupkynis is administered consistently as close to a 12-hour schedule as possible and with a minimum of 8 hours between each dose. If a dose is missed, it should be taken as soon as possible within 4 hours after missing the dose; beyond the 4-hour time frame, the next regular dose should be taken at the usual scheduled time. The next dose should not be doubled.

Lupkynis should be used in combination with mycophenolate mofetil.

Physicians should evaluate the efficacy of treatment at a time point of at least 24 weeks and make an appropriate risk-benefit analysis for continuation of therapy.

Dose adjustment based on eGFR
It is recommended to establish a baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) before starting treatment with voclosporin, and assess every two weeks for the first month, and every four weeks

thereafter.

Dose adjustments are required for those individuals whose eGFR is confirmed to be reduced (i.e., two consecutive assessments within 48 hours) and below 60 mL/min/1.73 m^2. If eGFR remains ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 no dose modification is required (see table 1).

Table 1: Recommended dose adjustments based on eGFR

Confirmed eGFR decrease from baseline[1]	**Recommendation**
≥ 30 % reduction	Stop administration of voclosporin. Restart treatment upon eGFR recovery at 7.9 mg (1 capsule) twice daily and increase as tolerated based on renal function.
> 20 % and < 30 % reduction	Reduce dose of voclosporin by 7.9 mg (1 capsule) twice daily. Retest within two weeks; if eGFR decrease has not recovered, reduce dose by further 7.9 mg (one capsule) twice daily.
≤ 20 % reduction	Maintain current dose and monitor.

[1] If eGFR remains ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 no action is required

It is recommended that patients requiring a reduction in dose are reassessed for eGFR recovery within two weeks. For patients that had a decrease in dose due to eGFR reduction, increasing the dose by 7.9 mg twice a day for each eGFR measurement that is ≥ 80 % of baseline should be considered; the starting dose should not be exceeded.

Co-administration with moderate CYP3A4 inhibitors
When co-administering Lupkynis with moderate cytochrome P450 (CYP)3A4 inhibitors (e.g., verapamil, fluconazole, diltiazem), daily dose must be reduced to 15.8 mg in the morning and 7.9 mg in the evening (see section 4.5).

Hepatic impairment
In patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A and B, respectively), the recommended starting dose is 15.8 mg twice daily. The effect of voclosporin in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) has not been assessed and voclosporin is not recommended in this patient population (see sections 4.4 and 5.2).

Renal impairment
Careful monitoring of renal function is recommended (see table 1 and section 4.4). Limited data are available on the use of Lupkynis in patients with baseline eGFR 30 to < 45 mL/min/1.73 m^2. It is recommended to use Lupkynis in these patients, only if the benefit outweighs the risk, and at a starting dose of 23.7 mg twice daily.
Lupkynis has not been studied in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) and is not recommended in these patients unless the benefit outweighs the risk. If used, the recommended starting dose is 15.8 mg twice daily (see section 5.2).

Elderly
Data are limited in LN patients > 65 years, and there are no data in patients aged > 75 years. Lupkynis is not recommended in patients > 75 years of age (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Lupkynis in children and adolescents aged 5 to 18 years have not yet been established. No data are available.
There is no relevant use of Lupkynis in children below the age of 5 years in lupus nephritis.

Method of administration

Oral use.

The soft capsules must be swallowed whole and can be taken with or without food.
It is recommended not to take Lupkynis with grapefruit or grapefruit juice (see section 4.5).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration of voclosporin with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Lymphomas and other malignancies

Immunosuppressants increase the risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly of the skin. It is recommended that patients are advised to avoid or limit unprotected exposure to sunlight and UV light.

Serious infections

Immunosuppressants, including voclosporin, may increase the risk of developing bacterial, viral, fungal, and protozoal infections, including opportunistic infections which may be serious or fatal (see section 4.8). Patients must be monitored closely for infections during treatment with voclosporin. If an infection occurs, the benefit of continuing voclosporin should be assessed in consideration of the risk of continued administration.

Renal toxicity

As with other calcineurin-inhibitors, adverse reactions of acute worsening of renal function or eGFR decreases have been seen in patients treated with voclosporin. In the first four weeks of treatment with voclosporin, haemodynamic reductions in eGFR have been observed (see section 4.8). This can be managed by dose adjustments. Regular monitoring of eGFR levels is recommended (see section 4.2).

Pure red cell aplasia

Cases of pure red cell aplasia (PRCA) have been reported in patients treated with a different calcineurin inhibitor. All of these patients had risk factors for PRCA, such as a parvovirus B19 infection, a primary disease or concomitant treatments associated with PRCA. The mechanism of PRCA due to calcineurin inhibitors has not been clarified. If PRCA is diagnosed, discontinuation of Lupkynis should be considered.

Hyperkalaemia

Hyperkalaemia, which may be serious and require treatment, has been reported with calcineurin inhibitors, including voclosporin (see section 4.8). Concomitant use of medicinal products associated with hyperkalaemia (e.g., potassium-sparing diuretics, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs)) may increase the risk of hyperkalaemia. It is recommended that patients are monitored for serum potassium levels periodically during treatment.

Hypertension

Voclosporin can cause or worsen systemic hypertension (see section 4.8). Blood pressure should be monitored every two weeks for the first month after initiating voclosporin, and as clinically indicated thereafter. In the event of clinically concerning elevated blood pressure, the recommendations in table 2 should be followed.

Table 2: Recommendations for management of hypertension

Blood pressure	**Recommendation**
Systolic pressure > 130 and ≤ 165 mmHg and Diastolic pressure > 80 and ≤ 105 mmHg	Antihypertensive therapy may be initiated/adjusted
Blood pressure > 165/105 mmHg, with symptoms of hypertension	Stop administration of voclosporin and initiate/adjust antihypertensive therapy

QT prolongation

The use of voclosporin in combination with other medicinal products that are known to prolong QTc may result in clinically significant QT prolongation. Certain circumstances may increase the risk of the occurrence of torsade de pointes and/or sudden death in association with the use of medicinal products that prolong the QTc interval, including bradycardia; hypokalaemia or hypomagnesaemia; concomitant use of other medicinal products that prolong the QTc interval; and the presence of congenital prolongation of the QT interval.

Neurotoxicity

Patients receiving immunosuppressive therapies, including voclosporin, are at increased risk of neurotoxicity (see section 4.8). Patients should be monitored for new-onset or worsening of neurological symptoms including seizures, tremors, or signs and symptoms suggestive of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and reduction or discontinuation of voclosporin should be considered if these occur.

Hepatic impairment

Voclosporin has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) and, therefore, it is not recommended for use in this patient population.

Vaccination

Immunosuppressants may affect the response to vaccination, and vaccination during treatment with voclosporin may be less effective. The use of live attenuated vaccines should be avoided.

Concomitant use with other medicinal products

Co-administration of voclosporin with moderate or strong CYP3A4 inducers is not recommended (see section 4.5).
The safety and efficacy of voclosporin have not been established in combination with cyclophosphamide.

Excipients

Ethanol
This medicinal product contains 21.6 mg of alcohol (ethanol) in each soft capsule. Therefore, a dose of 23.7 mg of Lupkynis contains 64.8 mg ethanol. The amount in each 23.7 mg dose of this medicinal product is equivalent to less than 2 mL beer or 1 mL wine. The small amount of alcohol in this medicinal product will not have any noticeable effects.

Sorbitol
This medicinal product contains 28.7 mg of sorbitol in each soft capsule. The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account. The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly.

Soya lecithin (potential residue from manufacturing process)
This medicinal product may contain trace amounts of soya lecithin. Patients who have experienced anaphylactic reactions to soya or peanut, must not use this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Voclosporin is metabolised by CYP3A4 and is an inhibitor of P-glycoprotein (P-gp) and organic-anion-transporting polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3.

Potential for other medicinal products to affect voclosporin exposure

Voclosporin is metabolised by CYP3A4. Concomitant use of medicinal products or herbal remedies known to inhibit or induce CYP3A4 may affect the metabolism of voclosporin and thereby increase or decrease voclosporin blood levels.

CYP3A4 inhibitors
Voclosporin exposure was 18.6-fold higher in the presence of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole compared to voclosporin administered alone. Co-administration of voclosporin with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) is contraindicated (see section 4.3).

Voclosporin exposure was 2.71-fold higher in the presence of the moderate CYP3A4 inhibitor verapamil compared to voclosporin administration alone. Reduce the dose to 15.8 mg in the morning and 7.9 mg in the evening when voclosporin is co-administered with moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., verapamil, fluconazole, erythromycin, diltiazem, grapefruit and grapefruit juice, see section 4.2).

Mild CYP3A4 inhibitors may increase voclosporin exposure, but no in vivo study has been performed. No dose adjustment is required when voclosporin is co-administered with mild CYP3A4 inhibitors but additional monitoring of eGFR is recommended when initiating treatment with a mild CYP3A4 inhibitor.

CYP3A4 inducers
Voclosporin exposure was 87 % lower and maximum concentration (C_{max}) was 68 % lower in the presence of the strong CYP3A4 inducer rifampicin (600 mg once daily for 10 consecutive days) compared to voclosporin administration alone. Co-administration of multiple doses of moderate CYP3A4 inducers are also expected to result in clinically relevant decreases of voclosporin exposure.

Strong and moderate CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, phenobarbital, rifampicin, St John's Wort, efavirenz) are not recommended to be dosed concomitantly with voclosporin (see section 4.4). Mild inducers of CYP3A4 may also result in decreased exposure and possibly a decreased effect, but the clinical relevance is unknown.

Potential for voclosporin to affect exposure to other medicinal products

P-gp substrates
Voclosporin is an inhibitor of P-glycoprotein (P-gp). Concomitant administration of voclosporin with multiple doses of digoxin increased digoxin C_{max} and area under the curve (AUC) by 1.51-fold and 1.25-fold, respectively. Caution must be exercised in case of co-administration of voclosporin with sensitive P-gp substrates, especially those with narrow therapeutic index (e.g., digoxin, dabigatran etexilate, fexofenadine) where patients should be appropriately monitored as outlined in respective product labelling.

OATP1B1/OATP1B3 substrates
Voclosporin is an inhibitor of OATP1B1 and OATP1B3 transporters. In one clinical study the concomitant administration of a single 40 mg dose of simvastatin with 23.7 mg BID voclosporin increased C_{max} and AUC of the active metabolite simvastatin acid (a sensitive OATP1B1/OATP1B3

substrate) by 3.1-fold and 1.8-fold, respectively. In the same study, exposure of the parent drug simvastatin (which is also a BCRP substrate) was unaffected in terms of AUC while its C_{max} increased by 1.6-fold, which could potentially be attributed to an interaction between intestinal BCRP and voclosporin. Patients should be monitored for adverse events such as myopathy and rhabdomyolysis when OATP1B1/OATP1B3 substrates (e.g., simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) are used concomitantly with voclosporin.

BCRP substrates
Voclosporin inhibits breast cancer resistance protein (BCRP) *in vitro*. A clinically relevant inhibition of intestinal BCRP cannot be excluded and voclosporin may increase the concentration of these substrates *in vivo*. Monitor use of BCRP substrates where small concentration changes may lead to serious toxicity (e.g., rosuvastatin) when used concomitantly with voclosporin.

MMF
Co-administration of voclosporin with mycophenolate mofetil (MMF) had no clinically significant impact on mycophenolic acid (MPA) blood concentrations.

CYP3A4 substrates
Multiple administrations of voclosporin orally (0.4 mg/kg twice daily) had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of the sensitive CYP3A4 substrate midazolam.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of voclosporin in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Lupkynis is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether voclosporin/metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of voclosporin/metabolites in milk (for details see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Lupkynis therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data on the effect of voclosporin on human fertility. In animal studies, voclosporin-related changes in the male reproductive tract were observed (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lupkynis has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions with use of voclosporin are decreased eGFR (26.2 %) and hypertension (19.1 %).

The most frequently reported serious adverse reactions with use of voclosporin were infections (10.1 %), acute kidney injury (3 %) and hypertension (1.9 %).

In the first 4 weeks of treatment with voclosporin, haemodynamic reductions in eGFR are commonly experienced, which subsequently stabilise, even if treatment is continued (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions that occurred in patients with LN receiving the recommended dose of voclosporin with a median treatment duration of 1 year in two placebo-controlled clinical studies are summarised in table 3.

All adverse reactions are listed by system organ class (SOC) and frequency: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3: Adverse reactions

System organ class	Very common	Common
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection[1]	Influenza Herpes zoster Gastroenteritis Urinary tract infection
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	
Metabolism and nutrition disorders		Hyperkalaemia Decreased appetite
Nervous system disorders	Headache	Seizure Tremor
Vascular disorders	Hypertension[2]	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Abdominal pain[3]	Nausea Gingival hyperplasia[4] Dyspepsia
Skin and subcutaneous tissue disorders		Alopecia Hypertrichosis[5]
Renal and urinary disorders	Glomerular filtration rate decreased[6,7]	Acute kidney disease[6] Acute kidney injury[6]

1 Includes the following Preferred Terms (PTs): viral upper respiratory tract infection and upper respiratory tract infection bacterial
2 Includes the following PTs: blood pressure increased, blood pressure diastolic increased, diastolic hypertension
3 Includes the following PTs: abdominal pain upper, abdominal discomfort
4 Includes the following PTs: gingivitis, gingival bleeding, gingival hypertrophy, gingival swelling
5 Includes the following PTs: hypertrichosis, hirsutism
6 Includes the PT renal impairment
7 Includes the PT blood creatinine increased

Description of selected adverse reactions

Infections
The overall incidence of infections was 62.2 % in the voclosporin group and 54.9 % in the placebo group. Infections occurring in at least 5 % of patients receiving voclosporin and at least 1 % more frequently than patients receiving placebo were urinary tract infection, viral upper respiratory tract infection, herpes zoster and gastroenteritis. Serious infections occurred in 10.1 % of voclosporin and 10.2 % of placebo patients; the most common were pneumonia (voclosporin 4.1 %, placebo 3.8 %),

gastroenteritis (voclosporin 1.5 %, placebo 0.4 %) and urinary tract infection (voclosporin 1.1 %, placebo 0.4 %). Serious opportunistic infections occurred in 1.1 % of voclosporin patients and 0.8 % of placebo patients. Fatal infections occurred in 0.7 % of patients receiving voclosporin and in 0.8 % of patients receiving placebo (see section 4.4).

Renal toxicity
Adverse reactions suggestive of renal toxicity which occurred at a frequency of ≥ 1 % higher in voclosporin compared to placebo were decreased eGFR (26.2 % *vs.* 9.4 %), renal impairment (5.6 % *vs.* 2.6 %), acute kidney injury (3.4 % *vs.* 0.8 %), and hyperkalaemia (1.9 % *vs.* 0.8 %). Serious adverse reactions were reported in 5.2 % of voclosporin patients and 3.4 % of placebo patients. The most common adverse reactions leading to dose modification (reduction in dose or temporary discontinuation) were decreased eGFR (voclosporin 23.6 %, placebo 6.8 %), renal impairment (voclosporin 3.0 %, placebo 0.8 %) and acute kidney injury (voclosporin 0.7 %, placebo 0). The most common adverse reactions leading to permanent medicinal product discontinuation were eGFR decreases (voclosporin 3.7 %, placebo 1.9 %) and renal impairment (voclosporin 1.9 %, placebo 1.5 %). Following a decrease in eGFR, the median time to recovery was 49 days for patients on voclosporin with an eGFR decrease ≥ 20 %. Similarly for patients with an eGFR decrease of ≥ 30 %, the median time to recovery was 102 days on voclosporin.

Hypertension
Hypertension was reported in 19.1 % of voclosporin patients and 8.6 % of placebo patients. The incidence of hypertension was highest in the first 4 weeks of treatment with voclosporin and declined thereafter. Hypertension was severe in 1.1 % of voclosporin patients and 0.8 % of placebo patients. Serious hypertension occurred in 1.9 % of voclosporin patients and 0.4 % of placebo patients.

Long term exposure (up to 36 months)

The pattern of adverse reactions with continued treatment (from 12 to 36 months) was consistent with that seen in the first year of treatment; however, the incidences of the vast majority of events were lower in subsequent years. The overall incidence of infections was 49.1 % in the voclosporin group and 43.0% in the placebo group. Infections occurring in at least 5 % of patients receiving voclosporin and at least 1 % more frequently than patients receiving placebo were urinary tract infection, upper respiratory tract infection, viral upper respiratory tract infection and gastroenteritis. Serious infections occurred in 6.9 % of voclosporin and 8.0 % of placebo patients; the most common were corona virus infection (voclosporin 1.7 %, placebo 5.0 %) and pneumonia viral (voclosporin 1.7 %, placebo 0 %). Adverse reactions suggestive of renal toxicity which occurred at a higher frequency in voclosporin compared to placebo were decreased eGFR (10.3 % *vs.* 5.0 %) and renal impairment (3.4 % *vs.* 2.0 %). Hypertension was reported in 8.6 % of voclosporin patients and 7.0 % of placebo patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Cases of accidental overdose have been reported with voclosporin; symptoms included tremor and tachycardia. In an interaction study in healthy volunteers, co-administration of ketoconazole and voclosporin resulted in an 18.6-fold increase in voclosporin exposure and increases in serum creatinine, decreases in serum magnesium and increases in blood pressure were observed. Symptoms of overdose with other calcineurin inhibitors (but not observed with voclosporin) include headache, nausea and vomiting, infections, urticaria, lethargy, changes in electrolyte levels and increases in blood urea nitrogen, and alanine aminotransferase.

No specific antidote to voclosporin therapy is available. If overdose occurs, general supportive

measures and symptomatic treatment should be conducted, including temporarily stopping treatment with voclosporin and assessing blood urea nitrogen, serum creatinine, eGFR and alanine aminotransferase levels.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, calcineurin inhibitors, ATC code: L04AD03

Mechanism of action

Voclosporin is a calcineurin-inhibitor immunosuppressant that inhibits calcineurin in a dose-dependent manner up to a maximum dose of 1.0 mg/kg. Activation of lymphocytes involves an increase in intracellular calcium concentrations. Calcineurin is a calcium/calmodulin-dependent phosphatase whose activity is required for the induction of T-cell lymphokine production and proliferation. The immunosuppressant activity results in inhibition of lymphocyte proliferation, T-cell cytokine production, and expression of T-cell activation surface antigens.

Pharmacodynamic effects

Cardiac electrophysiology
In a randomised, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg), single dose study with parallel study design, dose-dependent QT prolonging effect was detected with voclosporin in the dose range of 0.5 mg/kg to 4.5 mg/kg (up to 9-fold coverage of the therapeutic exposure). Dose-dependent QT prolongation effect was observed with a time to maximum QTc increase occurring at 4 hours to 6 hours post-dose across different dose levels. The maximum mean placebo-adjusted changes of QTcF from baseline after voclosporin 0.5 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3.0 mg/kg, and 4.5 mg/kg dose were 6.4 msec, 17.5 msec, 25.7 msec, and 34.6 msec, respectively.

In a separate, randomised, placebo-controlled, crossover study in 31 healthy subjects, an absence of large mean increases (i.e., > 20 msec) was observed following 7 days of treatment with voclosporin at 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg and 1.5 mg/kg twice daily (approximately 6-fold coverage of the therapeutic exposure). The mechanism for the QT prolonging effect as observed in the single-dose and multiple-dose studies is unknown.

Based on data in LN patients receiving voclosporin 23.7 mg or 39.5 mg twice daily, a regression analysis of placebo corrected QTcF change from baseline showed a minimal negative slope (−0.065344 msec/ng/mL), not statistically different from a slope of 0 (p = 0.1042).

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of voclosporin were investigated in two placebo-controlled clinical trials (AURORA 1 and AURA-LV) in patients with LN of Class III or IV (alone or in combination with Class V) or pure Class V. All patients received background therapy of MMF (2 g/day) and corticosteroids (up to a total of 1 g of intravenous (IV) methylprednisolone over days 1 and 2 followed by a starting dose of oral corticosteroids of 25 mg/day (or 20 mg/day if body weight was < 45 kg), tapered down to 2.5 mg/day by week 16.

Patients that completed the AURORA 1 study could continue in a 2-year continuation study (AURORA 2).

Phase 3 AURORA 1
The AURORA 1 study was a phase 3, prospective, randomised, double-blind, study comparing 23.7 mg (corresponding to a 0.37 mg/kg dose) twice daily of voclosporin (n = 179) *vs.* placebo (n = 178) over a 52-week treatment period. The demographic characteristics of patients in the study were well

balanced across the two treatment arms. The mean age was 33 years (range 18 years to 72 years) and the majority of patients were female (87.7 %), of which 81.8 % were of childbearing potential.

Most patients were White (36.1 %) or Asian (30.5 %), and approximately one third of the study population was Hispanic or Latino. The mean weight was 66.5 kg (range 36 kg to 142 kg). The median time since systemic lupus erythematosus (SLE) diagnosis was 5.0 years and the median time since LN diagnosis was 2.0 years.

Before entering the AURORA 1 study, most patients (98 %) had received treatment for LN in the past, with approximately 55 % of patients taking MMF at screening. The proportion of LN treatment naïve patients was very low (2 %).

More patients in the voclosporin arm than the placebo arm achieved the primary endpoint of renal response (table 4).

Table 4: AURORA 1 – Summary of key efficacy endpoints

	Voclosporin (n = 179) n (%)	**Placebo (n = 178) n (%)**	**Odds ratio *vs.* placebo (95 % CI)**	**p-value**
Renal response at week 52	73 (40.8)	40 (22.5)	2.65 (1.64, 4.27)	< 0.001
Renal response at week 24	58 (32.4)	35 (19.7)	2.23 (1.34, 3.72)	= 0.002
Partial renal response* at week 24	126 (70.4)	89 (50.0)	2.43 (1.56, 3.79)	< 0.001
Partial renal response* at week 52	125 (69.8)	92 (51.7)	2.26 (1.45, 3.51)	< 0.001

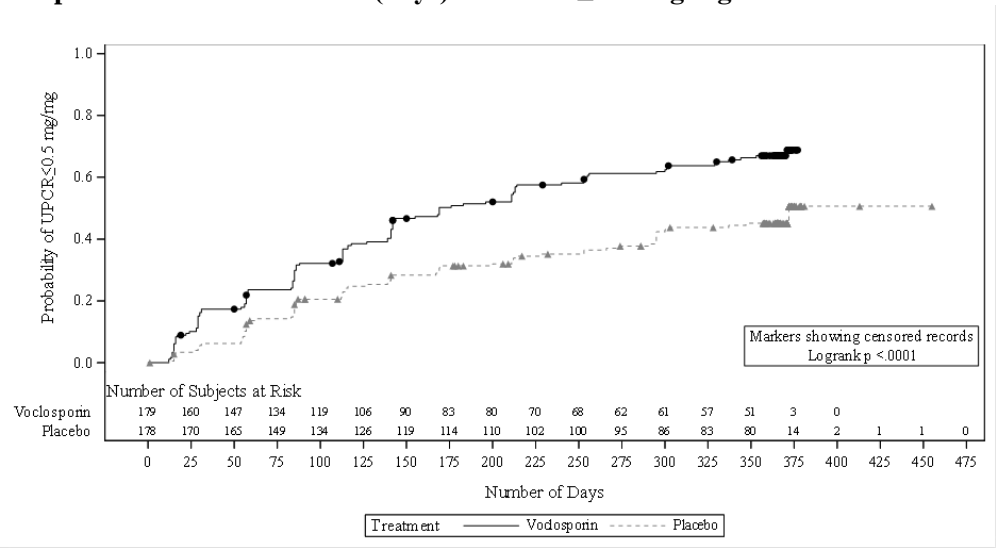
* Partial renal response defined as a 50 % reduction in UPCR.
Notes: CI = Confidence interval; UPCR = Urine protein to creatinine ratio

The overall proportion of patients that achieved each of the components assessed for the primary endpoint at 52 weeks in the voclosporin vs placebo arm were:

- urine protein to creatinine ratio (UPCR) ≤ 0.5 mg/mg: 45.3 % vs 23.0 %
- with normal, stable renal function (defined as eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 or no confirmed decrease from baseline in eGFR of > 20 %): 82.1 % vs. 75.8 %
- in the presence of sustained, low-dose steroids (not more than 10 mg for ≥ 3 consecutive days or for ≥ 7 days in total during weeks 44 to 52): 87.2 % vs. 85.4 %
- and received no rescue medication for LN: 91.1 % vs. 86.5 %

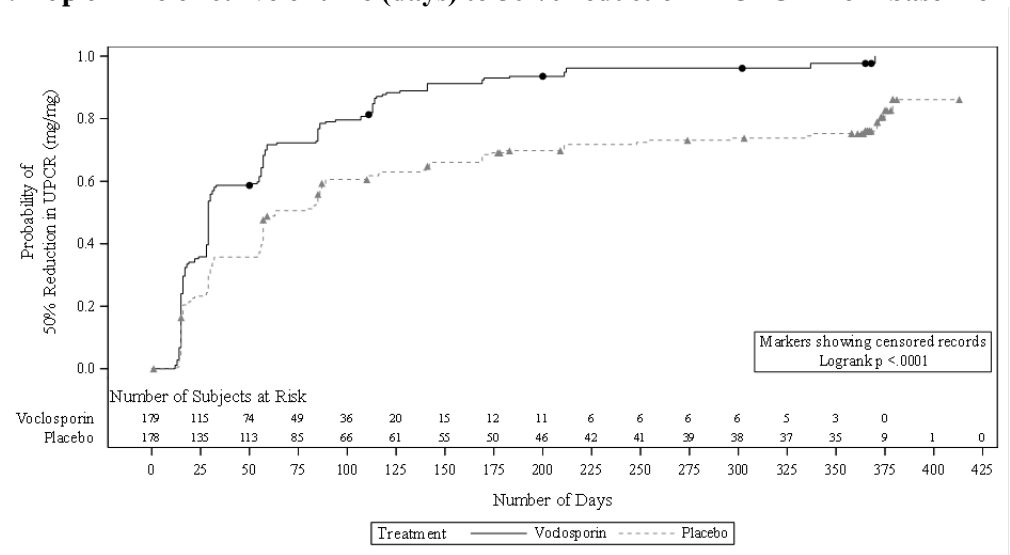
More patients in the voclosporin arm than the placebo arm achieved UPCR ≤ 0.5 mg/mg (64.8 % *vs.* 43.8 %) and the time to UPCR ≤ 0.5 mg/mg was significantly shorter for voclosporin treatment (median time: 169 days *vs.* 372 days for placebo treatment; hazard ratio (HR) 2.02; 95 % CI: 1.51, 2.70; p < 0.001).

Figure 1: Kaplan-Meier curve of time (days) to UPCR ≤ 0.5 mg/mg



The time taken to reach a 50 % reduction in UPCR was significantly shorter for the voclosporin arm than the placebo arm (HR 2.05; 95 % CI: 1.62, 2.60; p < 0.001). Median time to 50 % reduction in UPCR was 29 days for voclosporin *vs.* 63 days for placebo (figure 2).

Figure 2: Kaplan-Meier curve of time (days) to 50 % reduction in UPCR from baseline



Over 80 % of patients in the AURORA 1 study achieved a reduction in dose of oral corticosteroid to ≤ 2.5 mg/day at week 24 and this dose was maintained by over 75 % of patients at week 52.

Phase 3 AURORA 2

The AURORA 2 study was a continuation study to evaluate the long-term safety and efficacy of voclosporin in patients that completed treatment in the AURORA 1 study. Patients stayed on the same treatment and dose of voclosporin (n = 116) or placebo (n = 100) as at the end of AURORA 1 and continued treatment for up to a further 2 years. Over 85 % of patients completed the study (voclosporin: 87.1 %, placebo 85.0 %); 79.3 % of voclosporin patients and 73 % of placebo patients were still on study treatment at the end of study.

The proportion of patients in renal response at month 36 was 33 % (59/179) in the voclosporin group and 22 % (39/178) in the placebo group (ITT, AURORA 1) and 51 % (59/116) in the voclosporin group and 39 % (39/100) in the placebo group (ITT, AURORA 2).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Lupkynis in one or more subsets of the paediatric population, in LN (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration (voclosporin 23.7 mg twice daily) the median time to reach maximum whole blood concentrations (C_{max}) is 1.5 hours (range: 0.75 hour to 2 hours). With a twice daily dosing regimen, voclosporin steady state is achieved after 6 days and voclosporin accumulates approximately 2-fold relative to a single dose. At steady state, the whole blood mean C_{max} and pre-dose trough values for voclosporin were 120 ng/mL (32 % CV) and 15.0 ng/mL (49 % CV), respectively. *In vitro* data investigating if voclosporin is a substrate of the efflux transporters P-gp or BCRP are inconclusive, but clinically relevant effects of P-gp/BCRP inhibitors are not expected.

Co-administration of voclosporin with food decreased both the rate and extent of absorption. C_{max} and AUC of voclosporin were reduced by 53 % and 25 % when given with high-fat food and by 29 % and 15 % when given with low-fat food. These changes were not considered to be clinically relevant. Therefore, voclosporin can be taken with or without food.

Distribution

Voclosporin is 97 % bound to plasma proteins. Voclosporin partitions extensively into red blood cells and distribution between whole blood and plasma is concentration- and temperature-dependent. A population pharmacokinetic analysis in patients resulted in an apparent volume of distribution (V_{ss}/F) of 2,154 L.

Biotransformation

Voclosporin is extensively metabolised, predominantly by CYP3A4 to form oxidative metabolites. Voclosporin is the major circulating component following a single dose of [^{14}C]-voclosporin. One major metabolite was observed in human whole blood and represented 16.7 % of total exposure. The major metabolite is not expected to contribute to the pharmacological activity of voclosporin since it was reported as about 8-fold less potent in a lymphocyte proliferation assay and has lower exposure than voclosporin.

Elimination

The mean apparent clearance at steady state (CL_{ss}/F) after voclosporin 23.7 mg twice daily is 63.6 L/h (37.5 % CV). The mean terminal half-life ($t_{½}$) at steady state is approximately 30 hours (range: 24.9 hours to 36.5 hours).

Following single oral administration of 70 mg [^{14}C]-voclosporin, 94.8 % of the radioactivity was recovered by 168 hours post dose: 92.7 % was recovered in faeces (including 5 % as unchanged voclosporin), and 2.1 % was recovered in urine (including 0.25 % as unchanged voclosporin).

Linearity/non-linearity

In healthy volunteers, a non-linearity between dose and exposure was observed at the lower end of the dose range studied (0.25 mg/kg to 1.5 mg/kg twice daily), which had a relatively minor effect on the pharmacokinetics. The dose-proportionality factor was always less than 1.5. This non-linearity has not been detected over the dose range studied in LN patients.

Pharmacokinetics in special populations

Renal impairment
In clinical studies, kidney function was monitored by eGFR and doses were adjusted based on a pre-defined dose adjustment protocol. Enrolled LN patients had a baseline eGFR > 45 mL/min/1.73 m^2. Dosing adjustments have to follow the recommendations outlined in table 1.

A dedicated renal impairment study revealed that after single and multiple doses of voclosporin, C_{max} and AUC were similar in volunteers with mild (creatinine clearance (CL_{Cr}) 60 mL/min to 89 mL/min as estimated by Cockcroft Gault) and moderate (CL_{Cr} 30 mL/min to 59 mL/min) renal impairment compared to volunteers with normal renal function ($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min). After a single dose of voclosporin in volunteers with severe renal impairment ($CL_{Cr} < 30$ mL/min), C_{max} and AUC increased 1.5-fold and 1.7-fold, respectively. The effect of end-stage renal disease (ESRD) with or without haemodialysis on the pharmacokinetics of voclosporin is unknown (see section 4.2).

Hepatic impairment
A dedicated hepatic impairment study compared systemic exposure of voclosporin in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and B, respectively) *vs.* healthy controls with normal hepatic function. In patients with mild and moderate hepatic impairment, voclosporin C_{max} and AUC_{0-48} increased by 1.5-fold and approximately 2-fold, respectively (see section 4.2). Voclosporin has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) and its use in these patients is not recommended (see section 4.4).

Age, sex, race and body weight
A population pharmacokinetic analysis assessing the effects of age, sex, race and body weight did not suggest any clinically significant impact of these covariates on voclosporin exposures.

5.3 Preclinical safety data

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use were as follows:

Repeated-dose animal studies have shown neuro-histological findings of gliosis and perivascular infiltrates in the brain and spinal cord in rats, but not in dogs or monkeys. These findings were not observed at doses approximately 0.3-times the maximum recommended human dose (MRHD) of 23.7 mg voclosporin twice a day on medicinal product exposure (AUC) basis.

In a 39-week oral toxicology study with cynomolgus monkeys, malignant lymphomas occurred at a dose of 150 mg/kg/day (approximately 4-times and 7-times above the MRHD based on medicinal product exposure (AUC), for male and female animals, respectively). At this dose, monkeys experienced high levels of immunosuppression as indicated by maximum calcineurin inhibition levels (E_{max}) of greater than 80 %. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for this finding was 75 mg/kg/day (approximately 4-times the MRHD, on medicinal product exposure (AUC) basis, for male and female animals).

No mutagenic or genotoxic effects of voclosporin were observed in conventional genotoxicity studies.

In a 2-year mouse carcinogenicity study with oral voclosporin, an increased incidence of malignant lymphoma was observed at the highest dose tested (30 mg/kg/day; approximately 7.5-times the MRHD on a medicinal product exposure (AUC) basis). This result is considered secondary to voclosporin-related immune suppression. The NOAEL was 10 mg/kg/day (approximately 1-times the MRHD on medicinal product exposure (AUC) basis).

In a rat fertility study with a 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer, decreases in male reproductive organ weights, including the cauda epididymis, epididymis, seminal vesicles, prostate, and testes were noted at a dose of 25 mg/kg/day. The NOAEL for these findings was 10 mg/kg/day (approximately 5-times the MRHD on medicinal product exposure (AUC) basis). Mating and fertility

parameters, sperm motility, count and density, number of estrous stages per 14 days, and caesarean sectioning parameters were not affected. Decreases in prostate and testes weights were also observed in the 13-week and 26-week repeat-dose toxicity studies with oral 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer at doses of 25 mg/kg/day and 10 mg/kg/day, or 18-times and 7-times the MRHD, on medicinal product exposure (AUC) basis. The NOAEL for these effects in the 26-week repeat-dose study was 2.5 mg/kg/day (approximately 1-times the MRHD on medicinal product exposure (AUC) basis).

Embryo-foetal development studies were conducted with the 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer in both rats and rabbits and with voclosporin in rabbits. Embryo-foetal toxicity was only observed at doses that were associated with maternal toxicity (at doses approximately 15-times and 1-times the MRHD, based upon medicinal product exposure (AUC), for rats and rabbits, respectively). The maternal effects included changes in body weight and/or swollen mammary glands while the foetal effects consisted of a slight reduction in body weight and related skeletal developmental variations. No malformative effects were noted in the studies. The NOAELs were 10 mg/kg/day in rats and 1 mg/kg/day in rabbits (approximately 7-times and 0.01-times the MRHD, based on medicinal product exposure (AUC), for rats and rabbits, respectively).

In a pre- and post-natal developmental study in rats, maternal toxicity at a dose of 25 mg/kg/day 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer (approximately 17 times the MRHD on medicinal product exposure (AUC) basis) delayed parturition (dystocia) that resulted in reductions in the mean number of total pups delivered and surviving pups per litter. This dose was associated with maternal toxicity based on decreased body weight gain. No adverse effects on dams or their pups were observed at doses approximately 3-times the MRHD and lower (based on medicinal product exposure (AUC) with a maternal oral NOAEL dose of 10 mg/kg/day). There were no effects on behavioural and physical development, or the reproductive performance of male or female pups. The no effect dose for delivery and pup survival was 10 mg/kg/day.

Medicinal product-derived radioactivity was rapidly distributed to milk following the oral administration of [^{14}C]-voclosporin to lactating rats. When a medicinal product is present in animal milk, it is likely that it will also be present in human milk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Ethanol
Vitamin E (E307) polyethylene glycol succinate (tocofersolan)
Polysorbate 40
Medium-chain triglycerides

Capsule shell

Gelatin
Sorbitol

Glycerin
Purified water
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide, red (E172)
Iron oxide, yellow (E172)

Processing aids

Soya lecithin

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original blister in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Soft capsules are available in cold-formed aluminium blisters, laminated backing and lidding materials that are thermo-sealed together. Each blister contains 18 soft capsules. One carton contains 180 or 576 soft capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1678/001 (180 soft capsules)
EU/1/22/1678/002 (576 soft capsules)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 September 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

▼ 本剤は追加モニタリングの対象である。追加モニタリングにより新たな安全性情報を迅速に特定することが可能である。医療専門家は，副作用の疑いがある事象をすべて報告することが求められる。副作用を報告する方法については，4.8 項を参照のこと。

1　製品名

LUPKYNIS 7.9 mg ソフトカプセル

2　成分及び含量

ソフトカプセル 1 カプセル中に voclosporin 7.9 mg を含有する。

既知の作用を有する添加物

ソフトカプセル 1 カプセル中にエタノール 21.6 mg 及びソルビトール 28.7 mg を含有する。

LUPKYNIS は微量の大豆レシチンを含有することがある（4.4 参照）。

添加物のリストについては，6.1 参照。

3　性状

ソフトカプセル（カプセル）

約 13 mm × 6 mm の楕円形で桃色/橙色をしている。

4　臨床適応

4.1　効能・効果

LUPKYNIS は，成人の活動性ループス腎炎（LN）III，IV 又は V 型（混合型の III/V 及び IV/V 型を含む）の治療に，ミコフェノール酸モフェチルと併用して用いられる。

4.2　用法・用量及び投与方法

LUPKYNIS の投与は，ループス腎炎の診断及び治療の経験を有する有資格の医師が開始し，監督すること。

用法・用量

LUPKYNIS の推奨用量は，23.7 mg（7.9 mg を含有するソフトカプセル × 3 カプセル）の 1 日 2 回投与である。

LUPKYNIS はできる限り一貫して 12 時間ごとに服用し，投与間隔を少なくとも 8 時間は空けることが望ましい。服用を忘れた場合，飲み忘れから 4 時間以内にできる限り速やかに服用する。4 時間を超えた場合は，次の予定服用時間まで待ち，規定量を服用する。次の服用時に 2 倍量を服用しない。

LUPKYNIS はミコフェノール酸モフェチルと併用する。

少なくとも 24 週経過した時点で治療の有効性を評価し，その後の治療継続について適切なリ

スクベネフィット分析を行う。

eGFR に基づく用量調整

voclosporin の投与を開始する前に推算糸球体濾過率（eGFR）のベースライン値を確認し，最初の 1 ヵ月間は隔週で，それ以降は 4 週間に 1 回評価することが望ましい。

eGFR の低下が（48 時間以内の 2 回の連続評価で）確認され，かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満である患者には，用量調整が必要である。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上のままである場合は用量調整の必要はない（表 1 参照）。

表 1　　eGFR に基づいて推奨する用量調整

確認されたベースラインからの eGFR 低下の程度 [1]	推奨
30%以上の低下	voclosporin 投与中止。eGFR 回復後に 7.9 mg（1 カプセル）1 日 2 回から再開し，腎機能に基づき忍容性がある限り増量。
20%超，30%未満の低下	voclosporin 7.9 mg（1 カプセル）分減量し，1 日 2 回投与する。 2 週間以内に再検査する。eGFR 低下が回復していなかった場合はさらに 7.9 mg（1 カプセル）分減量し，1 日 2 回投与する。
20%以下の低下	現在の用量を継続してモニタリング。

[1] eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上のままである場合は対応の必要はない

減量を必要とした患者では，2 週間以内に eGFR の回復を再評価することが望ましい。eGFR が低下したために用量を減量した患者では，eGFR がベースラインの 80%以上であることが確認されるごとに，用量を 7.9 mg ずつ増量して 1 日 2 回投与することを検討する。ただし開始用量を超えてはならない。

中等度の CYP3A4 阻害薬との併用

LUPKYNIS を中等度のチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬（ベラパミル，フルコナゾール，ジルチアゼムなど）と併用投与する際は，LUPKYNIS の 1 日量を朝は 15.8 mg に，夜は 7.9 mg に減量する（4.5 参照）。

肝機能障害

軽度及び中等度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類 A 及び B）患者に対する推奨開始用量は，15.8 mg 1 日 2 回である。重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者に対する voclosporin の効果は評価されていないため，本患者集団に voclosporin は推奨しない（4.4 及び 5.2 参照）。

腎機能障害

腎機能を注意深くモニタリングすることを推奨する（表 1 及び 4.4 参照）。ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 45 mL/min/1.73 m^2 未満である患者における LUPKYNIS の使用について，十分なデータは得られていない。これらの患者では，ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ LUPKYNIS を使用し，開始用量は 23.7 mg 1 日 2 回とすることが望ましい。

重度腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）患者を対象に LUPKYNIS の検討は行われておらず，ベネフィットがリスクを上回る場合を除きこれらの患者への投与は推奨しない。もし使用する場合，推奨開始用量は 15.8 mg 1 日 2 回とする（5.2 参照）。

高齢者

65 歳を超える LN 患者に関するデータは少なく，75 歳を超える患者に関するデータは得られていない。75 歳を超える患者への LUPKYNIS 投与は推奨しない（5.2 参照）。

小児集団

5～18 歳の小児及び青年における LUPKYNIS の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。5 歳未満のループス腎炎の小児に対する LUPKYNIS の使用経験はない。

投与方法

LUPKYNIS カプセルは経口投与である。

このソフトカプセルはそのまま飲み込む必要がある。食後又は食間，いずれの服用も可能。

LUPKYNIS はグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースと一緒に服用しないことが望ましい（4.5 参照）。

4.3　禁忌

本有効成分又は 6.1 に記載した本剤の添加物に対し過敏症のある患者。

voclosporin と強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシンなど）の併用（4.5 参照）。

4.4　警告及び使用上の注意

リンパ腫及びその他の悪性腫瘍

免疫抑制薬は，リンパ腫及びその他（特に皮膚）の悪性腫瘍の発現リスクを高める。患者には，肌を保護しない状態での日光や紫外線への曝露は避ける又は制限するように指示する。

重篤な感染症

voclosporin を含む免疫抑制薬は，日和見感染を含む細菌性，ウイルス性，真菌及び原虫の感染症のリスクを高めることがあり，重篤な転帰又は死亡に至る可能性がある（4.8 参照）。
voclosporin 投与中は感染について注意深く観察すること。もし感染した場合は，voclosporin の投与を継続する場合のリスクを考慮した上で，投与を継続することのベネフィットを評価する。

腎毒性

その他のカルシニューリン阻害薬と同様に，voclosporin を投与された患者では急性の腎機能悪化又は eGFR 低下という副作用が認められている。最初の 4 週間の voclosporin 投与期間中には，血行動態に基づく eGFR の低下が認められている（4.8 参照）。これは用量調整により管理することができる。eGFR を定期的にモニターすることが望ましい（4.2 参照）。

赤芽球癆

本剤とは別のカルシニューリン阻害薬で治療された患者において，赤芽球癆（PRCA）の症例が報告されている。これら患者にはすべて，パルボウイルス B19 感染，基礎疾患，又は PRCA と関連性のある薬物の併用など，PRCA のリスク因子が報告されていた。カルシニューリン阻害薬により PRCA が発現する機序は不明である。PRCA と診断された場合は LUPKYNIS の投与中止を検討する。

高カリウム血症

重篤で治療を必要とされることがある高カリウム血症が，voclosporin を含むカルシニューリン阻害薬で報告されている（4.8 参照）。高カリウム血症と関連性のある薬物［カリウム保持性利尿薬，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）など］との併用は，高カリウム血症のリスクを高める可能性がある。投与中は患者の血清カリウム濃度を定期的にモニターすることが望ましい。

高血圧

voclosporin は高血圧症を引き起こす又は悪化させる可能性がある（4.8 参照）。voclosporin 開始後 1 ヵ月間は血圧を隔週でモニターし，それ以降は臨床上の必要性に応じてモニターする。臨床上懸念される血圧上昇が認められた場合，表 2 の推奨事項に従う。

表 2　　高血圧管理のための推奨事項

血圧	推奨
収縮期血圧が 130 mmHg 超，165 mmHg 以下 かつ 拡張期血圧が 80 mmHg 超，105 mmHg 以下	降圧療法を開始/調整してもよい
血圧が 165/105 mmHg 超であり，高血圧の症状がある	voclosporin の投与を中止し，降圧療法を開始/調整する

QT 延長

voclosporin と，QT_c を延長させることが確認されている他剤との併用により，臨床的に問題となる QT 延長が生じることがある。場合によっては，QT_c を延長する薬物の使用に伴う torsade de pointes 及び/又は突然死が発現するリスクが高まることがある。このような状況には徐脈，低カリウム血症又は低マグネシウム血症，QT_c を延長する他剤との併用，及び先天性 QT 延長症候群を有する，などが含まれる。

神経毒性

voclosporin を含む免疫抑制薬を投与されている患者は，神経毒性が発現するリスクが高い（4.8 参照）。患者の神経症状（痙攣発作，振戦など），可逆性後白質脳症症候群（PRES）を示唆する徴候・症状の新規発症又は悪化をモニターし，これらが認められた場合は voclosporin の

減量又は中止を検討する。

肝機能障害

重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の患者において voclosporin は検討されていないため，この患者集団への投与は推奨しない。

ワクチン接種

免疫抑制薬はワクチンの効果に影響することがあるため，voclosporin 投与中のワクチン接種は有効性が低下する可能性がある。弱毒生ワクチンの使用は避けること。

他剤との併用

中等度又は強力な CYP3A4 誘導薬と voclosporin の併用投与は推奨しない（4.5 参照）。シクロホスファミドとの併用下での voclosporin の安全性及び有効性は確立されていない。

添加物

エタノール

本剤は，ソフトカプセル 1 カプセル中にアルコール（エタノール）21.6 mg を含有する。したがって，1 回分の用量である LUPKYNIS 23.7 mg はエタノール 64.8 mg を含有する。本剤の 1 回分の用量 23.7 mg に含まれるアルコールは，ビール 2 mL 未満又はワイン 1 mL 未満に相当する。本剤に含まれるこのような少量のアルコールは，明らかな影響を示すことはない。

ソルビトール

本剤は，ソフトカプセル 1 カプセル中にソルビトール 28.7 mg を含有する。ソルビトール（又はフルクトース）を含有する製剤の併用投与，及びソルビトール（又はフルクトース）の食事からの摂取については，相加的な効果を考慮する。経口薬に含まれるソルビトールの含量は，併用投与される他の経口薬のバイオアベイラビリティに影響することがある。

大豆レシチン（製造工程に由来する潜在的な残留物）

本剤は，ごく微量の大豆レシチンを含有することがある。大豆又はピーナッツに対するアナフィラキシー反応の既往歴がある患者には，本剤を投与してはならない。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

voclosporin は CYP3A4 により代謝され，かつ P 糖蛋白（P-gp）及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 並びに OATP1B3 阻害薬である。

他剤が voclosporin の曝露量に影響する可能性

voclosporin は CYP3A4 により代謝される。CYP3A4 を阻害又は誘導することが既知である医薬品又は生薬の併用は voclosporin の代謝に影響し，それによって voclosporin の全血中濃度を増加又は減少させることがある。

CYP3A4 阻害薬

強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールの存在下では，voclosporin 単剤を投与したときと比べ，voclosporin 曝露量は 18.6 倍となった。voclosporin と強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシンなど）の併用は禁忌である（4.3 参照）。

中等度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミルの存在下では，voclosporin 単剤を投与したときと比べ，voclosporin 曝露量は 2.71 倍となった。voclosporin を中等度の CYP3A4 阻害物質（ベラパミル，フルコナゾール，エリスロマイシン，ジルチアゼム，グレープフルーツ及びグレープフルーツジュースなど）と併用投与する際は，voclosporin の朝の投与量を 15.8 mg に，夜の投与量を 7.9 mg に減量する（4.2 参照）。

弱い CYP3A4 阻害薬は voclosporin の曝露量を増加させると考えられるが，*in vivo* 試験は実施されていない。voclosporin を弱い CYP3A4 阻害薬と併用投与する際は，用量調整は不要であるが，弱い CYP3A4 阻害薬と併用投与する場合は eGFR の追加モニタリングを行うことが望ましい。

CYP3A4 誘導薬

強力な CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン（600 mg 1 日 1 回を連続 10 日間）の存在下では，voclosporin 単剤を投与したときと比べ，voclosporin の曝露量は 87%低く，最高濃度（C_{max}）は 68%低かった。中等度の CYP3A4 誘導薬の反復併用投与によっても，臨床的に意義のある voclosporin 曝露量の減少が生じると予想される。

強力及び中等度の CYP3A4 誘導薬［カルバマゼピン，フェノバルビタール，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート），エファビレンツなど］と，voclosporin との併用投与は推奨しない（4.4 参照）。弱い CYP3A4 誘導薬によっても曝露量が減少し，効果が減弱する可能性はあると考えられるが，その臨床的意義は不明である。

<u>voclosporin が他剤の曝露量に影響を及ぼす可能性</u>

P-gp の基質薬

voclosporin は P 糖蛋白（P-gp）阻害薬である。voclosporin とジゴキシンの反復併用投与によりジゴキシンの C_{max} は 1.51 倍に，濃度-時間曲線下面積（AUC）は 1.25 倍に増加した。voclosporin と P-gp 阻害の影響を受けやすい薬剤（特に治療域が狭いジゴキシン，ダビガトランエテキシラート，フェキソフェナジンなど）を併用投与する場合には注意が必要であり，この場合は，それぞれの製品ラベルに記載されているとおり患者の状態を適切にモニターすること。

OATP1B1/OATP1B3 の基質薬

voclosporin は，OATP1B1 及び OATP1B3 トランスポーター阻害薬である。臨床試験 1 試験において，voclosporin 23.7 mg 1 日 2 回投与に，シンバスタチン 40 mg 単回投与を併用したところ，活性代謝物であるシンバスタチン酸（OATP1B1/OATP1B3 阻害の影響を受けやすい基質薬）の C_{max} 及び AUC が，それぞれ 3.1 倍及び 1.8 倍に上昇した。同試験において［乳癌耐性タンパ

ク質（BCRP）の基質薬でもある］シンバスタチンの未変化体は，C_{max} が 1.6 倍に上昇し，腸管の BCRP と voclosporin の相互作用に起因する可能性が考えられたが，AUC は影響を受けなかった。OATP1B1/OATP1B3 の基質薬（シンバスタチン，アトルバスタチン，プラバスタチン，ロスバスタチンなど）を voclosporin と併用投与する際は，ミオパチー，横紋筋融解症などの有害事象に対して患者をモニターすること。

BCRP の基質薬

voclosporin は，*in vitvo* において BCRP を阻害する。臨床的に意義のある程度まで，腸管の BCRP が阻害される可能性は否定できず，voclosporin は，ヒトにおいて BCRP の基質薬の濃度を増加させる可能性がある。voclosporin と併用投与する場合，僅かな濃度の変化が重篤な毒性につながる可能性があるので BCRP の基質薬（ロスバスタチンなど）の使用について，モニターする。

MMF

voclosporin とミコフェノール酸モフェチル（MMF）の併用投与は，ミコフェノール酸（MPA）の血中濃度に対し，臨床的に意義のある影響を及ぼさない。

CYP3A4 の基質薬

voclosporin（0.4 mg/kg 1 日 2 回）の反復経口投与は，CYP3A4 で代謝されやすい基質ミダゾラムの薬物動態に対し，臨床的に意義のある影響を及ぼさない。

4.6　受胎能，妊婦及び授乳婦

妊娠

妊婦における voclosporin 投与に関するデータは，ほとんど得られていない（得られている妊娠転帰データは 300 件未満である）。ただし動物試験からは生殖器毒性が認められている（5.3 参照）。

妊婦及び避妊法を用いていない妊娠可能な女性への LUPKYNIS 投与は推奨しない。

授乳

voclosporin 及びその代謝物が母乳に移行するかは不明である。ただし動物で得られている薬力学/毒性学的データからは，母乳中に voclosporin/代謝物が確認されている（詳細は 5.3 参照）。新生児/乳児に対するリスクは否定できない。

乳児に対する母乳哺育のベネフィットとその女性に対する治療のベネフィットを考慮し，授乳を中止するか，LUPKYNIS 治療を中止/中断するか否かを判断すること。

受胎能

ヒトの受胎能に対する voclosporin の影響を検討したデータは得られていない。ただし動物試験では，雄の生殖器に voclosporin と関連性のある変化が認められた（5.3 参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に与える影響

LUPKYNIS は運転及び機械操作能力に対してほとんど影響を及ぼさない。

4.8　副作用

安全性プロフィールのまとめ

voclosporin 投与により最も頻繁に報告された副作用は，eGFR 減少（26.2%）及び高血圧（19.1%）であった。

voclosporin 投与により最も頻繁に報告された重篤な副作用は，感染症（10.1%），急性腎障害（3%）及び高血圧（1.9%）であった。

voclosporin 投与開始後 4 週間以内には血行動態に基づく eGFR の低下が高頻度に発現したが，投与が継続された場合であってもその後安定した（4.4 参照）。

副作用の一覧表

2 つのプラセボ対照臨床試験において，1 年間の投与期間（中央値）に推奨用量の voclosporin の投与を受けた LN 患者に認められた副作用を，表 3 に集計している。

すべての副作用を器官別大分類（SOC）及び発現頻度毎に記載する。発現頻度は以下のとおりに分類する；極めて高頻度（≥ 1/10），高頻度（≥ 1/100 かつ< 1/10），低頻度（≥ 1/1,000 かつ< 1/100），まれ（≥ 1/10,000 かつ< 1/1,000），極めてまれ（< 1/10,000），及び頻度不明（得られているデータから算出できない）。

表 3　　副作用

SOC	極めて高頻度	高頻度
感染症および寄生虫症	上気道感染 [1]	インフルエンザ 帯状疱疹 胃腸炎 尿路感染
血液およびリンパ系障害	貧血	
代謝および栄養障害		高カリウム血症 食欲減退
神経系障害	頭痛	痙攣発作 振戦
血管障害	高血圧 [2]	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	
胃腸障害	下痢 腹痛 [3]	悪心 歯肉増殖 [4] 消化不良
皮膚および皮下組織障害		脱毛症 多毛症 [5]
腎および尿路障害	糸球体濾過率減少 [6,7]	急性腎臓病 [6] 急性腎障害 [6]

1. 以下の基本語（PT）を含む：ウイルス性上気道感染及び細菌性上気道感染
2. 以下の PT を含む：血圧上昇，拡張期血圧上昇，拡張期高血圧
3. 以下の PT を含む：上腹部痛，腹部不快感

4. 以下の PT を含む：歯肉炎，歯肉出血，歯肉肥厚，歯肉腫脹
5. 以下の PT を含む：多毛症，男性型多毛症
6. 腎機能障害の PT を含む
7. 血中クレアチニン増加の PT を含む

副作用の特記事項

感染症

感染症の全体の発現率は，voclosporin 群で 62.2%，プラセボ群で 54.9%であった。voclosporin 群の患者の 5%以上に発現し，かつその頻度がプラセボ群の患者と比べて 1%以上高かった感染症は，尿路感染，ウイルス性上気道感染，帯状疱疹及び胃腸炎であった。重篤な感染症は voclosporin 群の 10.1%及びプラセボ群の 10.2%に発現し，最も頻繁に報告されたものは肺炎（voclosporin 群 4.1%，プラセボ群 3.8%），胃腸炎（voclosporin 群 1.5%，プラセボ群 0.4%），尿路感染（voclosporin 群 1.1%，プラセボ群 0.4%）であった。重篤な日和見感染は voclosporin 群の 1.1%及びプラセボ群の 0.8%に発現した。致死的な感染症は voclosporin 群の 0.7%及びプラセボ群の 0.8%に発現した（4.4 参照）。

腎毒性

腎毒性を示唆する副作用で，voclosporin 群における発現頻度がプラセボ群と比べて 1%以上高かったものは eGFR 減少（26.2% vs. 9.4%），腎機能障害（5.6% vs. 2.6%），急性腎障害（3.4% vs. 0.8%）及び高カリウム血症（1.9% vs. 0.8%）であった。重篤な副作用は voclosporin 群の 5.2%及びプラセボ群の 3.4%に報告された。

用量調整（用量減量又は一時的中止）に至った最も頻繁に報告された副作用は，eGFR 減少（voclosporin 群 23.6%，プラセボ群 6.8%），腎機能障害（voclosporin 群 3.0%，プラセボ群 0.8%）及び急性腎障害（voclosporin 群 0.7%，プラセボ群 0%）であった。永続的な投薬中止に至った最も頻繁に報告された副作用は，eGFR 減少（voclosporin 群 3.7%，プラセボ群 1.9%）及び腎機能障害（voclosporin 群 1.9%，プラセボ群 1.5%）であった。eGFR 減少から回復までの時間の中央値は，eGFR が 20%以上減少した voclosporin 投与患者で 49 日であった。また，eGFR が 30%以上減少した voclosporin 投与患者での回復までの時間の中央値は 102 日であった。

高血圧

高血圧は voclosporin 群の 19.1%及びプラセボ群の 8.6%に報告された。高血圧の発現率は voclosporin 投与開始後 4 週間以内が最高であり，その後低下した。高血圧は voclosporin 群の 1.1%及びプラセボ群の 0.8%で重度であった。重篤な高血圧は voclosporin 群の 1.9%及びプラセボ群の 0.4%に発現した。

長期曝露（最長 36 ヵ月間）

継続投与（12～36 ヵ月間）により発現した副作用のパターンは，投与開始後 1 年間に認められたものと同様であった。ただし，その後数年間で大多数の事象の発現率は低下した。感染症の全体の発現率は，voclosporin 群で 49.1%，プラセボ群で 43.0%であった。voclosporin 群の患者の

5%以上に発現し，かつその頻度がプラセボ群の患者と比べて 1%以上高かった感染症は，尿路感染，上気道感染，ウイルス性上気道感染及び胃腸炎であった。重篤な感染症は voclosporin 群の 6.9%及びプラセボ群の 8.0%に発現し，最も頻繁に報告されたものはコロナウイルス感染（voclosporin 群 1.7%，プラセボ群 5.0%）及びウイルス性肺炎（voclosporin 群 1.7%，プラセボ群 0%）であった。voclosporin 群における発現頻度がプラセボ群と比べて高かった，腎毒性を示唆する副作用は，eGFR 減少（10.3% vs. 5.0%）及び腎機能障害（3.4% vs. 2.0%）であった。高血圧は voclosporin 群の 8.6%及びプラセボ群の 7.0%に報告された。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。この報告により医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続して監視することができるようになる。医療従事者は Appendix V に記載された国の副作用報告システムを用いて，副作用が疑われればどんな事象も報告するよう求められている。

4.9　過量投与

voclosporin の偶発的過量投与の症例が報告されている。症状として振戦及び頻脈が認められた。健康被験者を対象とした相互作用試験において，ケトコナゾールと voclosporin の併用投与により voclosporin 曝露量の 18.6 倍の増加，血清クレアチニンの増加，血清マグネシウムの減少，及び血圧上昇が認められた。その他のカルシニューリン阻害薬で認められている過量投与の症状（ただし voclosporin では認められていない）として，頭痛，悪心・嘔吐，感染症，蕁麻疹，嗜眠，電解質量の変化，血中尿素窒素及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加が認められている。

voclosporin 治療の特異的な解毒剤はない。過量投与が起きた場合，voclosporin 投与の一時的な中止のほか，血中尿素窒素，血清クレアチニン値，eGFR 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値の評価を含めて，一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。

5　薬理学的特性

5.1　薬効薬理

薬物療法的分類：免疫抑制薬，カルシニューリン阻害薬，ATC コード：L04AD03

作用機序

voclosporin は，カルシニューリン阻害性の免疫抑制薬であり，最大投与量 1.0 mg/kg まで用量依存的にカルシニューリンを阻害する。リンパ球の活性化には，細胞内カルシウム濃度の増加が関係している。カルシニューリンはカルシウム/カルモジュリン依存性ホスファターゼであり，その活性は，T 細胞によるリンホカイン産生及び T 細胞増殖の誘導に必要である。この免疫抑制活性によりリンパ球増殖，T 細胞サイトカイン産生，及び T 細胞活性化表面抗原の発現が抑制される。

薬力学的作用

心臓電気生理学

無作為化，プラセボ対照及び実薬（モキシフロキサシン 400 mg）対照，単回投与，並行群間比較試験において，用量依存的な QT 延長作用が，voclosporin 0.5～4.5 mg/kg（治療曝露量の 9 倍以下）の投与で認められた。用量依存性の QT 延長作用が認められ，QTc 最大延長到達時間は用量にもよるが投与後 4～6 時間であった。プラセボで補正した QTcF のベースラインからの最大平均変化量は，voclosporin 0.5 mg/kg，1.5 mg/kg，3.0 mg/kg，及び 4.5 mg/kg 群でそれぞれ 6.4 msec，17.5 msec，25.7 msec，及び 34.6 msec であった。

健康被験者 31 例を対象に別途行った無作為化，プラセボ対照，クロスオーバー試験において，voclosporin 0.3 mg/kg，0.5 mg/kg 及び 1.5 mg/kg を 1 日 2 回 7 日間（治療曝露量の約 6 倍）投与した後に平均値の大幅な（すなわち 20 msec を超える）延長は認められなかった。単回投与試験及び反復投与試験において認められた QT 延長作用の機序は不明である。

voclosporin 23.7 mg 又は 39.5 mg 1 日 2 回を投与された LN 患者のデータに基づき，プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量の回帰分析から，僅かに右下がりの傾き（−0.065344 msec/ng/mL）が認められ，これは傾き ＝0 と統計学的有意差はなかった（p = 0.1042）。

臨床の有効性及び安全性

LN III 又は IV 型（単独又は V 型の併存）又は pure V 型の患者を対象とした 2 つのプラセボ対照臨床試験（AURORA 1 及び AURA-LV 試験）において，voclosporin の安全性及び有効性を検討した。すべての患者が基礎治療として MMF（2 g/日）及び副腎皮質ステロイド［1 日目及び 2 日目にメチルプレドニゾロン合計 1 g 以下を静脈内投与し，次いで経口副腎皮質ステロイドの開始用量 25 mg/日（体重 45 kg 未満の場合は 20 mg/日）を投与して，その後 16 週目までに 2.5 mg/日まで漸減］を投与されていた。

AURORA 1 試験を完了した患者は，2 年間継続試験（AURORA 2）に移行することができた。

第 III 相 AURORA 1 試験

AURORA 1 試験は，voclosporin 23.7 mg 1 日 2 回（0.37 mg/kg の用量に相当）（n = 179）とプラセボ（n = 178）を 52 週間の投与期間で比較評価する，第 III 相，前向き，無作為化，二重盲検試験であった。本試験の患者の人口統計学的特性は，2 投与群間で同等であった。平均年齢は 33 歳（範囲：18～72 歳）で，患者の大半（87.7%）は女性，そのうち 81.8%は妊娠可能な女性であった。

大半の患者は白人（36.1%）又はアジア人（30.5%）で，試験対象集団の約 3 分の 1 はヒスパニック系又はラテン系であった。平均体重は 66.5 kg（範囲：36～142 kg）であった。全身性エリテマトーデス（SLE）と診断されてからの時間の中央値は 5.0 年で，LN と診断されてからの時間の中央値は 2.0 年であった。

AURORA 1 試験に組入れられる前に，患者の大半（98%）は過去に LN の治療を受けており，約 55%の患者がスクリーニング時に MMF を投与されていた。LN の治療を受けたことがない患者の割合は極めて少なかった（2%）。

主要評価項目である腎奏効を達成した患者は，voclosporin 群がプラセボ群よりも多かった（表4）。

表 4　　AURORA 1 試験 – 主要有効性評価項目のまとめ

	voclosporin (n = 179) n (%)	プラセボ (n = 178) n (%)	対プラセボのオッズ比 (95% CI)	p 値
52 週時の腎奏効	73 (40.8)	40 (22.5)	2.65 (1.64, 4.27)	< 0.001
24 週時の腎奏効	58 (32.4)	35 (19.7)	2.23 (1.34, 3.72)	= 0.002
24 週時の部分的腎奏効*	126 (70.4)	89 (50.0)	2.43 (1.56, 3.79)	< 0.001
52 週時の部分的腎奏効*	125 (69.8)	92 (51.7)	2.26 (1.45, 3.51)	< 0.001

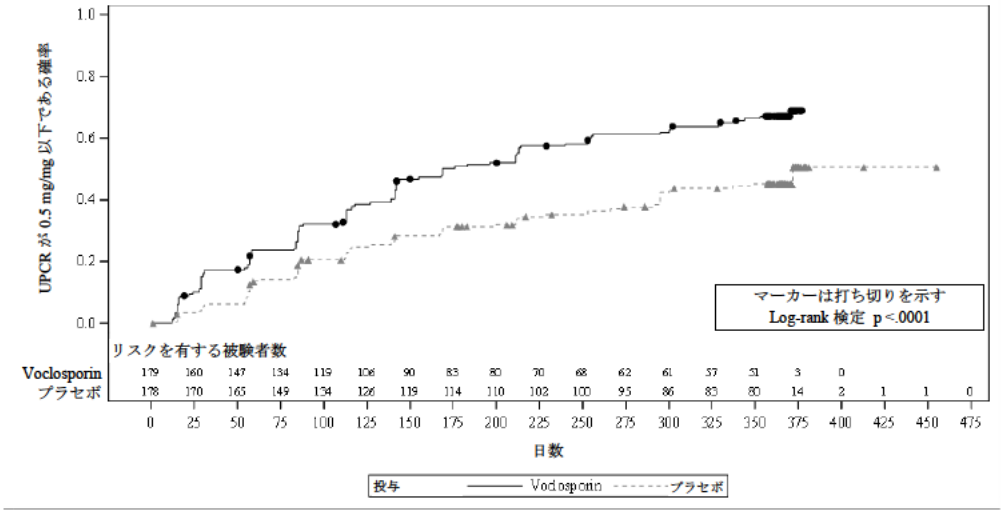
*部分的腎奏効は，UPCR が 50%低下することとして定義。
注：CI = 信頼区間；UPCR = 尿中蛋白/クレアチニン比

52 週時に主要評価項目の各要素を達成した全体の患者の割合は，voclosporin 群とプラセボ群でそれぞれ以下のとおりであった：

- 0.5 mg/mg 以下の尿中蛋白/クレアチニン比（UPCR）：　45.3% vs. 23.0%
- 正常で安定した腎機能（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上，又は eGFR についてベースラインから 20%超の低下が確認されていないことと定義）：　82.1% vs. 75.8%
- ステロイドが低用量で維持されている（44～52 週において，10 mg 超の投与が連続 3 日間以上行われていない又は 10 mg 超の投与が合計 7 日間以上行われていない）：　87.2% vs. 85.4%
- LN にレスキュー治療が行われていない：　91.1% vs. 86.5%

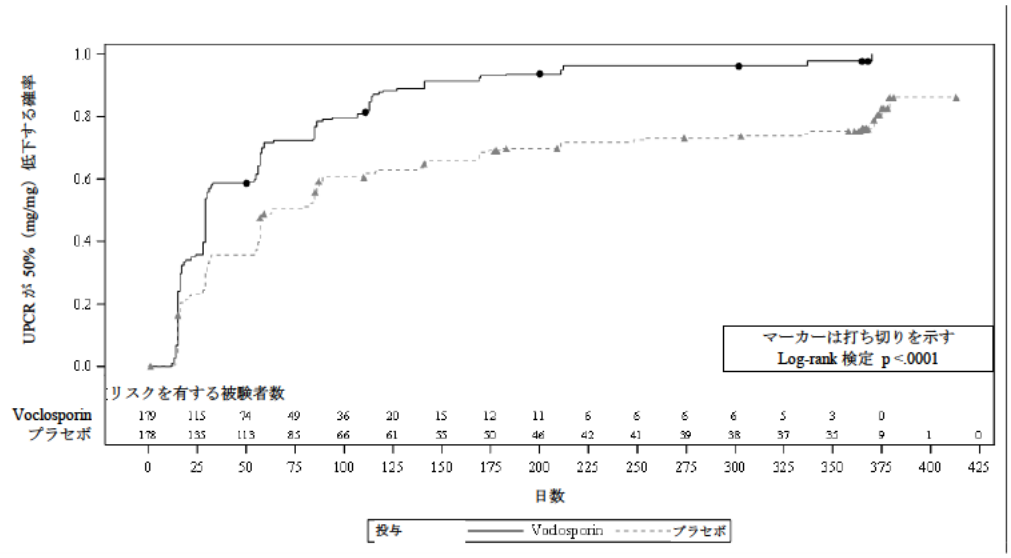
0.5 mg/mg 以下の UPCR を達成した患者の割合は voclosporin 群がプラセボ群よりも高く（64.8% vs. 43.8%），また 0.5 mg/mg 以下の UPCR を達成するまでの時間も，voclosporin 群で有意に短かった［時間の中央値：voclosporin 群で 169 日，プラセボ群で 372 日；ハザード比（HR）2.02；95% CI：1.51～2.70；p < 0.001］。

図 1　　UPCR が 0.5 mg/mg 以下になるまでの時間（日数）の Kaplan-Meier 曲線



UPCR が 50%低下するまでの所要時間は，voclosporin 群がプラセボ群と比べて有意に短かった（HR 2.05；95% CI：1.62～2.60；p < 0.001）。UPCR が 50%低下するまでの時間の中央値は，voclosporin 群で 29 日，プラセボ群で 63 日であった（図 2）。

図 2　　UPCR がベースラインから 50%低下するまでの時間（日数）の Kaplan-Meier 曲線



AURORA 1 試験に参加した 80%超の患者において，24 週時の経口副腎皮質ステロイド量が 2.5 mg/日以下となり，さらに 75%超の患者では 52 週時にも 2.5 mg/日以下を維持していた。

第 III 相 AURORA 2 試験

AURORA 2 試験は，AURORA 1 試験で投与を完了した患者を対象に，voclosporin の長期安全

性及び有効性を評価するための継続投与試験であった。患者にはAURORA 1終了時点と同じ投与を行い（116例にvoclosporin，100例にプラセボを投与），追加で最長2年間の継続投与を行った。85%超の患者が本治験を完了した（voclosporin群では87.1%，プラセボ群では85.0%）。治験終了時に投与を継続していた患者は，voclosporin群の79.3%及びプラセボ群の73%であった。

36ヵ月時点で腎奏効を達成した患者の割合は，voclosporin群で33%（59/179），プラセボ群で22%（39/178）（AURORA 1試験のITT集団），またvoclosporin群で51%（59/116），プラセボ群で39%（39/100）であった（AURORA 2試験のITT集団）。

小児集団

欧州医薬品庁はLN治療を受けた小児集団に関し複数の部分集団でのLUPKYNISの試験成績を提出する義務を延期している（小児での使用に関する情報は4.2を参照）。

5.2 薬物動態

吸収

voclosporin 23.7 mg 1日2回経口投与後の全血中のC_{max}到達時間の中央値は，1.5時間（範囲：0.75時間～2時間）である。1日2回投与で，voclosporinは6日後に定常状態に達し，単回投与と比較してvoclosporinは約2倍累積する。定常状態では，voclosporinの全血中の平均C_{max}及び投与前トラフ値は，それぞれ120 ng/mL（CV 32%）及び15.0 ng/mL（CV 49%）であった。*in vitro*データにて，voclosporinが排出トランスポーターのP糖蛋白又はBCRPの基質であるかどうかを検討し，結論は得られなかったが，P糖蛋白/BCRP阻害薬の臨床的に重要な影響は予想されていない。

voclosporinを食事とともに投与すると，吸収の速度及び量がいずれも低下した。高脂肪食を投与した場合voclosporinのC_{max}及びAUCは53%及び25%低下し，低脂肪食を投与した場合29%及び15%低下する。これらの変化は臨床的な意義はないと考えられた。したがって，voclosporinは食事の有無にかかわらず服用することができる。

分布

voclosporinの血漿蛋白結合率は97%である。voclosporinは赤血球に広く分布し，全血と血漿との間の分配は，濃度依存的及び温度依存的である。患者の母集団薬物動態解析の結果，見かけの分布容積（V_{ss}/F）は2,154 Lとなった。

生体内変化

voclosporinは主にCYP3A4によって広範に代謝され，酸化代謝物が生成される。voclosporinは，[^{14}C]-voclosporin単回投与後の循環血液中の主要成分である。ヒト全血に1つの主要代謝物が認められ，総曝露の16.7%を占めた。この主要代謝物はvoclosporinと比較して，リンパ球増殖検査での効力は約8分の1であり，曝露量もより少なかったことから，voclosporinの薬理活性に関与しないと予想される。

排泄

voclosporin 23.7 mg 1 日 2 回投与後の定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）の平均値は，63.6 L/h（CV 37.5%）である。定常状態における消失半減期（$t_{½}$）の平均値は，約 30 時間（範囲：24.9 時間～36.5 時間）である。

[^{14}C]-voclosporin 70 mg を単回経口投与したところ，放射能の 94.8%が投与後 168 時間までに回収された。糞中で 92.7%（voclosporin 未変化体 5%を含む）が回収され，尿中で 2.1%（voclosporin 未変化体 0.25%を含む）が回収された。

線形性/非線形性

健康被験者では，検討した用量範囲（0.25 mg/kg～1.5 mg/kg 1 日 2 回）の下限で用量と曝露量との間に非線形性が認められたが，薬物動態への影響は比較的軽度であった。用量比例係数はいずれも 1.5 未満であった。この非線形性は LN 患者を対象に検討した用量範囲全体では検出されていない。

特殊患者群における薬物動態

腎機能障害

臨床試験では，腎機能を eGFR で観察し，事前に規定した用量調整プロトコルに基づき用量を調整した。ベースラインの eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 を超えていた LN 患者を組入れた。用量調整は，表 1 に記載した推奨に従うこと。

腎機能障害の影響を検討した試験における，軽度［Cockcroft Gault による推算でクレアチニン・クリアランス（CL_{Cr}）が 60 mL/min～89 mL/min］及び中等度（CL_{Cr} が 30 mL/min～59 mL/min）の腎機能障害を有する患者では，voclosporin の単回及び反復投与後の C_{max} 及び AUC は，腎機能が正常（CL_{Cr} が 90 mL/min 以上）な被験者と比較して同程度であることが明らかとなった。重度の腎機能障害（CL_{Cr} が 30 mL/min 未満）の患者に voclosporin を単回投与したところ，C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.5 倍及び 1.7 倍増加した。血液透析の有無にかかわらず，末期腎疾患（ESRD）が voclosporin の薬物動態に及ぼす影響は不明である（4.2 参照）。

肝機能障害

肝機能障害の影響を検討した試験で，voclosporin の全身曝露量を，軽度肝機能障害（Child-Pugh A）又は中等度肝機能障害（Child-Pugh B）患者と肝機能が正常な健康対照者と比較した。軽度及び中等度の肝機能障害患者では，voclosporin の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48}$ はそれぞれ 1.5 倍及び約 2 倍増加した（4.2 参照）。voclosporin は，重度の肝機能障害（Child-Pugh C）患者では評価されていないため，重度肝機能障害患者に対する使用は推奨しない（4.4 参照）。

年齢，性別，人種及び体重

年齢，性別，人種及び体重の影響を評価した母集団薬物動態解析では，これらの共変量が voclosporin の曝露量に及ぼす臨床的に重要な影響は示唆されなかった。

5.3　非臨床安全性

臨床試験では認められなかったが，臨床曝露量と同程度の曝露量で動物に認められ，臨床使用に関連する可能性がある副作用は以下のとおりである。

反復投与動物試験で，グリオーシスの神経組織学的所見と脳及び脊髄の脈血管周囲への浸潤がラットで認められたが，イヌ及びサルには認められなかった。これらの所見は，薬物曝露量（AUC）に基づく，voclosporin のヒト最大推奨用量（MRHD）である 23.7 mg 1 日 2 回の約 0.3 倍の用量で認められなかった。

カニクイザルを用いた 39 週間経口投与毒性試験では，悪性リンパ腫が 150 mg/kg/日の用量［薬物曝露量（AUC）に基づく，雄及び雌で MRHD のそれぞれ約 4 倍及び約 7 倍］で発現した。この用量で，サルに高度の免疫抑制が発現し，最大カルシニューリン阻害濃度（E_{max}）が 80%を超えた。この所見の無毒性量（NOAEL）は 75 mg/kg/日［薬物曝露量（AUC）に基づく，雄及び雌で MRHD の約 4 倍］であった。

従来の遺伝毒性試験では voclosporin の変異原性作用も遺伝毒性作用も認められなかった。

voclosporin をマウスに経口投与した 2 年間がん原性試験では，検討した最大用量［30 mg/kg/日，薬物曝露量（AUC）に基づく MRHD の約 7.5 倍］で，悪性リンパ腫の発現率が高くなった。この結果は voclosporin に関連する免疫抑制に続発したものと考えられる。NOAEL は 10 mg/kg/日［薬物曝露量（AUC）に基づく MRHD の約 1 倍］であった。

voclosporin とそのシス異性体を 50：50 で混合して投与したラットの受胎能試験では，雄の生殖器官（精巣上体尾部，精巣上体，精嚢，前立腺，精巣）の重量減少が，25 mg/kg/日の用量で認められた。これらの所見の NOAEL は 10 mg/kg/日［薬物曝露量（AUC）に基づく MRHD の約 5 倍］であった。交配及び受胎能パラメータ，精子運動性，精子数及び精子密度，14 日間あたりの発情期の回数，及び帝王切開パラメータは影響を受けなかった。前立腺及び精巣の重量の減少が，voclosporin とそのシス異性体を 50：50 で混合して投与した 13 週間及び 26 週間反復経口投与毒性試験の 25 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日の用量［薬物曝露量（AUC）に基づく MRHD の 18 倍及び 7 倍］でも認められた。26 週間反復投与試験におけるこれらの影響の NOAEL は，2.5 mg/kg/日［薬物曝露量（AUC）に基づく MRHD の約 1 倍］であった。

voclosporin とそのシス異性体を 50：50 で混合してラット及びウサギに，voclosporin をウサギに投与して胚・胎児発生に関する試験を実施した。胚・胎児毒性は，母動物毒性が認められた用量［薬物曝露量（AUC）に基づく，ラットで MRHD の約 15 倍及びウサギで約 1 倍］でのみ認められた。母動物への影響は体重変化及び/又は乳腺腫脹であったが，胎児への影響は体重のわずかな減少及び関連する骨化遅延であった。異常誘発作用は本試験では認められなかった。NOAEL はラットで 10 mg/kg/日，ウサギで 1 mg/kg/日［薬物曝露量（AUC）に基づく，ラット及びウサギでそれぞれ MRHD の約 7 倍及び 0.01 倍］であった。

ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では，25 mg/kg/日の用量で voclosporin とそのシス異性体を 50：50 で混合して投与した群［薬物曝露量（AUC）に基づく MRHD の約 17 倍］で発現した母動物毒性により分娩遅延（難産）が生じ，総出生児数及び同腹児あたりの生存児数の平均値が減少した。この用量で母動物の体重増加量の減少が生じ，母動物毒性が認められた。MRHD の約 3 倍以下の用量［（母動物に NOAEL である 10 mg/kg/日を経口投与したときの薬物

曝露量（AUC）に基づく］では，母動物にもその出生児にも有害な影響は認められなかった。行動及び身体的発達，及び雌雄の出生児の生殖能に対する影響は認められなかった。分娩及び出生児の生存に対する無影響量は，10 mg/kg/日であった。

授乳中ラットに[^{14}C]-voclosporin を経口投与した後，薬物由来の放射能が乳汁中に急速に分布した。薬物の動物乳汁中への移行が認められたことから，ヒト乳汁中にも移行する可能性が高い。

6　薬剤特性

6.1　添加物のリスト

カプセル内容物

エタノール
ビタミン E（E307）コハク酸ポリエチレングリコール（トコフェルソラン）
ポリソルベート 40
中鎖脂肪酸トリグリセリド

カプセルシェル

ゼラチン
ソルビトール
グリセリン
精製水
酸化チタン（E171）
三二酸化鉄（E172）
黄色三二酸化鉄（E172）

加工助剤

大豆レシチン

6.2　配合禁忌

該当しない。

6.3　使用期限

3 年間

6.4　貯法上の留意点

元のブリスターのまま保存し，湿気から保護すること。

6.5　包装

ソフトカプセルは，ともにヒートシールされたラミネート加工の裏打ち材及び蓋材からなる冷間形成アルミニウムブリスターで包装されている。各ブリスターにはソフトカプセルが 18 個入

っている。1 つの紙箱にソフトカプセルが 180 個，又は 576 個入っている。
全ての包装サイズが販売されていない場合もある。

6.6　廃棄・処分上の注意

未使用の薬剤や廃棄物は，各国の規制要件に従って廃棄すること。

7　販売承認取得者

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Netherlands

8　販売承認番号

EU/1/22/1678/001（180 ソフトカプセル）
EU/1/22/1678/002（576 ソフトカプセル）

9　初回承認日／承認更新日

初回承認日：2022 年 9 月 15 日

10　改訂日

本剤に関する詳細な情報は，欧州医薬品庁の Web サイト（http://www.ema.europa.eu）で入手可能である。

Company Core Data Sheet
Voclosporin
7.9 mg Softgel Capsule

International Non-proprietary Name:	Voclosporin
Tradename(s):	Lupkynis®
Date:	[redacted] 20[redacted]
International Birthdate:	22 January 2021
Version:	[redacted]

（2～42頁 非公表のため削除）

1.7　同種同効品一覧表

本申請の効能・効果と同じ「ループス腎炎」の効能・効果を有する薬剤を同種同効品一覧表（表 1.7-1）に記載した。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表

販売名	ルプキネスカプセル 7.9 mg	リツキサン点滴静注 100 mg リツキサン点滴静注 500 mg	セルセプトカプセル 250 セルセプト懸濁用散 31.8%	プログラフカプセル 0.5 mg プログラフカプセル 1 mg	ブレディニン錠 25 ブレディニン錠 50 ブレディニン OD 錠 25 ブレディニン OD 錠 50
一般的名称	ボクロスポリン	リツキシマブ （遺伝子組換え）	ミコフェノール酸 モフェチル	タクロリムス水和物	ミゾリビン
会社名	大塚製薬株式会社	全薬工業株式会社／ 中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	アステラス製薬株式会社	旭化成ファーマ株式会社
効能又は効果	ループス腎炎	○ 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 ○ 既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○ 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 ○ 全身性強皮症 ○ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○ 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	○ 腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合） ○ 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植 ○ ループス腎炎 ○ 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制	○ 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、膵移植、小腸移植 ○ 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○ 重症筋無力症 ○ 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○ ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） ○ 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る） ○ 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	1. 腎移植における拒否反応の抑制 2. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。） 3. ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。） 4. 関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも 1 剤により十分な効果の得られな

販売名	ルプキネスカプセル 7.9 mg	リツキサン点滴静注 100 mg リツキサン点滴静注 500 mg	セルセプトカプセル 250 セルセプト懸濁用散 31.8%	プログラフカプセル 0.5 mg プログラフカプセル 1 mg	ブレディニン錠 25 ブレディニン錠 50 ブレディニン OD 錠 25 ブレディニン OD 錠 50
		○ 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（^{111}In）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（^{90}Y）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			い場合に限る。）
添付文書改訂日	－	2023 年 8 月改訂	2021 年 6 月改訂	2020 年 4 月改訂	2018 年 8 月改訂

**2023年８月改訂（第９版、効能変更、用法及び用量変更）
*2023年４月改訂（第８版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：凍結を避け2～8℃に保存
有効期間：36箇月

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、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。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、7.8、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/μL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、高リン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］

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。［2.2、9.1.9、11.1.9 参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉
2.1 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
〈全身性強皮症〉
2.2 重度の間質性肺炎を有する患者［症状が悪化するおそれがある］［1.6 参照］

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	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム、pH調整剤		

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
○既存治療で効果不十分なループス腎炎
○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
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○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（^{111}In）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（^{90}Y）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

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。
〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉
**5.4 既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。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。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

5.5 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〉

5.6 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〉

5.7 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。

〈全身性強皮症〉

5.8「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、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。

5.9 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

5.10 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「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、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

5.11 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)[注)]の患者に使用すること。

注)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」(日本神経学会)を参考にすること。

5.12 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

**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/m^{2}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/m^{2}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/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}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/m^{2}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、全身性強皮症〉

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/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m^{2}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/m^{2}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。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body(固定用量)を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈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/m^{2}を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ　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/m^{2}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1～4mg/mL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、7.8、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	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	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・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。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与(最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与)することができる。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・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	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。
・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・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 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	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。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	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。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・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、既存治療で効果不十分なループス腎炎、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、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

**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]

7.8 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、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

**7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

7.10 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.11 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

7.12 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、イブリツモマブ　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。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。[5.8、17.1.6 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。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。本剤は母乳中に移行することが報告されている[4]。

**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、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　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、既存治療で効果不十分なループス腎炎、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	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。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	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、急性呼吸促迫症候群、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、7.8、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(9.5%)、ALT上昇(9.8%)、Al-P上昇(3.8%)、総ビリルビン上昇(3.8%)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(45.6%)、好中球減少(43.9%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(13.6%)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(43.4%)

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(11.5%)

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(1.0%)、BUN上昇(2.6%)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(6.4%)

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(28.9%)、鼻炎(18.6%)、口腔咽頭不快感(11.9%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇(13.6%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
消化器	悪心・嘔吐(17.7%)、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
過敏症	発熱(35.3%)、そう痒(15.8%)、悪寒(15.5%)、発疹(15.5%)、ほてり(11.2%)	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(29.6%)、倦怠感(18.1%)、虚脱感(17.4%)、頭痛(15.8%)、多汗、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(20.3%)	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、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
その他	CRP上昇(17.6%)、LDH上昇(10.6%)	総蛋白減少、帯状疱疹、結膜炎、尿酸値上昇、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、筋攣縮	

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、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/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[5-8]。

(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)

海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[9]。

(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[10]。

(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[11]。

(5) 全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[12]。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績

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5例に検出された[13]。

(7) 日本人の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[14]。

(8) 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[15]。

〈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[16]。[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/m^{2}を週1回4週又は8週投与、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プレドニゾロン)との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与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[17]。

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)

表16-4

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 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD(6回：n=13、8回：n=8)

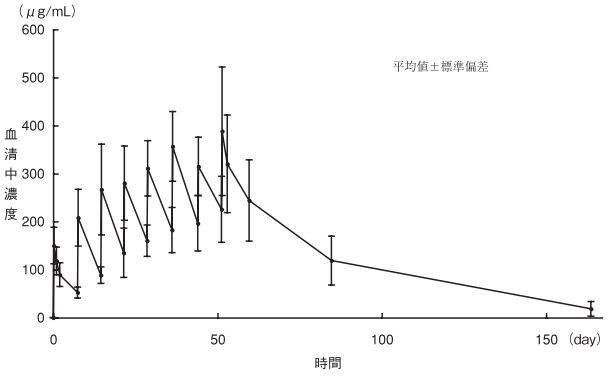


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度(n=15)

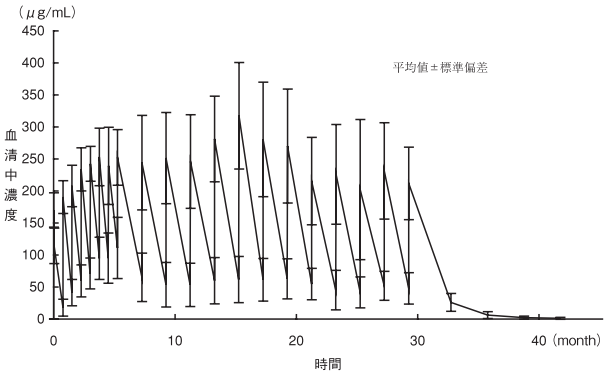


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度(n=12)

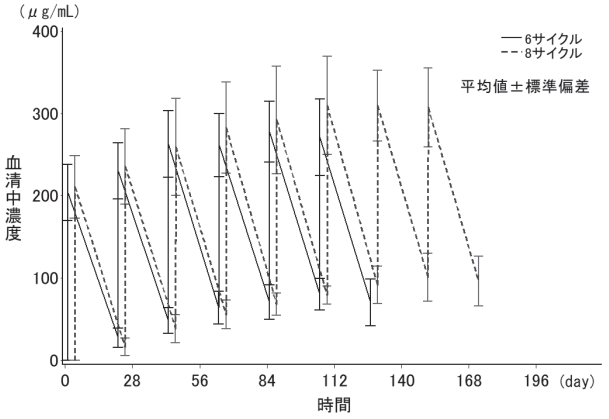


図16-3 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度(6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

〈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/m^2、第2サイクル以降は本剤500mg/m^{2}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[18]。

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^2×1回	351	242	349	804000
500mg/m^2×5回	±36.3	±237	±342	±155000

Mean±SD(n=5)

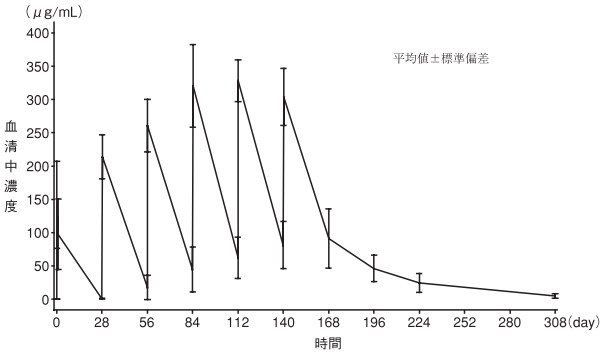


図16-4 FCレジメンと併用投与時の血清中濃度(n=5)

〈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[19]。

表16-6

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD(n=22)

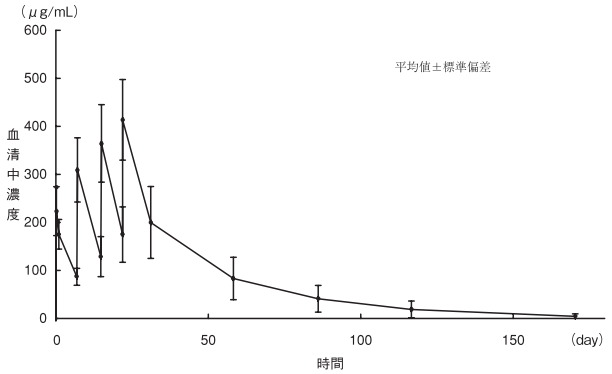


図16-5 週1回4回反復投与時の血清中濃度(n=23)

〈全身性強皮症〉

16.1.4 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回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[20]。

表16-7

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)注1)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1)n=26 Mean±SD(n=28)

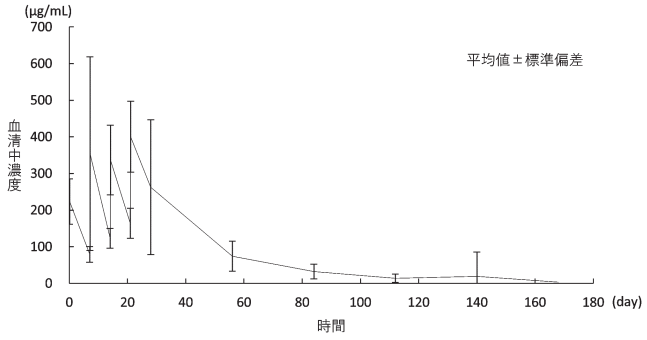


図16-6 週1回4回反復投与時の血清中濃度(n=28)

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

16.1.5 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回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[21]。

表16-8

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)注2)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2)n=11 Mean±SD(n=19)

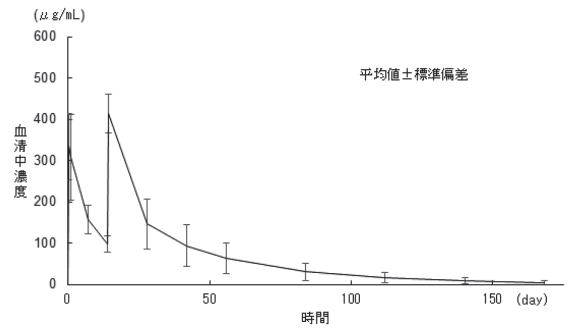


図16-7 2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度(n=19)

〈ABO血液型不適合腎移植〉

16.1.6 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[22]。

表16-9

投与量 (mg/m²)	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)

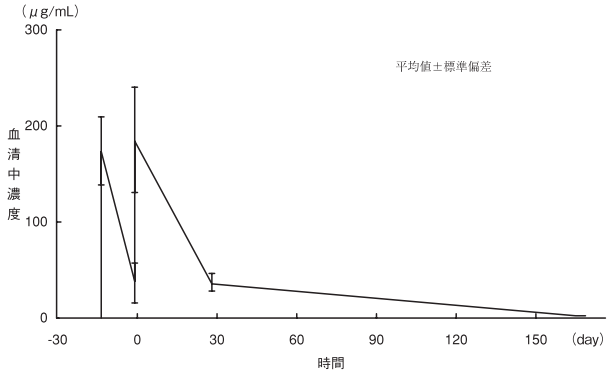


図16-8 移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=16)

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注3)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[23](外国人データ)。

注3)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(IDEC-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[5、6]。

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[6]。

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[6、7]。

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[6)]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-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[6)]。

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[6)]。

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[6)]。

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[6)]。

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(IDEC-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、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプ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[6)]。[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[6)]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例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/μL未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少(95.2%、1,000/μL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/μL未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%)であった[6)]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-L7試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、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プレドニゾロンの併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)及び臨床的に重篤な心疾患(Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上)が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製(希釈濃度は1～4mg/mL)して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%(0/30例)であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ100%(63.1%、100%)(8/8例)、91.7%(73.0%、99.0%)(22/24例)であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧(15.6%)、そう痒症(15.6%)であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少(78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%)、白血球数減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%)、発熱性好中球減少症(15.6%)であった[6)]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

未治療の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、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(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プレドニゾン(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[24)]。[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[24)]。

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)

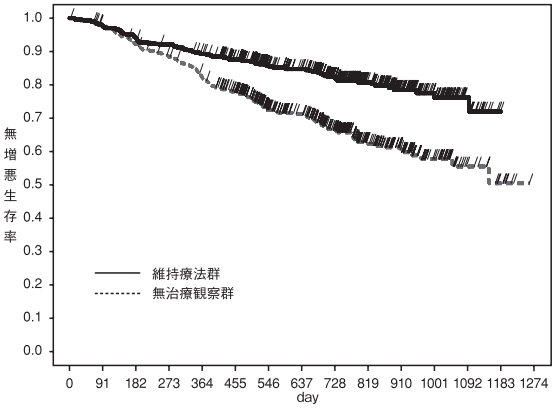


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

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[24)]。

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[24)]。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)

再発又は難治性のろ胞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、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(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[25)]。[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)[25)]。

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[25]。
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[25]。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、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プレドニゾン(国内未承認)の併用)又は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プレドニゾン(国内未承認)の併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤(希釈濃度は1～4mg/mL)を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率(95%信頼区間)は、1.1%(0.3%、2.8%)(4/363例)であった。
安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労(12.0%)、悪心(9.9%)、悪寒(6.6%)、そう痒症(5.4%)であった[6]。

〈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[26]。
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/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/μL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[27]。

(2) 海外臨床第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[26、28]。

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)

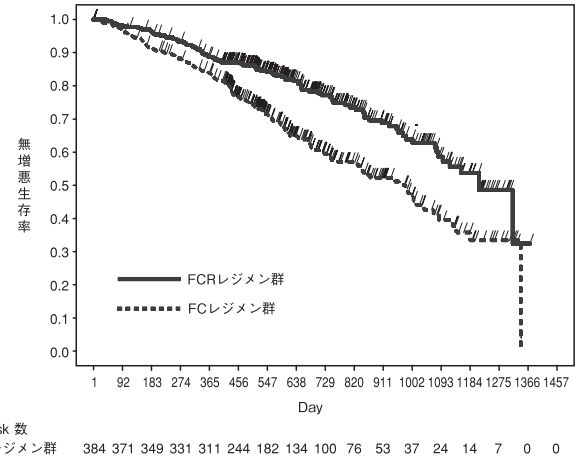


図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

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[28]。

(3) 海外臨床第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[26、29]。

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

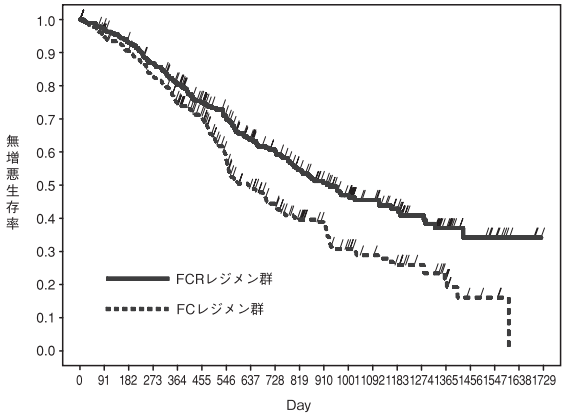


図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

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[29]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第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[30]。

注4)静注メチルプレドニゾロン(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(頻回再発型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[31、32]。

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。

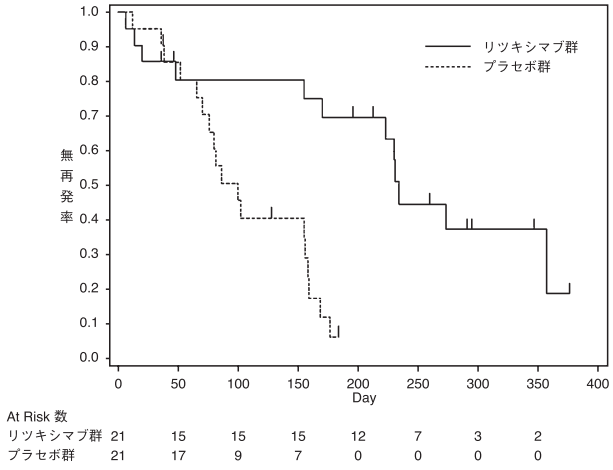


図17-4　無再発期間(リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

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[33)]。

〈全身性強皮症〉

17.1.6 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2(moderate)以上の全身性強皮症患者(%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外)を対象に、本剤1回量375mg/m^2(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(第1クール)し[注9)]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与(第2クール)した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注10)、注11)]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[34)]。

注9)アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注10)第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注11)罹病期間の中央値:52ヵ月(範囲:0～268ヵ月)。

表17-11　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7(28)	15.7±5.5(26)
投与24週時	8.3±4.0(27)	18.2±8.7(22)
ベースラインからの変化量[注12)]	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注12)][95%信頼区間] p値[注12)、注13)]	-8.4[-11.0, -5.9] <0.001	

full analysis set解析

mRSS(modified Rodnan Total Skin Thickness Score)

平均値±標準偏差(例数)、ベースラインからの変化量:最小二乗平均値±標準誤差

注12)投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間(6年以内/超)及び間質性肺炎合併(有/無)を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM(Mixed effect Model for Repeated Measures:反復測定混合効果モデル解析)

注13)有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(39.3%)、CRP上昇(10.7%)、好中球数減少(10.7%)、白血球数減少(10.7%)であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(42.3%)であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(40.0%)であった。またinfusion reactionは1例に認められた[35、36)]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

17.1.7 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注14)]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注15)]に、プレドニゾロン併用下[注16)]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注17)]を達成した被験者の割合(寛解率)は以下のとおりであった[37)]。

注14)病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合:a)月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b)既存病変の拡大を認める。

注15)組み入れられた患者のPDAI(Pemphigus Disease Area Index)スコア(平均値±標準偏差)は、11.7±7.7であった。

注16)併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。

注17)完全寛解:プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱*又は新たな紅斑**を認めない状態(PDAIスコアが0点)を8週間持続した場合。

*水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

**紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

部分寛解:プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

表17-12

	リツキシマブ群(20例)
投与24週時の寛解率*** (95%信頼区間)	75.0% (50.9%、91.3%)

full analysis set解析

Clopper-Pearson法により信頼区間を算出

***投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸(5.0%)、発熱(5.0%)、低γグロブリン血症(5.0%)、肺炎(5.0%)であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加(5.0%)、免疫グロブリン減少(5.0%)であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[38)]。

17.1.8 海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験)

プレドニゾン(国内未承認)60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注18)]を対象として、経口ステロイド併用下[注19)]で、「本剤[注20)]+ミコフェノール酸モフェチルプラセボの併用療法」(リツキシマブ群)と「本剤プラセボ[注20)]+ミコフェノール酸　モフェチル(国内未承認)の併用療法」(ミコフェノール酸モフェチル群)を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注21)]を達成した被験者の割合(完全寛解持続達成率)は以下のとおりであった[39)]。

注18)組み入れられた患者のPDAIスコア(平均値±標準偏差)は、24.36±16.67であった。

注19)両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン(国内未承認)相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。

注20)本剤(1回1,000mg)又はプラセボを2週間間隔で2回投与(1クール)し、24週後に2週間間隔で2回投与(2クール)した。

注21)PDAIスコア0点かつプレドニゾン(国内未承認)0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-13

	リツキシマブ群 (62例)	ミコフェノール酸 モフェチル群 (63例)
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率*	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差[注22)] (95%信頼区間) p値[注23)]	30.80%(14.70%, 45.15%) p<0.0001	

modified intent to treat解析[注24)]

*例数、欠測について:試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

注22)罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定

注23)有意水準両側5%、罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定

注24)遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛(6.0%)、上気道感染(4.5%)、疲労(4.5%)であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[40]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

17.1.9 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下[注25]で、本剤1回量375mg/m^2(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回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与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は以下のとおりであった[41、42]。

注25)両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-14

	リツキシマブ群 (19例)	プラセボ群 (19例)
72週時点の累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数 (平均値±標準偏差)	NE	38.4±19.6
p値 (log-rank検定)	p=0.0058	

full analysis set解析

NE(not estimable:評価不能)

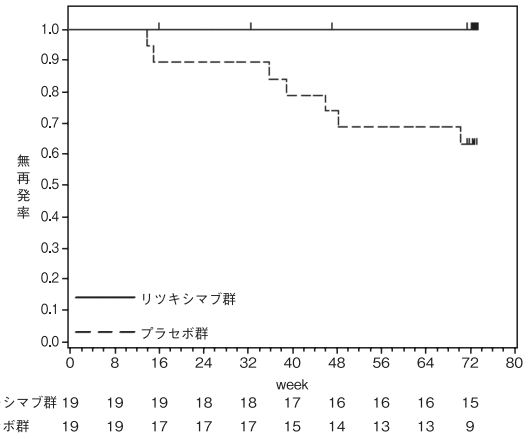


図17-5 無再発期間(リツキシマブ群19例、プラセボ群19例)

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎(26.3%)であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[42]。

〈ABO血液型不適合腎移植〉

17.1.10 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26]で、本剤1回量375mg/m^{2}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[43]。

注26)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17-15

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27] (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27)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[44、45]。

〈ABO血液型不適合肝移植〉

17.1.11 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/m^2、500mg/回[注28]、300mg/回[注28]又は100mg/回[注28]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/m^{2}を1回又は100mg/m^2[注28]を2回投与し、観察期間[注29]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[46]。

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[46]。

注28)承認用量は375mg/m^{2}である。

注29)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[9]。

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、2.2μg/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[47]。

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、3.9μg/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[47]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8(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[48]。

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[49]。

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、骨髄及びリンパ節中の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[47]。

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、骨髄、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[50]。

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(IgG1κ)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。

*20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

21.2 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

〈リツキサン点滴静注100mg〉

10mL×1バイアル

〈リツキサン点滴静注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2020
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）Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7(1)：e637
5）Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
6）「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及び海外臨床試験の概要」(社内資料)
7）Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
8）Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
9）米国添付文書 2001
10）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
11）「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)
12）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3)
13）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2)
14）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3)
15）「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)
16）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
17）「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)
18）「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)
19）「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 2.7.2.2.2.2.1)
20）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1)
21）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2)
22）「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)
23）「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)
24）「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)
25）「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)
26）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
27）「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)
28）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
29）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
30）Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
31）「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)
32）「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)
33）「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)
34）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(社内資料)
35）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2)
36）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1)
37）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2)
38）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
39）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1)
40）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
41）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.7.3.3.2)
42）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(社内資料)
43）「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)
44）「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)
45）「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)
46）江川ら.：移植. 2015；50：62-77
47）Reff ME, et al.：Blood. 1994；83：435-445
48）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」(社内資料)
49）「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)
50）「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 ニ. 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

ZENYAKU 全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

CHUGAI 中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

＊2021年6月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
2019年5月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年（カプセル）
　　2年（懸濁用散）

日本標準商品分類番号
87399

	カプセル	懸濁用散
承認番号	21100AMY00240	22700AMX00733
販売開始	1999年11月	2015年12月

免疫抑制剤
ミコフェノール酸　モフェチル製剤
劇薬、処方箋医薬品注）

セルセプト®カプセル250
セルセプト®懸濁用散31.8%
CELLCEPT® Capsules
CELLCEPT® Powder for Oral Suspension

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

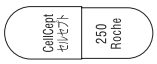
＊
1．警告
〈効能共通〉
1.1 本剤はヒトにおいて催奇形性が報告されているので、妊娠する可能性のある女性に投与する際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、本剤投与前から投与中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。［9.4、9.5参照］
〈臓器移植及び造血幹細胞移植〉
1.2 本剤の投与は免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
〈ループス腎炎〉
1.3 本剤の投与はループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 本剤投与中は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	セルセプトカプセル250	セルセプト懸濁用散31.8%
有効成分	1カプセル中 ミコフェノール酸　モフェチル　250mg	1ボトル、110g中 ミコフェノール酸　モフェチル　34.98g
添加剤	内容物：アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ゼラチン、酸化チタン、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム	軽質無水ケイ酸、キサンタンガム、大豆レシチン、D-ソルビトール、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、マルトデキストリン、精製白糖、アラビアゴム、香料、第三リン酸カルシウム

3.2 製剤の性状

販売名	セルセプトカプセル250
剤　形	硬カプセル
色　調	キャップ：淡青色 ボディ：淡赤褐色
外　形	
長　径	約19.6mm

号　数	1号
質　量	約379mg

販売名	セルセプト懸濁用散31.8%
性　状	白色の粉末 精製水を加えて懸濁するとき、白色の懸濁液である
1ボトル（110g）に精製水94mLを加えて調製した懸濁液は次のとおり	
懸濁液の濃度	ミコフェノール酸　モフェチル 200mg/mL
懸濁液の液量	175mL

＊4．効能又は効果
○腎移植後の難治性拒絶反応の治療
（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）
○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
○ループス腎炎
○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

5．効能又は効果に関連する注意
〈ループス腎炎〉
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投与すること。

＊6．用法及び用量
〈腎移植〉
○腎移植後の難治性拒絶反応の治療
通常、成人にはミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
○腎移植における拒絶反応の抑制
成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。
小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。
〈心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制〉
通常、成人にはミコフェノール酸　モフェチルとして1回500～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
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。
〈ループス腎炎〉
成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。
小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回150～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。
〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉
成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回250～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。
小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
製剤共通
7.1 重度の慢性腎不全患者（糸球体濾過率（GFR）が25mL/分/1.73 m^{2}未満）では血中濃度が高くなるおそれがあるので、1回投与量は1,000mgまで（1日2回）とし、患者を十分に観察すること。[9.2.1、16.6.2参照]
懸濁用散
7.2 本剤の曝露を最小限とするため、慎重に本剤の懸濁液調製を行うとともに、カプセルでの投与が困難な患者のみに使用すること。[14.2.1参照]
〈ループス腎炎〉
製剤共通
7.3 本剤の投与開始時には原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

[参考：懸濁液の投与量（mL）]

ミコフェノール酸　モフェチルの1回投与量	懸濁液200mg/mLの液量
200mg	1mL
500mg	2.5mL
1,000mg	5mL
2,000mg	10mL

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 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（日和見感染症や進行性多巣性白質脳症（PML））に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）が発現する可能性があるので、十分注意すること。[11.1.1-11.1.3、11.1.5参照]
8.2 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わりうる適切な者に、次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。
8.2.1 感染症状、予期せぬ挫傷、出血又は貧血等の骨髄抑制症状、又は下痢等の消化器症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。[11.1.1-11.1.4、11.1.7参照]
8.2.2 皮膚癌の危険性を避けるため、帽子等の衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けること。[11.1.5参照]
8.3 重度の好中球減少等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
8.4 本剤は、イノシンモノホスフェイト脱水素酵素（IMPDH）阻害剤であるため、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）欠損症（Lesch-Nyhan症候群、Kelley-Seegmiller症候群）の患者に使用すると、高尿酸血症を増悪させる可能性があるので十分注意すること。
8.5 重度の腎障害が起こることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白等）を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
8.6 心障害が起こることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11参照]
〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉
8.7 急性拒絶反応と確定診断された患者で、既存の治療薬（高用量ステロイド等）が無効又は副作用等のため投与できない患者に投与すること。

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

〈製剤共通〉
9.1.1 重篤な消化器系疾患のある患者
症状を増悪させるおそれがある。
9.1.2 腎移植後臓器機能再開遅延患者
血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[16.6.2参照]
9.1.3 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。[11.1.1参照]
〈懸濁用散〉
9.1.4 フェニルケトン尿症の患者
症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中1mgのアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する。
9.1.5 遺伝性フルクトース不耐症の患者
症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中399mgのD-ソルビトールを含有する。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎不全の患者
血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[7.1、16.6.2参照]
9.2.2 重度の腎障害のある患者
重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者に対する臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。本剤には催奇形性がある。[1.1、9.5、14.2.1参照]
9.4.1 本剤は催奇形性が報告されていること。
9.4.2 本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
9.4.3 本剤投与前、投与中及び投与中止後6週間は避妊すること。
9.4.4 本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤を服用した患者において、耳（外耳道閉鎖、小耳症等）、眼（眼欠損症、小眼球症等）、顔面（両眼隔離症、小顎症等）、手指（合指、多指、短指等）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等）、食道（食道閉鎖等）、神経系（二分脊椎等）等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は45～49%との報告がある[1),2)]。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂（6mg/kg/日）等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂（90mg/kg/日）等が報告されている。[1.1、2.2、9.4、14.2.1参照]

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。動物実験（ラット）で乳汁中への移行（6mg/kg単回投与）が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない。[16.5.2参照]

＊9.7 小児等

〈腎移植における拒絶反応の抑制〉
国外で行われた生後3カ月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児（特に6歳未満）の方が成人に比べて高かった。低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制〉
〈ループス腎炎〉
〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
観察を十分に行い、必要に応じて用量等の調節を行うこと。感染症、消化管出血等の副作用発現の危険性が増加するおそれがある。

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、経口生ポリオワクチン　等） [2.3参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。

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
アザチオプリン ミゾリビン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。	両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
シクロスポリン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
腸肝循環に影響を与える薬剤 コレスチラミン コレスチミド		コレスチラミンとの併用により、本剤のAUCが40％低下したとの報告がある。
マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤		併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。
ランソプラゾール		併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。併用薬によるpHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。
セベラマー		併用により、本剤のC_{max}が30％、AUCが25％低下したとの報告がある。
シプロフロキサシン アモキシシリン・クラブラン酸（合剤）		併用により、本剤のトラフ値が約50％低下したとの報告がある。併用薬により腸内細菌叢が変化することにより、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
リファンピシン		リファンピシンが肝代謝酵素を誘導することにより本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル	副作用があらわれるおそれがある。	腎尿細管での分泌が競合し、本剤の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビル等の血中濃度が上昇する。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（頻度不明）
免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高め、日和見感染を起こす可能性がある。サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌感染症、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、ムコール感染症、ニューモシスティス感染症、パルボウイルス感染症、ノカルジア感染症、黄色ブドウ球菌感染症、リステリア感染症、結核等があらわれることがある。また、肺炎、敗血症、感染性心内膜炎、帯状疱疹、単純疱疹、上気道感染、気管支炎、感冒、髄膜炎、創感染、腹膜炎、食道炎、腸炎、胆管炎、膿瘍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。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質、抗ウイルス剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.1、8.2.1、9.1.3参照]

11.1.2 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。[8.1、8.2.1参照]

11.1.3 BKウイルス腎症（頻度不明）
[8.1、8.2.1参照]

11.1.4 血液障害
汎血球減少（1.4%）、好中球減少（0.6%）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（12.0%）、血小板減少（1.7%）、貧血（5.8%）、赤芽球癆（0.1%）があらわれることがある。[8.2.1、8.3参照]

11.1.5 悪性リンパ腫（0.2%）、**リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**（以上0.7%）
他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。[8.1、8.2.2参照]

11.1.6 消化管障害
消化管潰瘍（1.1%）、消化管出血（0.3%）、消化管穿孔（0.1%）、イレウス（0.4%）があらわれることがある。

11.1.7 重度の下痢（頻度不明）
脱水症状に至った症例も報告されている。患者の状態により止瀉薬の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[8.2.1参照]

11.1.8 アシドーシス、低酸素症（以上頻度不明）、**糖尿病**（0.5%）、**脱水症**（0.2%）

11.1.9 血栓症（0.2%）
脳梗塞、網膜静脈血栓症、動脈血栓症があらわれることがある。

11.1.10 重度の腎障害（頻度不明）
腎不全、腎尿細管壊死、水腎症、腎機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.11 心障害
心不全（0.3%）、狭心症（0.1%）、心停止（頻度不明）、不整脈（期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等）（0.1%）、肺高血圧症、心嚢液貯留（以上頻度不明）があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.12 肝機能障害（1.8%）、**黄疸**（0.2%）
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン、LDHの上昇、黄疸があらわれることがある。

11.1.13 肺水腫（0.1%）、**無呼吸**（頻度不明）、**気胸**（0.1%）

11.1.14 痙攣（0.3%）、**錯乱、幻覚、精神病**（以上頻度不明）
異常が認められた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

11.1.15 アレルギー反応（頻度不明）、**難聴**（0.1%）

11.2 その他の副作用[注1)]

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液	ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、好中球数増加、白血球数増加	網赤血球増加・減少、低色素性貧血	赤血球増加症、プロトロンビン時間延長、トロンボプラスチン時間延長、斑状出血、点状出血
消化器	下痢（12.0%）、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腸炎、腹部膨満	胃炎、口内炎、便秘、膵炎、メレナ、消化不良、嚥下障害	腸絨毛萎縮[注2)]、直腸障害、鼓腸、歯肉炎、歯肉肥厚、口渇、口内乾燥
精神神経系		頭痛、しびれ（四肢・舌等）、めまい、うつ、振戦、不眠、失神、ニューロパシー、不安、譫妄	筋緊張亢進、異常感覚、傾眠、発声障害、激越、情動障害、思考異常
肝臓	AST、ALT、γ-GTP、LDHの上昇	Al-P、ビリルビン、LAPの上昇	
腎臓	尿路感染	出血性膀胱炎、BUN上昇、蛋白尿、クレアチニン上昇、血尿、尿閉	頻尿、遺尿、尿失禁、排尿困難
代謝異常	高尿酸血症（4.9%）、Mg上昇、トリグリセライド上昇、高脂血症	コレステロール上昇、コリンエステラーゼ低下、血清総蛋白減少、AG比異常、血清アルブミン低下、血糖値上昇、K上昇・低下、P、Cl、Naの低下、低カルシウム血症、高リン酸血症、痛風、低マグネシウム血症	循環血液量増加・減少、高カルシウム血症、低血糖、アルカローシス
皮膚		脱毛、発疹、蜂巣炎、痤瘡、小水疱性皮疹、皮膚潰瘍	真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、瘙痒、発汗、男性型多毛症
呼吸器	鼻咽頭炎	副鼻腔炎、咳増加、胸水、喘息	呼吸困難、喀痰増加、過換気、無気肺、鼻出血、喀血、しゃっくり
筋・骨格		骨粗鬆症、関節痛、筋力低下、筋痛	下腿痙直
循環器		高血圧、頻脈	起立性低血圧、低血圧、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管痙攣
眼		白内障	結膜炎、視覚障害、弱視、眼出血
耳			耳痛、耳鳴
内分泌		甲状腺機能低下	副甲状腺障害、クッシング症候群
＊その他	免疫グロブリン減少（3.6%）、発熱、サイトメガロウイルス抗体増加[注3)]、CRP上昇	倦怠感、浮腫、胸痛、体重減少、免疫グロブリン増加、ヘルニア、悪寒、出血、無力症	顔面浮腫、腹水、嚢腫（リンパ嚢腫、陰嚢水腫を含む）、体重増加、インフルエンザ様症状、疼痛、骨盤痛、頚部痛、インポテンス、蒼白、急性炎症反応[注4)]

注1）発現頻度は使用成績調査を含む。

注2）遷延する下痢、また、重症の場合には、体重減少があらわれることがある。

注3）腎移植の効能又は効果追加時までの発現頻度は16.4%であった。

＊注4）本剤による炎症反応であり、症状及び徴候として、発熱、関節痛、関節炎、筋肉痛、CRP等の炎症マーカーの上昇が複合的に発現することがある。

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は通常血液透析では除去されないが、コレスチラミン（胆汁酸結合剤）投与により排泄を促進することによって除去できる。

14. 適用上の注意

〈カプセル〉

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。

〈懸濁用散〉

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 本剤は催奇形性を有するため、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。皮膚及び粘膜に本剤が付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄すること。［7.2、9.4、9.5参照］

14.2.2 他剤と混ぜないこと。

14.2.3 調製は次の手順で行うこと。

(1) 施栓したままボトルを数回たたいて懸濁用散をほぐす。

(2) メスシリンダーで94mLの精製水を量り取る。

(3) 量り取った精製水の半量程度をボトルに添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

(4) 残りの精製水を添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

(5) チャイルドレジスタントキャップを外し、ボトルアダプターをボトルの口に差し込む。チャイルドレジスタントキャップをしっかり締めて施栓することにより、ボトルアダプターがボトルの適切な位置に固定され、キャップのチャイルドレジスタント状態が確保される。

(6) 調製後の懸濁液の濃度は、ミコフェノール酸　モフェチルとして200mg/mLとなる（懸濁後の液量は175mL、採取可能な懸濁液の液量は160～165mLである）。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 調製後の懸濁液は、患者向けの説明書及び経口投与用ディスペンサーとともにボトルごと交付すること。また、服用方法、保管方法を患者に十分説明すること。

14.3.2 激しく転倒混和後に使用すること。他剤と混ぜないこと。

14.3.3 調製後の懸濁液は、凍結を避けて室温で保存し、調製後60日以内に使用すること。処方された服用期限後の残液は、廃棄すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 脾臓摘出/血漿交換ラットの実験（40mg/kg/日を7日間、その後20mg/kg/日に減量して更に7日間連続経口投与）で投与中は血中自然抗体価の回復を抑制したが、投与中止後にはリバウンドを呈したとの報告がある[3]。

15.2.2 サルで、下痢、貧血、白血球減少（45mg/kg/日以上）が報告されている。

15.2.3 細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマTK試験で小コロニーの誘発及びげっ歯類を用いる小核試験で陽性の結果が得られ、染色体異常誘発性が認められた。

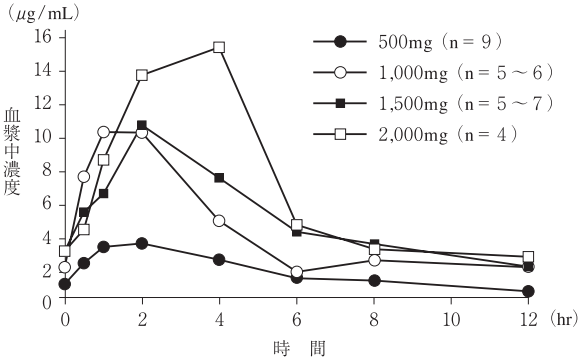
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植患者

腎移植患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1回500～2,000mg[注1)]を1日2回反復経口投与したとき、投与開始3週目における活性代謝物ミコフェノール酸（MPA）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCに用量比例性が認められた[4),5)]。

反復経口投与3週目における平均血漿中MPA濃度



反復経口投与3週目におけるMPAの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
500（n=9）	18.4±3.16	4.74±2.36	0.56±0.23
1,000（n=5）	48.8±16.4	12.6±5.22	1.95±0.99
1,500（n=5）	57.8±21.3	11.8±2.73	1.99±2.01
2,000（n=4）[注1)]	80.6±16.7	19.3±5.17	2.61±0.91

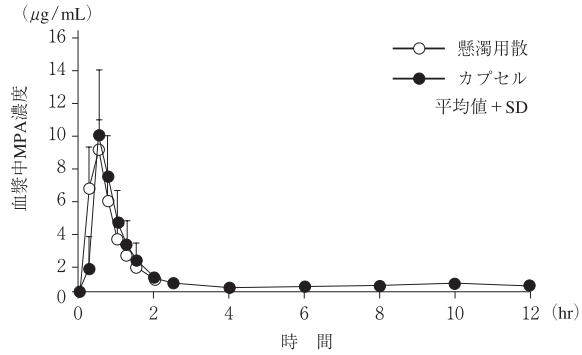
平均値±SD、n；症例数

注1）本剤の腎移植における承認最大用量は1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与である。

16.1.2 剤形間の生物学的同等性試験

懸濁用散（試験製剤）とカプセル（標準製剤）を、クロスオーバー法によりそれぞれ1.25mL又は1カプセル（ミコフェノール酸　モフェチルとして250mg）を健康成人男性に絶食時単回経口投与したときの血漿中MPA濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}48h}$）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内にあり、両剤形の生物学的同等性が確認された[6)]。

懸濁用散及びカプセル単回経口投与後の平均血漿中MPA濃度



剤形別血漿中MPA薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (μg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
懸濁用散（n=37）	9.35±1.86	15.5±3.74	0.460±0.138	12.9±4.87
カプセル（n=36）	10.9±3.44	16.4±4.17	0.639±0.211	13.1±3.65

平均値±SD、n；症例数

16.1.3 健康成人

健康成人12例にミコフェノール酸　モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7)]（外国人データ）。

	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)
MPA	0.726±0.443	24.0±11.9	15.8±8.40	57.9±16.4

平均値±SD

16.2 吸収

16.2.1 腸肝循環

^{14}C-ミコフェノール酸　モフェチル5mg/kgを経口投与した雄ラットから投与後1時間までに排泄された胆汁を別の雄ラットに経口投与したところ、胆汁中に排泄された放射能の約85%が再吸収された[8)]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

MPAの血漿蛋白結合率は、0.3～200μg/mLの濃度範囲では97～98%であり、そのうち約96%が血清アルブミンへの結合であった（*in vitro*）（外国人データ）。

16.4 代謝

ミコフェノール酸　モフェチルは投与後速やかにヒトの消化管粘膜、肝臓、血液でMPAと非活性代謝物ヒドロキシエチルモルフォリン（HEM）に加水分解される（外国人データ）。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人

MPA由来の代謝物については、健康成人4例に^{14}C-ミコフェノール酸　モフェチルを1,000mg単回経口投与したとき、投与後72時間までに約90%が尿中に、約5%が糞中に排泄された。このうち尿中排泄物の約95%はMPAのグルクロン酸抱合体（MPAG）であった。HEM由来の代謝物は、投与後24時間までに約92.1%が尿中に排泄され、主代謝物としてはHEMの酸化反応生成物カルボキシメチルモルフォリンであった（外国人データ）。

16.5.2 乳汁移行

^{14}C-ミコフェノール酸　モフェチル6mg/kgを授乳ラットに単回経口投与したところ、投与後24時間までの乳汁中放射能のAUCは血漿中放射能のAUCの19%であった。また、乳汁中には未変化体は認められず主代謝物はMPA及びMPAGであった[9)]。［9.6参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児腎移植患者での薬物動態

(1) 小児腎移植患者（2～17歳）

小児腎移植患者（2～17歳）にミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回反復経口投与した時の投与3カ月目における血漿中のMPAの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。なお、試験全期間（12カ月）における平均投与量は655.0mg/m^2/日であった[10]。

反復経口投与3カ月目におけるMPAの薬物動態パラメータ

年齢範囲（例数）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）
<6歳（3）	0.5±0.0	11.5±7.8	−
6歳～<12歳（5）	0.5±0.2	25.3±10.4	−
12歳～（7）	1.0±0.6	19.1±8.0	−
全患者（15）	−	20.9±10.2	46.7±19.0

(2) 小児腎移植患者（生後3カ月～18歳以下）

小児腎移植患者（生後3カ月～18歳以下）にミコフェノール酸　モフェチル（懸濁用散）として1回600mg/m^{2}を1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。小児腎移植患者におけるMPAの平均$AUC_{0\text{-}12h}$は、ミコフェノール酸　モフェチル（カプセル）として1回1,000mgを1日2回反復経口投与した成人腎移植患者の結果と同様であった（外国人データ）。

測定時期	年齢範囲（例数）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）[注2]	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）[注2]
移植後7日目	3カ月～<2歳（6）[注3]	3.03±4.70	10.3±5.80	22.5±6.66
	3カ月～<6歳（17）	1.63±2.85	13.2±7.16	27.4±9.54
	6歳～<12歳（16）	0.940±0.546	13.1±6.30	33.2±12.1
	12歳～18歳（21）	1.16±0.830	11.7±10.7	26.3±9.14[注4]
	全患者（54）	1.24±1.70	12.6±8.37	28.7±10.5
移植後3カ月目	3カ月～<2歳（4）[注3]	0.725±0.276	23.8±13.4	47.4±14.7
	3カ月～<6歳（15）	0.989±0.511	22.7±10.1	49.7±18.2
	6歳～<12歳（14）	1.21±0.532	27.8±14.3	61.9±19.6
	12歳～18歳（17）	0.978±0.484	17.9±9.57	53.6±20.3[注5]
	全患者（46）	1.05±0.507	22.5±11.8	54.9±19.6[注6]
移植後9カ月目	3カ月～<2歳（4）[注3]	0.604±0.208	25.6±4.25	55.8±11.6
	3カ月～<6歳（12）	0.869±0.479	30.4±9.16	61.0±10.7
	6歳～<12歳（11）	1.12±0.462	29.2±12.6	66.8±21.2
	12歳～18歳（14）	1.09±0.518	18.1±7.29	56.7±14.0
	全患者（37）	1.03±0.488	25.4±11.1	61.1±15.7

注2）600mg/m^{2}用量に補正した
注3）3カ月～<6歳と重複する
注4）n=20
注5）n=16
注6）n=45

16.6.2 腎機能低下患者での薬物動態

健康成人、腎機能低下患者及び透析患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[11]（外国人データ）。[7.1、9.1.2、9.2.1参照]

GFR（mL/min/1.73m^2）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}96h}$（μg・hr/mL）
>80（n=6）	0.8±0.3	25.3±8.0	45.0±22.6
50-80（n=6）	0.8±0.3	26.0±3.8	59.9±12.9
25-49（n=6）	0.8±0.3	19.0±13.2	52.9±25.5
<25（n=6）	1.0±0.4	16.3±10.8	78.6±46.4
透析後投与（n=6）	0.8±0.3	16.1±7.3	76.9±25.4
投与後透析（n=6）	2.3±3.8	7.1±2.8	60.5±38.1

平均値±SD、n；症例数

16.6.3 心移植患者での薬物動態

心移植患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[12]（外国人データ）。

測定時期	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・hr/mL）
心移植後1日目	2.02±1.83（n=17）	11.6±7.45（n=17）	36.7±11.9（n=16）
心移植後5日目	1.58±0.998（n=10）	13.3±7.80（n=10）	実施せず
心移植後退院前日	1.77±1.32（n=11）	11.5±6.76（n=11）	43.3±20.8（n=9）
心移植後6カ月	1.12±0.655（n=52）	19.8±9.27（n=54）	53.9±20.0（n=53）

平均値±SD、n；症例数

16.6.4 肝移植患者での薬物動態

肝移植患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,000mg 1日2回7日間の静脈投与[注1]に引き続き、ミコフェノール酸　モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[13]（外国人データ）。

測定時期	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・hr/mL）
初回投与日（n=21）	1.13±0.430	13.2±6.64	31.0±14.3
投与開始6カ月後（n=14）	1.07±0.600	29.3±17.2	60.6±18.4

平均値±SD、n；症例数

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

腎移植後の難治性拒絶反応患者41例に対して、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12週間経口投与したときの治療効果を検討した国内臨床試験において、有効性評価対象症例26例の成績概要は以下のとおりであった[14]。

難治性拒絶反応に対する治療効果　症例数（%）

著　効	有　効	やや有効	無　効	計
12（46.2）	6（23.1）	3（11.5）	5（19.2）	26
18（69.2）		8（30.8）		

拒絶反応再発率　症例数（%）

再発なし	再発あり
22（84.6）	4（15.4）

移植腎生着率　症例数（%）

生　着	機能廃絶
23（88.5）	3（11.5）

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

腎移植後の難治性拒絶反応患者77例に対して、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回8週間経口投与したときの治療効果を検討した米国での第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績をもとに、投与前の血清クレアチニン値が5.0mg/dL以上群と5.0mg/dL未満群の2群で層別解析した結果、完全寛解例数は以下のとおりであった（外国人データ）。

投与開始前血清クレアチニン値による治療効果　症例数（%）

≧5.0mg/dL	<5.0mg/dL	計
7/13（53.8）	45/64（70.3）	52/77（67.5）

〈腎移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人）

腎移植後の患者136例に対して、シクロスポリン及びステロイド併用下にミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,000mg又は1,500mgを1日2回24週間経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した二重盲検比較試験において、有効性評価対象症例125例の成績は以下のとおりであった[15]。

急性拒絶反応の発現率　症例数（%）

1回投与量	急性拒絶反応の発現例数（%）	投与例数
1,000mg	22（34.9）	63
1,500mg	17（27.4）	62

生存率　症例数（%）

1回投与量	生存例数（%）
1,000mg	63（100）
1,500mg	61（98.4）

移植腎生着率　症例数（%）

1回投与量	生着例数（%）
1,000mg	62（98.4）
1,500mg	58（93.5）

17.1.4 国内臨床試験（小児）

小児腎移植患者25例（2～17歳）に対して、他の免疫抑制剤との併用下でミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した臨床試験において、腎移植後6カ月の拒絶反応発現率は24.0%（6/25例）、腎移植後1年の生存率及び生着率はいずれも100.0%（25/25例）であった[10]。

副作用は25例中16例（64.0%）に30件発現し、主な副作用は、サイトメガロウイルス血症9件、サイトメガロウイルス感染4件、下痢3件等であった。

〈心移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

心移植後患者578例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸　モフェチル（MMF;1回1,500mgを1日2回経口投与）あるいはアザチオプリン（AZA;1.5～3.0mg/kg/日の経口投与）を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった[16]（外国人データ）。

有効性に関する成績

評価項目	MMF群 n=289	AZA群 n=289
移植後6カ月間における心血行動態に影響を伴った拒絶反応の発現例数（死亡又は再移植を含む）（%）	92（31.8）	100（34.6）
移植後1年以内に死亡又は再移植した例数（%）	18（6.2）	33（11.4）

〈肝移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

肝移植後患者565例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸　モフェチル（MMF;1回1,500mgを1日2回経口投与）あるいはアザチオプリン（AZA;1.0～2.0mg/kg/日の経口投与）を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった[17]（外国人データ）。

有効性に関する成績

評価項目	MMF群 n=278	AZA群 n=287
移植後6カ月間に生検により確認され、治療を受けた拒絶反応の発現例数（死亡又は再移植を含む）（%）	106（38.1）	137（47.7）
移植後1年以内に死亡又は再移植した例数（%）	39（14.0）	42（14.6）

〈肺移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.7 海外成績

肺移植患者における拒絶反応の抑制効果が認められている[18)-20)]（外国人データ）。

〈膵移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.8 海外成績

膵移植（膵腎同時移植）患者における拒絶反応の抑制効果が認められている[21)-28)]（外国人データ）。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ミコフェノール酸　モフェチルは、生体内で速やかにMPAに加水分解される。MPAは、*de novo*系、salvage系2つのプリン生合成経路の内、*de novo*経路の律速酵素であるイノシンモノホスフェイト脱水素酵素を不競合的、可逆的かつ特異的に阻害することにより、GTP、デオキシGTPを枯渇させ、DNA合成を抑制する[29)-32)]。T、Bリンパ球細胞は核酸合成を主として*de novo*系に依存するのに対して、免疫系以外の細胞は*de novo*、salvage両系に依存している[29),33)]。MPAはsalvage系酵素には影響しないため、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制し、臓器移植後に発症する拒絶反応の形成不全を誘導する[29),30)]。

18.2 免疫薬理作用

18.2.1 *in vitro* 試験

ヒトリンパ球系細胞株の増殖、マイトジェン刺激したヒト末梢血リンパ球及び脾臓Bリンパ球の増殖や抗体産生、並びにヒトリンパ球の混合リンパ球反応を強力に抑制した[32),34),35)]。一方、ヒト線維芽細胞、臍帯内皮細胞の増殖抑制は軽度であった[32)]。

18.2.2 *in vivo* 試験

マウス細胞傷害性Tリンパ球の誘導抑制、感作マウス及びラット脾臓の抗体産生抑制、脾臓摘出ラットの血中自然抗体産生能低下、感作マウスリンパ節、脾臓のDNA合成の特異的抑制を示した[3),35)-37)]。

18.3 移植免疫抑制作用

動物の同種臓器移植において、進行性急性拒絶反応の改善を認めた（イヌ腎臓、ラット心臓・小腸）。また、急性拒絶反応を抑制し、移植臓器片の生着・生存期間を延長させ、他剤との併用投与により免疫抑制作用を増強した（イヌ腎臓・肝臓、ラット心臓・小腸、マウス膵臓）[38)-45)]。さらに、ラット脈管炎モデルでの冠状動脈炎、内膜増殖・肥厚を抑制した[46)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ミコフェノール酸　モフェチル
（Mycophenolate Mofetil）（JAN）

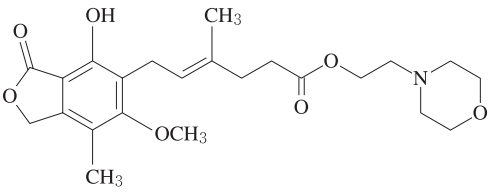
化学名：2-morpholinyl（*E*）-6-（1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl）-4-methyl-4-hexenoate

分子式：$C_{23}H_{31}NO_7$

分子量：433.49

性　状：白色の結晶性の粉末である。*N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融解範囲：94～98℃（融解開始点と融解終点の差は2.5℃以内）

20．取扱い上の注意

カプセルは、湿気を避けて保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈セルセプトカプセル250〉

100カプセル（PTP10カプセル×10）
100カプセル（バラ）

〈セルセプト懸濁用散31.8%〉

110g（ボトル）

23．主要文献

1）Hoeltzenbein M，et al．Am J Med Genet A．2012;158A:588-96．
2）Coscia LA，et al．Clin Transpl．2009:103-22．
3）Figueroa J，et al．Transplantation．1993;55:1371-4．
4）高橋公太，他．移植．1997;32:135-46．
5）腎移植患者における薬物動態（国内）（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3-1-3）
6）社内資料：剤形間の生物学的同等性試験（国内）
7）健康成人における薬物動態（海外）（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3-1-1）
8）胆汁中排泄及び腸肝循環（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-4-3）
9）乳汁中移行（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-4-4）
10）飯島一誠，他．日本小児腎臓病学会雑誌．2011;24:36-46．
11）Johnson HJ，et al．Clin Pharmacol Ther．1998;63:512-8
12）心移植患者における薬物動態（海外）（2003年1月31日承認、申請資料概要へ.1-1）
13）肝移植患者における薬物動態（海外）（2003年1月31日承認、申請資料概要へ.1-2）
14）打田和治，他．移植．2000;35:29-42．
15）高橋公太，他．移植．2001;36:39-61．
16）Kobashigawa J，et al．Transplantation．1998;66:507-15．
17）肝移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（海外）（2003年1月31日承認、申請資料概要ト.2-1-2）
18）Zuckermann A，et al．J Heart Lung Transplant．1999;18:432-40．
19）Ross DJ，et al．J Heart Lung Transplant．1998;17:768-74．
20）Palmer SM，et al．Transplantation．2001;71:1772-6．
21）Odorico JS，et al．Transplantation．1998;66:1751-9．
22）Rigotti P，et al．Clin Nephrol．2000;53:52-4．
23）Merion RM，et al．Transplantation．2000;70:105-11．
24）Oh JM，et al．J Clin Pharmacol．2001;41:861-9．
25）Stegall MD，et al．Transplantation．1997;64:1695-700．
26）Bruce DS，et al．Transplant Proc．1998;30:1538-40．
27）Gruessner RWG，et al．Transplantation．1998;66:318-23．
28）Kaufman DB，et al．Transplantation．1999;67:586-93．
29）Allison AC，et al．Immunol Rev．1993;136:5-28．
30）Lee HJ，et al．Cancer Res．1985;45:5512-20．
31）IMPDH，GMPSの特異的抑制作用（1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1-1-2）
32）Eugui EM，et al．Scand J Immunol．1991;33:161-73．
33）Allison AC，et al．Lancet．1975;2:1179-83．
34）Grailer A，et al．Transplant Proc．1991;23:314-5．
35）抗体産生抑制作用（1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1-2-1-4）
36）Eugui EM，et al．Scand J Immunol．1991;33:175-83．
37）Eugui EM，et al．Transplant Proc．1991;23 Suppl 2:15-8．
38）Platz KP，et al．Surgery.1991;110:736-41．
39）Morris RE，et al．Transplant Proc．1990;22:1659-62．
40）Platz KP，et al．Transplantation．1991;51:27-31．
41）Bechstein WO，et al．Transplant Proc．1993;25:702-3．
42）Hao L，et al．Transplant Proc．1990;22:876-9．
43）Morris RE，et al．Transplant Proc．1991;23 Suppl 2:19-25．
44）Steele DM，et al．Transplant Proc．1993;25:754-5．
45）Yoshida S，et al．Transplant Proc．2000;32:2492-3．
46）ラット脈管炎モデルにおける内膜肥厚抑制作用（1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1-2-2-5-3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

astellas

＊＊2020年４月改訂（第２版）
＊2019年６月改訂

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤
日本薬局方

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

タクロリムスカプセル
プログラフ®カプセル0.5mg
プログラフ®カプセル1mg
Prograf® Capsules 0.5mg・1mg

	カプセル0.5mg	カプセル１mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
販売開始	1996年８月	1993年６月

貯法：室温保存
有効期間：３年

1.警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

1.2 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。［16.1.10 参照］

〈臓器移植〉

1.3 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。

〈関節リウマチ〉

1.4 関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。

〈ループス腎炎〉

1.5 本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

1.6 本剤の投与は、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者［10.1 参照］
2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者［8.2、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

	有効成分（１カプセル中）	添加剤
プログラフカプセル0.5mg	日局 タクロリムス水和物　0.51mg（タクロリムスとして0.5mg）	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル１mg	日局 タクロリムス水和物　1.02mg（タクロリムスとして１mg）	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
プログラフカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色			607
			号数	重量	
			５号	約93mg	
プログラフカプセル１mg	硬カプセル剤	白色			617
			号数	重量	
			５号	約93mg	

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、膵移植、小腸移植
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○重症筋無力症
○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
○難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）
○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

5.効能又は効果に関連する注意

〈骨髄移植〉

5.1 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

〈重症筋無力症〉

5.2 本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。

〈関節リウマチ〉

5.3 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈ループス腎炎〉

5.4 急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.5 治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。

5.6 本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

6.用法及び用量

〈腎移植の場合〉

通常、移植２日前よりタクロリムスとして１回0.15mg/kgを１日２回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして１回0.15mg/kgを１日２回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は１回0.06mg/kg、１日２回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

〈肝移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。
〈心移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。
〈肺移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。
〈膵移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。
〈小腸移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。
〈骨髄移植の場合〉
通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

〈重症筋無力症の場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。
〈関節リウマチの場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。
〈ループス腎炎の場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。
〈潰瘍性大腸炎の場合〉
通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。
〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合〉
通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

7.用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。［顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；16.1.10参照］
7.2.2 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与12時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［11.1.1参照］
7.4 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉
7.5 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。［16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6参照］
〈骨髄移植〉
7.6 クレアチニン値が投与前の25％以上上昇した場合には、本剤の25％以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。［11.1.1参照］
7.7 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。
〈重症筋無力症〉
7.8 副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
〈関節リウマチ〉
7.9 高齢者には、投与開始4週後まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。［9.8参照］
〈ループス腎炎〉
7.10 副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
〈潰瘍性大腸炎〉
7.11 治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
7.12 原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。［17.1.12参照］
7.12.1 初回投与から2週間まで
・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。

・2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時（3回目）の用量調節を実施する。

7.12.2 2週以降

・投与開始後2週時（3回目）の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。

7.12.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。

7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.14 2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。

7.15 通常、3カ月までの投与とすること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

7.16 1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。

7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。[17.1.13参照]

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中β_2ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[8.11、8.12、11.1.1参照]

8.2 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。[2.3、10.1参照]

8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[11.1.14、11.1.15参照]

8.4 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。[8.13、11.1.2参照]

8.5 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。

8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10参照]

8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。[10.2、11.1.13参照]

8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。

〈骨髄移植〉

8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

〈重症筋無力症〉

8.10 胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。

〈関節リウマチ〉

8.11 少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので腎障害の発現に注意すること。[8.1参照]

〈ループス腎炎〉

8.12 病態の進行による腎障害の悪化がみられるので特に注意すること。[8.1参照]

8.13 基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する場合が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。[8.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

8.14 本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

8.15 本剤によりニューモシスティ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.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10参照]

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者

間質性肺炎が悪化する可能性がある。[11.1.18参照]

9.1.3 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。[11.1.10参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.3 肝機能障害患者

薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている[1)]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[2)]。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある[3)4)]。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等

特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.13参照] 骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。[7.9参照]

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.1参照]

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
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 等 [2.4参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン （サンディミュン、ネオーラル） [2.2参照]	副作用が増強されたとの報告[5]がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある[5]。シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン （トラクリア） [2.2参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン （アルダクトンA） カンレノ酸カリウム （ソルダクトン） トリアムテレン （トリテレン） [2.3、8.2参照]	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
	テラプレビル	本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある[6]。
*	グラゾプレビル レテルモビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25mg・150mg・100mg）1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。
	抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
飲食物 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	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
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 抗リウマチ薬 （DMARD） メトトレキサート等 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。

※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

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

〈効能共通〉

11.1.1 急性腎障害（0.1～５％未満）、**ネフローゼ症候群**（0.1％未満）

[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害（各0.1～５％未満）

心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害（0.1～５％未満）

可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳血管障害（0.1～５％未満）

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

11.1.5 血栓性微小血管障害（0.1～５％未満）

溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.6 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各0.1～５％未満）、**無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆**（いずれも頻度不明）

11.1.7 イレウス（0.1～５％未満）

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～５％未満）

11.1.10 感染症（15%以上）

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。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。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.11 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。

11.1.12 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～５％未満）

Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎（0.1～５％未満）

[8.3 参照]

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～５％未満）、**高血糖**（15％以上）

[8.3 参照]

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

〈重症筋無力症〉

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）

症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

〈関節リウマチ〉

11.1.18 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	５％以上	0.1～５％未満	0.1％未満	頻度不明
腎臓	腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1％）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖		CK上昇

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚
消化器		腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血	胸やけ、消化管出血
膵臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇）			
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。

8 1 3 S 9 K

プログラフ®カプセル0.5mg/1mg

13. 過量投与

13.1 症状

BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている[7)8)]。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。

〈関節リウマチ〉

15.1.2 本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNFα製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

15.1.3 人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。

〈ループス腎炎〉

** 15.1.4 承認時までの臨床試験において、28週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。なお、市販後の調査（1355例）において、5年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は2.9％であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた[9)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植［7.5参照］

(1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[10)]。

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	トラフ値※（ng/mL）	F※※（%）
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

※12時間後血中濃度　（平均±S.D.）

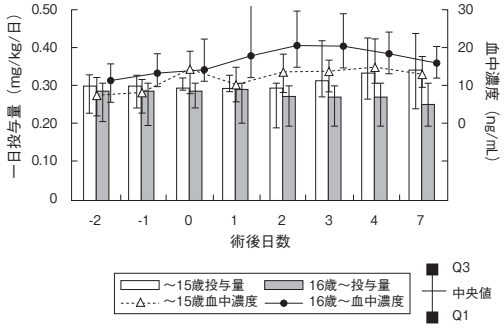
※※生体内利用率

(2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例（平均年齢9歳）にプログラフ（平均投与量0.218mg/kg）を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[11)]。

	Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	F※（%）
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

※生体内利用率　（平均±S.D.）

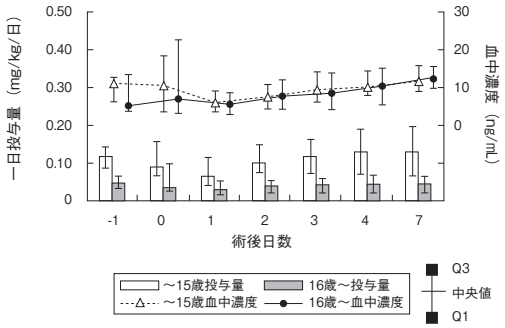
(3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[12)]。



16.1.2 肝移植［7.5参照］

(1) 小児肝移植患者（平均年齢5.3歳）においては、成人に比べ体重換算で2.7～4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた[13)]（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

(2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[14)]。

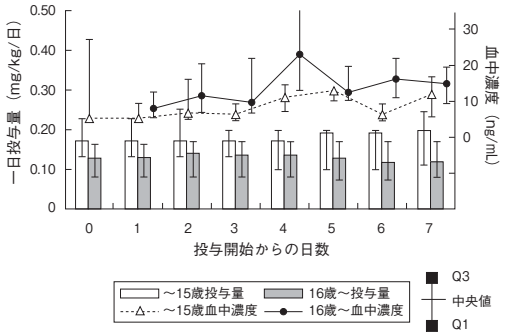


16.1.3 小腸移植

小児小腸移植患者（平均年齢2.9歳）においては、成人に比べ体重換算で1.3〜2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた[15]（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

16.1.4 骨髄移植［7.5参照］

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[16]。



16.1.5 重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8〜16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL（0.65ng/mL〜22.44ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は2例であった[17]。

市販後の調査において、プログラフ（カプセル・顆粒）3mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL（検出限界以下〜14.2ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった[18]。

16.1.6 関節リウマチ

成人関節リウマチ患者12例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[19]（外国人データ）。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F※ (%)
1.3±0.58	19.64±6.32	192.88±86.42	34.89±8.69	25.1±14.4

※生体内利用率　（平均±S.D.）

また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル1.5及び3mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した[20)21)]。

なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した326例中、本剤投与8〜16時間後の平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。

16.1.7 ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8〜16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL（1.70〜7.30ng/mL）であった[22]。

16.1.8 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者8例にプログラフカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[23]。

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	AUC_{0-12h}（ng·h/mL）
2.4±1.4	22±13	136±105

（平均±S.D.）

16.1.9 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にプログラフカプセルを1日2回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は6.55ng/mL（2.52〜11.40ng/mL）であった。その時の平均投与量は0.0721mg/kg/日（0.030〜0.156mg/kg/日）であった。なお、平均血中トラフ濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例であった[24]。

16.1.10 プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者9例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[25]。［1.2、7.2.1参照］

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比（顆粒/カプセル）	
		Cmax (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC_{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値±S.D.	−	−	−	−	−	1.18±0.50	1.08±0.51

16.2 吸収

16.2.1 健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した[26]（外国人データ）。

16.2.2 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の62%と推定された[27]。

16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上であった。

16.3.2 肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた[4]（外国人データ）。［9.6参照］

16.3.3 ラットに^{14}C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった[28]。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。［10.参照］

16.4.2 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった[29]（外国人データ）。

16.5 排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった[30]（外国人データ）。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

16.7 薬物相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（35例）、国内後期第Ⅱ相試験（69例）、国内第Ⅲ相比較試験（82例）

承認時までの臨床試験（1990〜1994年）において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例（39.8%）で延べ101回みられた[10)31)32)]。

(2) 国内第Ⅲ相試験

救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ（注射液・カプセル）が投与され、55例（52.9%）で「有効」以上の成績が得られた[33]。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果（1996〜1998年）、生着率は94.1%（16/17例）、拒絶反応が発現した症例は2/17例（11.8%）であった。プログラフカプセルからの切り換

え例（19例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[25)34)]。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1991年）において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6％であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7％）で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7％であった[35)36)]。

プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果（1997～1998年）、生着率は100％、拒絶反応が発現した症例は4/7例（57.1％）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（8例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[37)38)]。

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制

心移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[39)～42)]（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制

肺移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[41)43)44)]（外国人データ）。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制

膵移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[45)46)]（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制

小腸移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[47)～49)]（外国人データ）。

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

［予防投与］

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（21例）、国内後期第Ⅱ相試験（38例）、国内第Ⅲ相比較試験（66例）

承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にプログラフ（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上のGVHDの発症は18例（14.4％）であった[50)～52)]。

プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発現率は33.3％（3/9例）であった[53)]。

［治療投与］

(2) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ（注射液･カプセル）を投与し､急性GVHD7/13例（53.8％）及び慢性GVHD12/26例（46.2％）が有効以上の効果を示した[54)]。

〈重症筋無力症〉

17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤（ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等）に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた[55)]。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量（プレドニゾロン換算量）は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった[56)]。

ステロイド平均投与量※（mg/日）の推移

	タクロリムス群［n＝40］	プラセボ群［n＝40］	調整済の平均の差※※［95％信頼区間］
投与開始時	13.78±3.958	13.88±3.545	－
投与終了前12週間	4.91±4.041	6.51±4.889	－1.58［－3.342～0.184］
投与終了前4週間	3.81±4.066	7.23±7.319	－3.48［－6.010～－0.953］

※プレドニゾロン換算量　（平均±S.D.）

※※タクロリムス群－プラセボ群

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力（合計QMGスコア）の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された（中間成績）[57)]。

合計QMGスコアの推移

投与開始時［n＝10］	最終時［n＝10］	変化量［n＝10］
13.3±5.17	10.6±6.17	－2.7±2.26

（平均±S.D.）

〈関節リウマチ〉

17.1.10 国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、プログラフカプセルを後期第Ⅱ相試験では16週間、第Ⅲ相試験では28週間投与した。その結果、プログラフカプセルの第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会（ACR）の有効性評価方法での20％改善例の割合（ACR20改善率）は、非高齢者では49.0％（50/102例）、高齢者は50.0％（27/54例）であった[58)～61)]。

ACR20改善率（非高齢者）

試験名	一日投与量※		
	プラセボ	1.5mg	3mg
後期第Ⅱ相用量検索試験	9/64（14.1）	14/57（24.6）	28/58（48.3）
第Ⅲ相比較試験※※	－	－	50/102（49.0）
計	9/64（14.1）	14/57（24.6）	78/160（48.8）

［改善例/症例数（％）］

※非高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常3mgである。

※※実薬対照比較試験

ACR20改善率（高齢者）

試験名	一日投与量※		
	1.5mg	1.5mg開始3mgまで増量可	3mg
後期第Ⅱ相高齢者試験	9/27（33.3）	－	11/25（44.0）
第Ⅲ相高齢者試験	－	27/54（50.0）	－

［改善例/症例数（％）］

※高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常1.5mgであり、症状により3mgまで増量可である。

〈ループス腎炎〉

17.1.11 国内第Ⅲ相比較試験

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者63例を対象とし、プログラフカプセル群28例、プラセボ群35例に28週間投与した。プログラフカプセル群における最終時の疾患活動性合計スコア※の変化率は－32.9％であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1日尿蛋白量、補体（C3）の実測値の変化率は各々－60.8％、16.4％であった。なお、クレアチニンクリアランス（Ccr）の変化率は－22.0％であった[62)]。

	タクロリムス群［n＝27］	プラセボ群［n＝34］	群間差の95％信頼区間
疾患活動性合計スコア※の変化率（％）mean±S.D.	－32.9±31.0	3.3±38.2	－
1日尿蛋白量の実測値の変化率（％）中央値（第1四分位、第3四分位）	－60.8（－73.7、－37.2）	8.7（－14.0、90.0）	［－115.0～－48.7］
補体（C3）の実測値の変化率（％）中央値（第1四分位、第3四分位）	16.4（10.3、27.5）	－2.8（－11.1、18.2）	［8.5～26.7］
Ccrの実測値の変化率（％）中央値（第1四分位、第3四分位）	－22.0※※（－33.5、－4.2）	－1.4（－19.3、16.9）	［－30.5～－3.4］

※疾患活動性合計スコアは1日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗dsDNA抗体、補体（C3）の5項目のスコア（各々0～3点の4段階）からなる。

※※Ccrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験［7.12参照］

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者62例を対象とし、プログラフカプセル群32例、プラセボ群30例に2週間投与した（比較試験）。プログラフカプセル群における改善率（DAIスコアによる改善度）は表1のとおりであった[63)]。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者11例に、プログラフカプセルを2週間投与した（非盲検試験）。改善率（DAIスコアによる改善度）は45.5％（5/11例）であった[64)]。両試験とも用量は1回0.025mg/kg1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した[注)]。

また、第Ⅲ相比較試験のタクロリムス群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2週以降の目標トラフ濃度を5～10ng/mLとしてプログラフカプセルを最長12週間投与した結果、最終投与時における改善率（DAIスコアによる改善度）は、それぞれ61.9％（13/21例）[63)]及び66.7％（6/9例）[64)]であった。

表1　DAIスコア改善率

	改善例/症例数（%）	
	タクロリムス群	プラセボ群
DAIスコアによる改善度※	16/32（50.0）	4/30（13.3）

※DAIスコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法[63)64)]

以下のとおり用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は服薬時の食事条件（経口食/絶食）は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目※1 原則、投与4日目	投与1日目（12及び24時間値）	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/((C_{12h}+C_{24h})/2\times 3)$
2回目※2 原則、投与10日目	1回目の調節から2、3日経過時点（原則、投与7、8日目）で2時点	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/C^{\$}$
3回目※3 投与15日目	2回目の調節から1.5日以上経過時点（原則、投与12日目）で1時点	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C^{\#}$
3回目の調節以降随時（必要に応じて）	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C_{trough}$

D_{old}：調節前の投与量（投与開始時は0.025mg/kg）。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

体重(kg)	30≦～<50.0	50.0≦～<70.0	70.0≦～<90.0	90.0≦～≦100.0
投与量（mg/回）	1	1.5	2	2.5

D_{new}：調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

※1：C_{12h}が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{24h}を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times 12.5/(C_{24h}\times 2.5)$より、また$C_{24h}$が定量下限値未満又は欠測の場合、$C_{12h}$を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times 12.5/(C_{12h}\times 4)$より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

※2：調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。

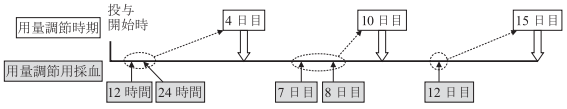
※3：$C^{\#}$が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍（＝7.5/12.5倍）した用量とする。

$C^{\$}$：1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。

$C^{\#}$：2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{trough}：2週以降において、目標濃度域（5～10ng/mL）を逸脱した血中トラフ濃度。

投与2週までの投与量調節・標準スケジュール



〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

17.1.13 国内多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する医師主導治験（単群の多施設共同オープン試験）［7.18参照］

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例に、ステロイド剤との併用下でプログラフカプセルを52週間投与した。その結果、投与52週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ88.0%及び76.4%であった[65)]。

17.2 製造販売後調査等

〈移植領域〉

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査

市販後の調査（1996～2006年）における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人（1,233例）ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児（205例）ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった[66)]。

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査

市販後の調査（1993～2003年）における6カ月累積生存率は、成人（244例）では74.1%、小児（504例）では87.9%であった[67)]。

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制

（1）使用成績調査・長期特別調査

市販後の調査における心移植一次治療症例（10例）の12週累積生存率及び12週累積生着率はいずれも100%、12週累積拒絶反応発現率は40.0%であった。また、3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも100%、3年累積拒絶反応発現率は50.0%であった[68)]。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制

（1）特定使用成績調査

市販後の調査における肺移植一次治療症例（12例）の3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも82.5%、3年累積拒絶反応発現率は75.0%であった[69)]。

17.2.5 膵移植における拒絶反応の抑制

（1）特定使用成績調査

市販後の調査における膵移植一次治療症例（35例）の4年累積生存率は100%、4年累積生着率は78.3%、4年累積拒絶反応発現率は37.7%、4年累積インスリン離脱率は95.5%であった[70)]。

17.2.6 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査・小児特別調査

［予防投与］

市販後の調査（1999～2004年）におけるgradeⅡ以上のGVHDの累積発現率（移植後100日時点）は、成人（215例）では44.1%、小児（117例）では40.8%であった[71)]。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

［治療投与］

市販後の調査（1994～2004年）における急性GVHDに対する有効率は、56.8%（42/74例）であった[71)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す[72)]。

18.2 *In vitro*作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン（IL）-2及びインターフェロン（IFN）-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及びIL-6等の産生も抑制する[73)～75)]。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている[73)74)]。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル（カニクイザル[76)]、イヌ[77)]、ラット[78)]）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する[79)～81)]。

18.3.3 移植片対宿主病モデル（マウス[82)]、ラット[83)]）において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.4 腎移植モデル（ヒヒ[84)]、イヌ[85)]、ラット[86)]）、心移植モデル（ラット）[87)]、肺移植モデル（イヌ）[88)]及び膵移植モデル（イヌ）[89)]における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 関節炎に対する作用

関節炎モデル（ラット）における炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節炎症及び骨・軟骨病変を改善する[90)～92)]。

18.5 腎炎に対する作用

腎炎モデル（マウス）における抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する[93)94)]。

18.6 大腸炎に対する作用

炎症性腸疾患モデル（マウス）において、大腸粘膜の活性化T細胞からのIFN-γの産生を抑制し[95)]、大腸炎病態を軽減する[96)]。

18.7 間質性肺炎に対する作用

間質性肺炎モデル（マウス）の肺胞におけるT細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する[97)]。また、肺傷害モデル（マウス、イヌ）の生存率を改善する[98)99)]。

18.8 重症筋無力症に対する作用

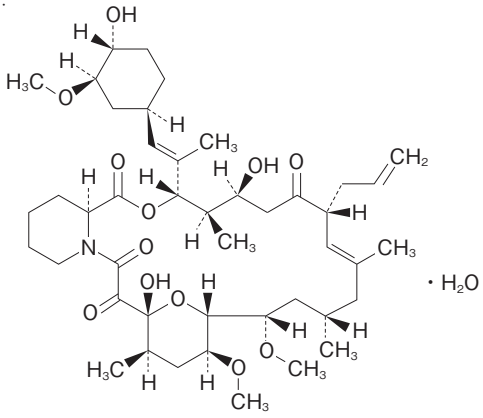
重症筋無力症モデル（ラット）において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する[100)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26a*S*)-5, 19-Dihydroxy-3-{(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl}-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}・H_2O$
分子量：822.03
融　点：130～133℃
分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）
性　状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N, N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

本品はアルミ袋により品質保持をはかっているので、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈プログラフカプセル0.5mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）
〈プログラフカプセル1mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）

23. 主要文献

1）Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 1992；26（3）：969-981［PRG-01148］
2）Zheng, S. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2013；76（6）：988-996［PRG-36798］
3）Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014；28（8）：1174-1187［PRG-36799］
4）Jain, A. et al.：Transplantation 1997；64（4）：559-565［PRG-05533］
5）Fung, J. J. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：6-12［PRG-00191］
6）Garg, V. et al.：Hepatology 2011；54（1）：20-27［PRG-28255］
7）Curran, C. F. et al.：Transplantation 1996；62（9）：1376-1377［PRG-04546］
8）Mrvos, R. et al.：J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997；35（4）：395-399［PRG-05400］
9）社内報告書：ラット・生殖毒性（DIR940072）
10）石橋道男 他：移植 1994；29（3）：294-313［PRG-02352］
11）社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態（DIR080173）
12）社内報告書：腎移植患者・薬物動態（DIR080174）
13）McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993；55（6）：1328-1332［PRG-01716］
14）社内報告書：肝移植患者・薬物動態（DIR080175）
15）Jain, A. et al.：Transplant. Proc. 1994；26（3）：1609-1610［PRG-02370］
16）社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態（DIR080176）
17）社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR090173）
18）社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR160018）
19）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（1））（DIR050001）
20）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（2））（DIR050002）
21）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（3））（DIR050003）
22）社内報告書：ループス腎炎患者・薬物動態（2007年1月26日承認 CTD 2.7.2）（DIR070003）
23）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（DIR090108）
24）社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態（DIR130021）
25）高原史郎 他：今日の移植 1999；12（5）：537-543［PRG-08414］
26）Dressler, D. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1996；59（2）：151［PRG-03974］
27）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（2009年7月7日承認 CTD 2.7.2.3.3）（DIR090109）
28）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13（3）：259-265［PRG-06905］
29）Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2741-2744［PRG-00688］
30）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2736-2740［PRG-00687］
31）深尾　立 他：移植 1994；29（6）：614-631［PRG-02754］
32）落合武徳 他：移植 1994；29（6）：650-681［PRG-02756］
33）高橋公太 他：移植 1994；29（6）：682-697［PRG-02757］
34）大島伸一 他：移植 2001；36（1）：20-38［PRG-10222］
35）上本伸二 他：臨床麻酔 1993；17（8）：1087-1089［PRG-01833］
36）Inomata, Y. et al.：Transplantation 1996；61（2）：247-252［PRG-03643］
37）上本伸二 他：今日の移植 1999；12（4）：445-451［PRG-08155］
38）上本伸二 他：今日の移植 2000；13（2）：185-194［PRG-08973］
39）Reichart, B. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998；17（8）：775-781［PRG-07233］
40）Taylor, D. O. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999；18（4）：336-345［PRG-07960］
41）Mentzer, R. M. Jr. et al.：Transplantation 1998；65（1）：109-113［PRG-06237］
42）Pham, S. M. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996；111（4）：764-772［PRG-03803］
43）Keenan, R. J. et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995；60（3）：580-585［PRG-03344］
44）Reichenspurner, H. et al.：Transplantation 1999；68（1）：67-71［PRG-08173］
45）Gruessner, R. W. G.：Clin. Transplant. 1997；11（4）：299-312［PRG-05540］
46）Corry, R. J. et al.：Transplant. Proc. 1998；30（2）：521［PRG-06437］
47）Atkison, P. et al.：Pediatr. Transplant. 1997；1（2）：111-118［PRG-08067］
48）古川博之 他：今日の移植 1997；10（4）：527-536［PRG-05378］
49）Kareem, M. A. et al.：Ann. Surg. 2009；250（4）：567-581［PRG-25785］
50）平岡　諦 他：今日の移植 1997；10（4）：593-604［PRG-05380］
51）金丸昭久 他：今日の移植 1998；11（3）：367-380［PRG-06465］
52）平岡　諦 他：今日の移植 1998；11（5）：649-676［PRG-07196］
53）平岡　諦 他：今日の移植 2000；13（3）：277-288［PRG-09279］
54）正岡　徹 他：今日の移植 1993；6（3）：313-320［PRG-01707］
55）社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（DIR090168）
56）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090170）
57）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090171）
58）Kondo, H. et al.：J. Rheumatol. 2004；31（2）：243-251［PRG-15720］
59）社内報告書：関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（2005年4月11日承認 申請資料概要ト－1－4））（DIR050004）
60）社内報告書：関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（2005年4月11日承認 申請資料概要ト－1－5））（DIR050005）
61）Kawai, S. et al.：Rheumatology 2006；45（4）：441-444［PRG-19478］
62）社内報告書：ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験（2007年1月26日承認 CTD 2.7.6.1、CTD 2.7.3.3）（DIR070004）

63）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験（2009年７月７日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090105）
64）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者･第Ⅲ相非盲検試験（2009年７月７日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090106）
65）社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験（2013年６月14日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR130022）
66）社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等（DIR080178）
67）社内報告書：肝移植患者・使用成績調査（DIR080177）
68）社内報告書：心移植患者・使用成績調査等（DIR120159）
69）社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査（DIR120160）
70）社内報告書：膵移植患者・特定使用成績調査（DIR120161）
71）社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等（DIR080179）
72）奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996；70（1）：1-8［PRG-03740］
73）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40（9）：1256-1265［PRG-00003］
74）Sakuma, S. et al.：Br. J. Pharmacol. 2000；130（7）：1655-1663［PRG-09368］
75）Sakuma, S. et al.：Int. Immunopharmacol. 2001；1（4）：749-757［PRG-10660］
76）Monden, M. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：66-71［PRG-00207］
77）Todo, S. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：64-67［PRG-00039］
78）稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988；36（1）：81-89［PRG-00110］
79）岡村直孝：移植 1991；26（5）：436-444［PRG-00678］
80）Mazzaferro, V. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：93-95［PRG-00216］
81）Loreal, O. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2825-2828［PRG-00715］
82）社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用（DIR940004）
83）Markus, P. M. et al.：Surgery 1991；110（2）：357-364［PRG-00582］
84）Todo, S. et al.：Surgery 1989；106（2）：444-451［PRG-00091］
85）Ochiai, T. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：53-56［PRG-00035］
86）社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用（DIR960009）
87）Ochiai, T. et al.：Transplantation 1987；44（6）：734-738［PRG-00050］
88）和田洋巳 他：今日の移植 1992；5（4）：387-391［PRG-01270］
89）剣持　敬 他：日本外科学会雑誌 1992；93（6）：626-631［PRG-01169］
90）Sakuma, S. et al.：Inflamm. Res. 2001；50（10）：509-514［PRG-11482］
91）Magari, K. et al.：Inflamm. Res. 2003；52（12）：524-529［PRG-15696］
92）Magari, K. et al.：J. Rheumatol. 2003；30（10）：2193-2200［PRG-15312］
93）社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060209）
94）社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060210）
95）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090125）
96）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090123）
97）Fujiki, M. et al.：Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999；21（6）：675-683［PRG-08654］
98）Koshika, T. et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001；163（1）：79-84［PRG-10109］
99）Koshika, T. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2005；515（1-3）：169-178［PRG-18045］
100）Yoshikawa, H. et al.：J. Autoimmun. 1997；10（1）：11-16［PRG-04959］

24.文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
フリーダイヤル　0120-189-371

26.製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

＊＊2018年８月改訂（第15版）
＊2016年８月改訂

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

日本薬局方 ミゾリビン錠

ブレディニン®錠25
ブレディニン®錠50

Bredinin® Tablets

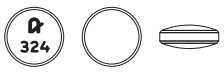
	25mg	50mg
承認番号	15900AMZ00185000	15900AMZ00186000
薬価収載	1984年３月	1984年３月
販売開始	1984年３月	1984年３月
再審査結果	2003年11月	
効能追加	1995年９月	

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
使用期限：外箱に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 白血球数3,000/㎣以下の患者［骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現するおそれがある。］
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「使用上の注意 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】

販売名	ブレディニン錠25	ブレディニン錠50
成分・含量（１錠中）	日局 ミゾリビン 25mg	日局 ミゾリビン 50mg
添加物	無水乳糖、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、タルク、カルナウバロウ	
剤形	白色フィルムコーティング錠	白色フィルムコーティング錠（片面割線入り）
外形		
大きさ	直径 7.8㎜、厚み 3.1㎜	直径 8.6㎜、厚み 3.6㎜
重量	150mg	212mg
識別コード	324	325

【効能・効果】

1. 腎移植における拒否反応の抑制
2. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。）
3. ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）
4. 関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも１剤により十分な効果の得られない場合に限る。）

【用法・用量】

1. 腎移植における拒否反応の抑制
通常、体重１kg当り下記量を１日量として、１日１～３回に分けて経口投与する。
初期量としてミゾリビン２～３mg相当量
維持量としてミゾリビン１～３mg相当量
しかし、本剤の耐薬量およ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。
2. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）およびループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）
通常、成人１回ミゾリビンとして50mgを１日３回経口投与する。ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。
なお、本剤の使用以前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合には、その維持用量に本剤を上乗せして用いる。
症状により副腎皮質ホルモン剤の用量は適宜減量する。
3. 関節リウマチ
通常、成人１回ミゾリビンとして50mgを１日３回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者では排泄が遅延し、**骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**腎機能（血清クレアチニン値等）及び年齢、体重等を考慮**し、低用量から投与を開始するなど用量に留意して、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること［患者のクレアチニンクリアランスと本剤の消失速度との関係、またクレアチニンクリアランスを血清クレアチニン値、年齢及び体重より換算する計算式例は「薬物動態 2. 排泄」の項参照］。

【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）

⑴骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現するおそれがある。］
⑵細菌・ウイルス・真菌等の感染症を合併している患者
ウイルス性肝炎においては、肝炎を増悪させることがある［骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。］
⑶出血性素因のある患者［骨髄機能抑制により、出血傾向が発現するおそれがある。］
⑷腎障害のある患者［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］

2. 重要な基本的注意

⑴**骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）**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。
⑵**感染症・出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。患者の状態を十分に観察し、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。
⑶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。

(4)プリン合成阻害作用に基づく尿酸生成増加のため尿酸値の上昇があらわれることがある。ネフローゼ症候群に対する臨床試験において、尿酸値の上昇が231例中21例（9.1％）に認められ、10mg/dL以上11例、最高値13.1mg/dLであった。

(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、性腺に対する影響を考慮すること。

(7)原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群に投与する場合には、次の事項に留意すること。

1)副腎皮質ホルモン剤のみでは十分な治療効果が認められない患者、又は副作用、合併症等により副腎皮質ホルモン剤の減量が必要な患者に限り使用すること。
特に副腎皮質ホルモン剤の１日投与量がプレドニゾロン換算で20mg以上である患者には、副腎皮質ホルモン剤の減量を目的とする場合に限る。

2)頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。

3)投与開始後６カ月を目標として、尿蛋白、腎機能等を定期的に測定し経過をみながら以降の投与継続の可否を検討する。１日尿蛋白量、クレアチニンクリアランス、血清総蛋白、その他臨床諸症状の経過を総合的に判定し、改善効果を認め投与を継続する場合には、以後も定期的に尿蛋白、腎機能等を測定しながら投与すること。また、病態の急速な進展がみられる場合には、中止又は他の治療法を考慮するなどの適切な処置を行うこと。
なお、従来より投与している治療薬剤は継続して併用することが望ましい。

(8)ループス腎炎に投与する場合には次の条件をいずれも満足する患者に限ること。

1)臨床的に全身性エリテマトーデス（SLE）と診断され、アメリカリウマチ協会の1982年改訂SLE分類基準[1]の４項目以上を満たした患者

2)ループス腎炎の存在が以下の項目のうち、少なくとも１項目を持つことで確認された患者（SLE以外の原因による腎障害は除く）
a. ４週以上の持続性蛋白尿
b. ネフローゼ症候群
c. 腎機能低下（クレアチニンクリアランス（Ccr）70mL/分以下又は血清クレアチニン値1.5mg/dL以上）

3)副腎皮質ホルモン剤のみでは十分な効果が認められない患者、又は副作用、合併症等により副腎皮質ホルモン剤の減量が必要な患者

(9)関節リウマチに投与する場合には、次の事項に留意すること。

1)活動性の関節リウマチに対してのみ投与を考慮すること。

2)過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤で十分な効果が認められず、また金剤（注射用、経口用）、D-ペニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット二ナトリウム等の抗リウマチ薬を使用して、十分な効果が認められなかった患者、又は投与中止を必要とする副作用が発現した患者に限り使用すること。

3)本剤は遅効性であり、通常、効果発現まで２～４カ月間の継続投与が必要である。ただし、６カ月間継続投与しても効果があらわれない場合には、投与を中止すること。
なお、従来より投与している非ステロイド性抗炎症剤は継続して併用することが望ましい。

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	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、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。	免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、感染の可能性が増加する。

(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
不活化ワクチン インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用により、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

4. 副作用

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査等における総症例5,621例中、792例（14.09％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。その主なものは、腹痛、食欲不振等の消化器系障害253例（4.50％）、白血球減少等の血液系障害127例（2.26％）、発疹等の過敏症125例（2.22％）等であった。（再審査終了時）

(1)**重大な副作用**

1)**骨髄機能抑制**（2.19％）汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘマトクリット値の低下等があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な血液障害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)**感染症**（1.32％）肺炎、髄膜炎、敗血症、帯状疱疹等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。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、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。

3)**間質性肺炎**（頻度不明）発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

4)**急性腎不全**（0.04％）急性腎不全があらわれることがある。腎障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）で尿酸値の上昇を伴ってあらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血液透析等の適切な処置を行うこと。

5)**肝機能障害、黄疸**（1.74％）AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、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。

6)**消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔**（0.39％）消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔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)**重篤な皮膚障害**（頻度不明）皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎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。

8)**膵炎**（頻度不明）膵炎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。

9)**高血糖、糖尿病**（0.11％）高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化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。

(2)**その他の副作用**

分類＼頻度	0.1～５％未満	0.1％未満	頻度不明
腎　臓	腎機能異常（蛋白尿、血尿、BUN、クレアチニンの上昇等）		

分類＼頻度	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
肝　臓	肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、γ-GTP、LAP、ビリルビンの上昇等）		
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、便秘、口内炎、舌炎	腹部膨満感、軟便、舌苔	
過敏症注)	発疹、そう痒感、発熱		
代謝異常	尿酸値の上昇、ALP上昇		痛風
皮　膚	脱毛		
精神神経系	めまい、頭痛、味覚異常、しびれ	眠気、耳鳴、四肢異常知覚	
その他	全身倦怠感、浮腫、口渇	ガンマグロブリン低下、動悸、悪寒、ほてり、月経異常、胸痛	眼球充血

注）発現した場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、排泄が遅延するおそれがあるので、腎機能（血清クレアチニン値等）及び年齢、体重を考慮し適宜減量すること［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態　2. 排泄」の項参照］。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴催奇形性を疑う症例報告があり[2]、また、動物実験（ラット[3]、ウサギ[4]）で催奇形作用が報告されているので、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。

⑵授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿中ビリルビン試験で偽陽性を示すことがある。

9. 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）

10. その他の注意

免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある[5~8]。

*【薬物動態】

1. 吸収

⑴腎機能を良好に維持している腎移植患者に**ブレディニン錠25**を4錠（100mg）経口投与したとき、下記のデータが得られている[9]。

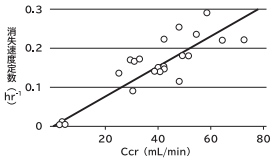
Tmax	Cmax	$T_{1/2}$
2時間	2.38μg/mL	2.2時間

⑵関節リウマチ患者に**ブレディニン錠50**を1錠（50mg）又は2錠（100mg）注1）経口投与した結果、血中濃度に用量依存性が認められた。また、1日3錠（150mg）又は6錠（300mg）注1）4週間連続投与での蓄積性は認められなかった[10]。

2. 排泄

⑴腎機能を良好に維持している腎移植患者に**ブレディニン錠25**を4錠（100mg）経口投与した結果、6時間までの尿中排泄率は約80％であった。また、腎機能障害患者では、本剤の排泄は遅延した（投与量の減量等を考慮する必要がある）。また、無尿状態の慢性腎不全患者2例に**ブレディニン錠25**を8錠（200mg）注2）経口投与し、投与2時間後より5時間の血液透析を行った結果、血中濃度は下降した[9]。

⑵腎移植患者（19名）及び腎不全患者（3名）におけるミゾリビンの血中からの消失速度定数とクレアチニンクリアランス（Ccr）は高度に相関した[11]。



回帰式：y＝0.0036x＋0.0052
r（相関係数）＝0.854

この関係から求めたCcrと半減期（$T_{1/2}$）との関係を示す。

Ccr(mL/min)	$T_{1/2}$(hr)☆
80	2.36
60	3.13
40	4.64
20	8.98

☆は推計値

なお、クレアチニンクリアランスを血清クレアチニン値、年齢及び体重より換算する計算式の一例[12]を示す。

クレアチニンクリアランス＝体重×（l－m×年齢）÷血清クレアチニン値

l＝1.80（女），2.305（男）；m＝0.0070（女），0.0104（男）

⑶関節リウマチ患者に**ブレディニン錠50**を1錠（50mg）又は2錠（100mg）注1）経口投与した結果、24時間までの尿中排泄率は約30～80％であった[10]。

（参考）

1. 分布

ラットに単回経口投与した結果、腎及び胃に最も高い組織内濃度を認めた。また、肝、膀胱、小腸、脾及び胸腺にも血中より高い組織内濃度を認めたが、脳への移行はほとんど認められなかった[13]。21日間連続投与において組織蓄積傾向は認められなかった[14]。妊娠ラットに経口投与した結果、子宮、卵巣、胎盤及び少量ながら胎児への移行が認められた[13]。また、分娩後のラットにおいて乳汁移行が認められた[15]。

2. 代謝

ラットに経口投与し、血漿及び尿を同位体逆希釈分析法により測定した結果、代謝物は認められなかった[13]。

注1）本剤の関節リウマチに対する承認用量は、「成人1回ミゾリビンとして50mgを1日3回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

注2）本剤の腎移植における拒否反応の抑制に対する承認用量は、「1日量として、初期量としてミゾリビン2～3mg/kg相当量、維持量として1～3mg/kg相当量を1～3回に分けて経口投与する。」である。

【臨床成績】

1. 腎移植における拒否反応の抑制

一般臨床試験における臨床成績の概要は、次のとおりである[16]。

⑴一年生存率及び一年生着率

移植当初より本剤を用いて免疫抑制療法が行われた症例	
一年生存率	91.9%　(68/74)
一年生着率	79.7%　(59/74)

(2)白血球減少又は肝障害の認められた症例の免疫抑制剤を減量又は中止し本剤を投与した結果、継続して免疫抑制療法が実施でき、白血球減少の症例のうち75.7％（28/37）、肝障害の症例のうち54.5％（48/88）が良好に回復した。

2. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群

(1)プラセボを対照として本剤150mg/日を24週投与した二重盲検比較試験[17]

	ブレディニン群	プラセボ群
全般改善度 改善以上	33.8％（27/80）	14.1％（11/78）

(2)本剤150mg/日及び75mg/日を24週投与した二重盲検比較試験[18]

	150mg/日投与群	75mg/日投与群
全般改善度 改善以上	45.5％（10/22）	24.0％（6/25）

(3)本剤は原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群患者のうち、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者において検討され腎機能の悪化防止、尿蛋白量の改善効果等が認められた[17~19]。

3. ループス腎炎

(1)プラセボを対照として本剤150mg/日を24週投与した単盲検比較試験[20]

	ブレディニン群	プラセボ群
全般改善度 改善以上	26.1％（6/23）	4.3％（1/23）

(2)単盲検比較試験[20]及び一般臨床試験[19,21~24]

本剤を150mg/日投与した症例	
全般改善度　改善以上	25.4％（15/59）

(3)ループス腎炎患者のうち、びまん性増殖性糸球体腎炎（DPGN）、1日尿蛋白3.5g以上、血清クレアチニン値1.2mg/dL以上及び低補体を示す患者において比較的高い改善率が得られている[19~24]。

4. 関節リウマチ

(1)第Ⅲ相試験として二種の二重盲検比較試験が実施され、本剤の有用性が認められた[25,26]。

1)プラセボを対照として本剤300mg/日[注]を16週投与した二重盲検比較試験[25]

	ブレディニン群	プラセボ群
全般改善度 改善以上	27.0％（24/89）	12.4％（11/89）

2)関節リウマチ患者のうち、既治療薬として金製剤、D-ペニシラミン等の抗リウマチ薬が使用され、その有用性が認められず中止されていた患者においても改善効果が認められた[25]。

(2)市販後の使用成績調査（4年間）

	全体	150mg/日投与群	300mg/日[注]投与群
全般改善度 改善以上	32.4％ (861/2,658)	32.9％ (471/1,430)	38.7％ (48/124)

(3)市販後の特別調査（用量比較試験）

	全般改善度　改善以上	
	150mg/日投与群	300mg/日[注]投与群
24週投与試験[27]	21.1％（41/194）	25.5％（39/153）
長期投与試験[28]（平均59.8週）	34.4％（21/61）	55.3％（21/38）

注）「薬物動態」の項 注1）参照。

【薬 効 薬 理】

1. 免疫抑制作用

(1)各種の哺乳動物由来培養細胞を用いた*in vitro*の実験において、リンパ系細胞の増殖を抑制する[29]。

(2)イヌ[30]及びヒト[31]末梢血のリンパ球を用いた*in vitro*の実験において、各種マイトージェンによる幼若化反応を抑制する。

(3)ウサギをヒツジ赤血球で免疫した実験において、一次応答及び二次応答による抗体産生を抑制する[30]。

(4)イヌ腎移植[32,33]において、移植片の生着延長が認められる。

(5)腎炎の病態モデルであるウサギ馬杉腎炎において生存日数の延長、尿蛋白出現日の遅延が認められ[34]、ラット馬杉腎炎においては尿蛋白量増加の抑制が[35]、また、マウスBSA腎炎において尿蛋白量増加の抑制、血清抗BSA抗体価の上昇抑制[36]、更にこれらの試験では腎組織障害の軽減が認められる。

(6)ループス腎炎（SLE）の病態モデルであるNew Zealand Black/White F_1マウスにおいて、延命効果[37,38]、抗DNA抗体価の上昇抑制[38]、腎組織障害の進行遅延[38]等が認められる。

(7)関節リウマチの病態モデルであるアジュバント関節炎ラットにおいて後肢の腫脹増加及び骨破壊の抑制が認められ[39,40]、また、コラーゲン関節炎ラットにおいても関節炎発症率及び腫脹増加の抑制、更に抗コラーゲン抗体価の減少が認められる[39]。

2. 作用機序

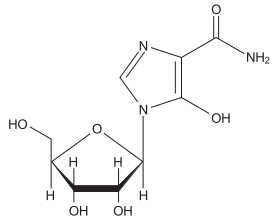
プリン合成系のイノシン酸からグアニル酸に至る経路を拮抗阻害することにより核酸合成を抑制する[41]が、高分子核酸中には取り込まれない[42]（*in vitro*）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミゾリビン（Mizoribine）

化学名：5-Hydroxy-1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide

構造式：



分子式：$C_9H_{13}N_3O_6$

分子量：259.22

性　状：本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

アルミピロー開封後、湿気を避けて保存すること。本剤は湿気により変色することがある。変色したものは使用しないこと。

【包　　装】

ブレディニン錠25：100錠（PTP10錠×10）

ブレディニン錠50：100錠（PTP10錠×10）

【主 要 文 献】

1)Tan EM. et al.：Arthritis Rheum., **25**(11), 1271 (1982)

2)高橋　公太他：周産期医学, **17**(9), 1389(1987)

3)久保田宏史他：応用薬理, **26**(3), 377(1983)

4)佐々木真敬他：応用薬理, **26**(3), 409(1983)

5)Penn I. et al.：Transplant Proc., **20**(3 Suppl. 3), 885 (1988)

6)東間　　紘　：腎と透析, **23**(6), 1049(1987)

7)Penn I.：Cancer, **34**(4), 1474(1974)

8)Louie S. et al.：Semin Hematol, **15**(2), 117(1978)

9)草場　亮輔他：移植, **17**(Suppl.), 585(1982)

10)蕨　　治言他：リウマチ科, **5**(3), 287(1991)

11)高田　寛治他：移植，**17**(Suppl.)，595(1982)
12)Konishi K. et al.：Jpn J Neph.，**26**(9)，1195(1984)
13)村瀬　潤一他：応用薬理，**15**(5)，829(1978)
14)社内資料：薬物動態＜組織蓄積傾向＞
15)社内資料：薬物動態＜乳汁移行性＞
16)稲生　綱政　：移植，**17**(Suppl.)，547(1982)
17)越川　昭三他：腎と透析，**34**(4)，631(1993)
18)越川　昭三他：腎と透析，**33**(1)，133(1992)
19)越川　昭三他：腎と透析，**23**(5)，971(1987)
20)本間　光夫他：臨床医薬，**5**(4)，795(1989)
21)柴崎　敏昭他：基礎と臨床，**22**(16)，5821(1988)
22)石川ひとみ他：リウマチ科，**1**(2)，250(1989)
23)石川　敏子他：腎と透析，**27**(1)，137(1989)
24)近藤　啓文他：臨床免疫，**21**(4)，643(1989)
25)塩川　優一他：医学のあゆみ，**156**(12)，811(1991)
26)塩川　優一他：炎症，**11**(4)，375(1991)
27)柏崎　禎夫他：炎症，**16**(4)，269(1996)
28)近藤　啓文他：炎症，**18**(1)，61(1998)
29)Sakaguchi K. et al.：Cancer Res.，**35**(7)，1643(1975)
30)鎌田　貢壽　：移植，**17**(1)，46(1982)
31)加村ひろみ他：移植，**17**(Suppl.)，579(1982)
32)佐川　史郎他：腎と透析，**9**(4)，441(1980)
33)横田　和彦　：日本外科学会雑誌，**83**(8)，769(1982)
34)Kobayashi Y. et al.：Virchows Arch.［Cell Pathol.］，**43**(2)，103(1983)
35)Okamoto K. et al.：Jpn J Pharmacol.，**33**(3)，541(1983)
36)陳　　香美他：日本腎臓学会誌，**29**(4)，375(1987)
37)大久保充人他：日本腎臓学会誌，**28**(1)，51(1986)
38)Kamata K. et al.：Clin Immunol Immunopathol.，**33**(1)，31（1984）
39)辻野　正俊他：炎症，**10**(1)，63(1990)
40)石川　浩明他：炎症，**11**(5)，507(1991)
41)Kusumi T. et al.：Cell Biochem Funct，**7**(3)，201(1988)
42)Sakaguchi K. et al.：J Antibiot(Tokyo)．，**29**(12)，1320(1976)

【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。

旭化成ファーマ株式会社　医薬情報部くすり相談窓口
**〒100-0006　東京都千代田区有楽町一丁目１番２号
☎0120-114-936（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）

製造販売元
旭化成ファーマ株式会社
**東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

＊2018年８月改訂（第２版）
2016年８月作成

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

ブレディニン®OD錠25
ブレディニン®OD錠50
Bredinin® OD Tablets

（ミゾリビンOD錠）

	25mg	50mg
承認番号	22800AMX00540000	22800AMX00541000
薬価収載	2016年12月	
販売開始	2017年１月	

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
使用期限：外箱に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 白血球数3,000/mm³以下の患者［骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現するおそれがある。］
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「使用上の注意 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】

販売名	ブレディニンOD錠25	ブレディニンOD錠50
成分・含量（１錠中）	日局　ミゾリビン 25mg	日局　ミゾリビン 50mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料	
剤形	白色素錠	白色素錠（片面割線入り）
外形		
大きさ	直径 7.5mm、厚み 2.25mm	直径 9.0mm、厚み 3.35mm
重量	125mg	250mg
識別コード	322	323

【効能・効果】

1. 腎移植における拒否反応の抑制
2. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。）
3. ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）
4. 関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも１剤により十分な効果の得られない場合に限る。）

【用法・用量】

1. 腎移植における拒否反応の抑制
   通常、体重１kg当り下記量を１日量として、１日１～３回に分けて経口投与する。
   　初期量としてミゾリビン２～３mg相当量
   　維持量としてミゾリビン１～３mg相当量
   しかし、本剤の耐薬量およ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。
2. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）およびループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）
   通常、成人１回ミゾリビンとして50mgを１日３回経口投与する。
   ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。
   なお、本剤の使用以前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合には、その維持用量に本剤を上乗せして用いる。
   症状により副腎皮質ホルモン剤の用量は適宜減量する。
3. 関節リウマチ
   通常、成人１回ミゾリビンとして50mgを１日３回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
   ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者では排泄が遅延し、**骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**腎機能（血清クレアチニン値等）及び年齢、体重等を考慮**し、低用量から投与を開始するなど用量に留意して、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること［患者のクレアチニンクリアランスと本剤の消失速度との関係、またクレアチニンクリアランスを血清クレアチニン値、年齢及び体重より換算する計算式例は「薬物動態　3. 排泄」の項参照］。

【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）

⑴骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現するおそれがある。］

⑵細菌・ウイルス・真菌等の感染症を合併している患者
ウイルス性肝炎においては、肝炎を増悪させることがある［骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。］

⑶出血性素因のある患者［骨髄機能抑制により、出血傾向が発現するおそれがある。］

⑷腎障害のある患者［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］

2. 重要な基本的注意

⑴**骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）**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。

⑵**感染症・出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。患者の状態を十分に観察し、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。

⑶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。

⑷プリン合成阻害作用に基づく尿酸生成増加のため尿酸値の

上昇があらわれることがある。ブレディニン錠（以下、普通錠）を用いたネフローゼ症候群に対する臨床試験において、尿酸値の上昇が231例中21例（9.1％）に認められ、10mg/dL以上11例、最高値13.1mg/dLであった。

⑸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。

⑹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。

⑺原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群に投与する場合には、次の事項に留意すること。

1)副腎皮質ホルモン剤のみでは十分な治療効果が認められない患者、又は副作用、合併症等により副腎皮質ホルモン剤の減量が必要な患者に限り使用すること。
特に副腎皮質ホルモン剤の１日投与量がプレドニゾロン換算で20mg以上である患者には、副腎皮質ホルモン剤の減量を目的とする場合に限る。

2)頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。

3)投与開始後６カ月を目標として、尿蛋白、腎機能等を定期的に測定し経過をみながら以降の投与継続の可否を検討する。１日尿蛋白量、クレアチニンクリアランス、血清総蛋白、その他臨床諸症状の経過を総合的に判定し、改善効果を認め投与を継続する場合には、以後も定期的に尿蛋白、腎機能等を測定しながら投与すること。また、病態の急速な進展がみられる場合には、中止又は他の治療法を考慮するなどの適切な処置を行うこと。
なお、従来より投与している治療薬剤は継続して併用することが望ましい。

⑻ループス腎炎に投与する場合には次の条件をいずれも満足する患者に限ること。

1)臨床的に全身性エリテマトーデス（SLE）と診断され、アメリカリウマチ協会の1982年改訂SLE分類基準[1]の４項目以上を満たした患者

2)ループス腎炎の存在が以下の項目のうち、少なくとも１項目を持つことで確認された患者（SLE以外の原因による腎障害は除く）
a. ４週以上の持続性蛋白尿
b. ネフローゼ症候群
c. 腎機能低下（クレアチニンクリアランス（Ccr）70mL/分以下又は血清クレアチニン値1.5mg/dL以上）

3)副腎皮質ホルモン剤のみでは十分な効果が認められない患者、又は副作用、合併症等により副腎皮質ホルモン剤の減量が必要な患者

⑼関節リウマチに投与する場合には、次の事項に留意すること。

1)活動性の関節リウマチに対してのみ投与を考慮すること。

2)過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤で十分な効果が認められず、また金剤（注射用、経口用）、D-ペニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット二ナトリウム等の抗リウマチ薬を使用して、十分な効果が認められなかった患者、又は投与中止を必要とする副作用が発現した患者に限り使用すること。

3)本剤は遅効性であり、通常、効果発現まで２～４カ月間の継続投与が必要である。ただし、６カ月間継続投与しても効果があらわれない場合には、投与を中止すること。
なお、従来より投与している非ステロイド性抗炎症剤は継続して併用することが望ましい。

⑽本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

3. 相互作用

⑴**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	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、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。	免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、感染の可能性が増加する。

⑵**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
不活化ワクチン インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用により、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

4. 副作用

普通錠の承認時までの調査及び市販後の使用成績調査等における総症例5,621例中、792例（14.09％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。その主なものは、腹痛、食欲不振等の消化器系障害253例（4.50％）、白血球減少等の血液系障害127例（2.26％）、発疹等の過敏症125例（2.22％）等であった。（再審査終了時）

⑴**重大な副作用**

1)**骨髄機能抑制**（2.19％）　汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘマトクリット値の低下等があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な血液障害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)**感染症**（1.32％）　肺炎、髄膜炎、敗血症、帯状疱疹等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。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、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。

3)**間質性肺炎**（頻度不明）　発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部Ｘ線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

4)**急性腎不全**（0.04％）　急性腎不全があらわれることがある。腎障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）で尿酸値の上昇を伴ってあらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血液透析等の適切な処置を行うこと。

5)**肝機能障害、黄疸**（1.74％）　AST（GOT）、ALT（GPT）、ALPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、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。

6)**消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔**（0.39％）　消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔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)**重篤な皮膚障害**（頻度不明）　皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎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。

8)**膵炎**（頻度不明）　膵炎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。

9)**高血糖、糖尿病**（0.11％）　高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化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。

⑵**その他の副作用**

分類＼頻度	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
腎　臓	腎機能異常（蛋白尿、血尿、BUN、クレアチニンの上昇等）		
肝　臓	肝機能異常（AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、LAP、ビリルビンの上昇等）		
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、便秘、口内炎、舌炎	腹部膨満感、軟便、舌苔	
過敏症[注)]	発疹、そう痒感、発熱		
代謝異常	尿酸値の上昇、ALP上昇		痛風
皮　膚	脱毛		
精神神経系	めまい、頭痛、味覚異常、しびれ	眠気、耳鳴、四肢異常知覚	
その他	全身倦怠感、浮腫、口渇	ガンマグロブリン低下、動悸、悪寒、ほてり、月経異常、胸痛	眼球充血

注）発現した場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、排泄が遅延するおそれがあるので、腎機能（血清クレアチニン値等）及び年齢、体重を考慮し適宜減量すること［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態　3. 排泄」の項参照］。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴催奇形性を疑う症例報告があり[2]、また、動物実験（ラット[3]、ウサギ[4]）で催奇形作用が報告されているので、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。

⑵授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿中ビリルビン試験で偽陽性を示すことがある。

9. 適用上の注意

⑴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）

⑵服用時

1）本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶすことにより崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

2）本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

10. その他の注意

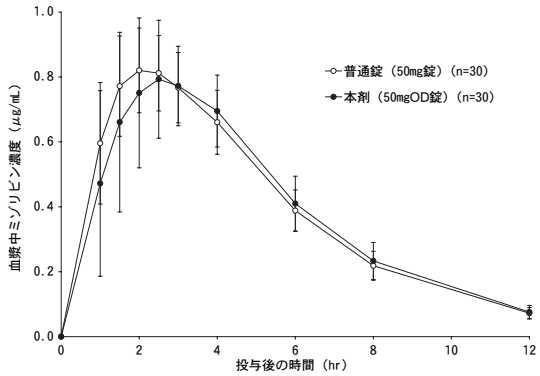
免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある[5~8]。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

本剤（50mgOD錠）1錠と標準製剤（普通錠50mg錠）1錠を、クロスオーバー法により、健康成人男性（水なしで服用30名、水と共に服用30名）に絶食下で単回経口投与して血漿中ミゾリビン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUClastおよびCmax）について、90％信頼区間法により統計解析を行った結果、各パラメータの90％信頼区間は、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[9]。

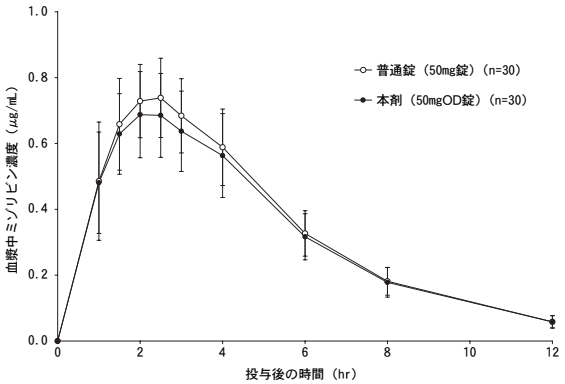
本剤（50mgOD錠）を水なしで単回経口投与した結果



投与製剤	Tmax（時間）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（時間）	AUClast（μg･hr/mL）	AUCinf（μg･hr/mL）
OD錠（水なしで服用）	2.4±0.8	0.849±0.131	2.46±0.18	4.750±0.676	5.023±0.727
普通錠（水と共に服用）	2.2±0.4	0.840±0.131	2.46±0.17	4.792±0.730	5.051±0.787

（平均値±標準偏差、n=30）

本剤（50mgOD錠）を水と共に単回経口投与した結果



投与製剤	Tmax（時間）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（時間）	AUClast（μg･hr/mL）	AUCinf（μg･hr/mL）
OD錠（水と共に服用）	2.1±0.5	0.712±0.128	2.45±0.21	3.969±0.708	4.180±0.776
普通錠（水と共に服用）	2.2±0.3	0.755±0.122	2.40±0.22	4.138±0.700	4.344±0.769

（平均値±標準偏差、n=30）

また、本剤（25mgOD錠）は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号）に基づき、本剤（50mgOD錠）を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた[9]。

2. 吸収

⑴腎機能を良好に維持している腎移植患者に普通錠（25mg錠）を4錠（100mg）経口投与したとき、下記のデータが得られている[10]。

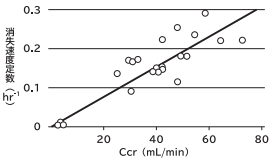
Tmax	Cmax	$T_{1/2}$
2時間	2.38μg/mL	2.2時間

⑵関節リウマチ患者に普通錠（50mg錠）を1錠（50mg）又は2錠（100mg）[注1)]経口投与した結果、血中濃度に用量依存性が認められた。また、1日3錠（150mg）又は6錠（300mg）[注1)] 4週間連続投与での蓄積性は認められなかった[11]。

3. 排泄

⑴腎機能を良好に維持している腎移植患者に普通錠（25mg錠）を４錠（100mg）経口投与した結果、６時間までの尿中排泄率は約80％であった。また、腎機能障害患者では、排泄が遅延した（投与量の減量等を考慮する必要がある）。また、無尿状態の慢性腎不全患者２例に普通錠（25mg錠）を８錠（200mg）[注2)]経口投与し、投与２時間後より５時間の血液透析を行った結果、血中濃度は下降した[10)]。

⑵腎移植患者（19名）及び腎不全患者（３名）におけるミゾリビンの血中からの消失速度定数とクレアチニンクリアランス（Ccr）は高度に相関した[12)]。



回帰式：y＝0.0036x＋0.0052
r（相関係数）＝0.854

この関係から求めたCcrと半減期（$T_{1/2}$）との関係を示す。

Ccr(mL/min)	$T_{1/2}$(hr)☆
80	2.36
60	3.13
40	4.64
20	8.98

☆は推計値

なお、クレアチニンクリアランスを血清クレアチニン値、年齢及び体重より換算する計算式の一例[13)]を示す。

クレアチニンクリアランス＝体重×（1－m×年齢）÷血清クレアチニン値

l＝1.80（女），2.305（男）；m＝0.0070（女），0.0104（男）

⑶関節リウマチ患者に普通錠（50mg錠）を１錠（50mg）又は２錠（100mg）[注1)]経口投与した結果、24時間までの尿中排泄率は約30～80％であった[11)]。

（参考）

1. 分布

ラットに単回経口投与した結果、腎及び胃に最も高い組織内濃度を認めた。また、肝、膀胱、小腸、脾及び胸腺にも血中より高い組織内濃度を認めたが、脳への移行はほとんど認められなかった[14)]。21日間連続投与において組織蓄積傾向は認められなかった[15)]。妊娠ラットに経口投与した結果、子宮、卵巣、胎盤及び少量ながら胎児への移行が認められた[14)]。また、分娩後のラットにおいて乳汁移行が認められた[16)]。

2. 代謝

ラットに経口投与し、血漿及び尿を同位体逆希釈分析法により測定した結果、代謝物は認められなかった[14)]。

注1）本剤の関節リウマチに対する承認用量は、「成人１回ミゾリビンとして50mgを１日３回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

注2）本剤の腎移植における拒否反応の抑制に対する承認用量は、「１日量として、初期量としてミゾリビン２～３mg/kg相当量、維持量として１～３mg/kg相当量を１～３回に分けて経口投与する。」である。

【臨 床 成 績】

普通錠の成績を以下に示す。

1. 腎移植における拒否反応の抑制

一般臨床試験における臨床成績の概要は、次のとおりである[17)]。

⑴一年生存率及び一年生着率

移植当初より普通錠を用いて免疫抑制療法が行われた症例	
一年生存率	91.9％（68/74）
一年生着率	79.7％（59/74）

⑵白血球減少又は肝障害の認められた症例の免疫抑制剤を減量又は中止し普通錠を投与した結果、継続して免疫抑制療法が実施でき、白血球減少の症例のうち75.7％（28/37）、肝障害の症例のうち54.5％（48/88）が良好に回復した。

2. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群

⑴プラセボを対照として普通錠150mg/日を24週投与した二重盲検比較試験[18)]

	ブレディニン群	プラセボ群
全般改善度 改善以上	33.8％（27/80）	14.1％（11/78）

⑵普通錠150mg/日及び75mg/日を24週投与した二重盲検比較試験[19)]

	150mg/日投与群	75mg/日投与群
全般改善度 改善以上	45.5％(10/22)	24.0％（6/25）

⑶原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群患者のうち、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者において検討され腎機能の悪化防止、尿蛋白量の改善効果等が認められた[18～20)]。

3. ループス腎炎

⑴プラセボを対照として普通錠150mg/日を24週投与した単盲検比較試験[21)]

	ブレディニン群	プラセボ群
全般改善度 改善以上	26.1％（6/23）	4.3％（1/23）

⑵単盲検比較試験[21)]及び一般臨床試験[20,22～25)]

普通錠を150mg/日投与した症例	
全般改善度　改善以上	25.4％（15/59）

⑶ループス腎炎患者のうち、びまん性増殖性糸球体腎炎（DPGN）、１日尿蛋白3.5g以上、血清クレアチニン値1.2mg/dL以上及び低補体を示す患者において比較的高い改善率が得られている[20～25)]。

4. 関節リウマチ

⑴第Ⅲ相試験として二種の二重盲検比較試験が実施され、普通錠の有用性が認められた[26,27)]。

1）プラセボを対照として普通錠300mg/日[注)]を16週投与した二重盲検比較試験[26)]

	ブレディニン群	プラセボ群
全般改善度 改善以上	27.0％（24/89）	12.4％（11/89）

2）関節リウマチ患者のうち、既治療薬として金製剤、D-ペニシラミン等の抗リウマチ薬が使用され、その有用性が認められず中止されていた患者においても改善効果が認められた[26)]。

⑵市販後の使用成績調査（４年間）

	全体	150mg/日投与群	300mg/日[注)]投与群
全般改善度 改善以上	32.4％ (861/2,658)	32.9％ (471/1,430)	38.7％ (48/124)

⑶市販後の特別調査（用量比較試験）

	全般改善度　改善以上	
	150mg/日投与群	300mg/日[注)]投与群
24週投与試験[28)]	21.1％（41/194）	25.5％（39/153）
長期投与試験[29)]（平均59.8週）	34.4％（21/61）	55.3％（21/38）

注）「薬物動態」の項 注1）参照。

【薬 効 薬 理】

1. 免疫抑制作用

⑴各種の哺乳動物由来培養細胞を用いた*in vitro*の実験において、リンパ系細胞の増殖を抑制する[30]。

⑵イヌ[31]及びヒト[32]末梢血のリンパ球を用いた*in vitro*の実験において、各種マイトージェンによる幼若化反応を抑制する。

⑶ウサギをヒツジ赤血球で免疫した実験において、一次応答及び二次応答による抗体産生を抑制する[31]。

⑷イヌ腎移植[33,34]において、移植片の生着延長が認められる。

⑸腎炎の病態モデルであるウサギ馬杉腎炎において生存日数の延長、尿蛋白出現日の遅延が認められ[35]、ラット馬杉腎炎においては尿蛋白量増加の抑制が[36]、また、マウスBSA腎炎において尿蛋白量増加の抑制、血清抗BSA抗体価の上昇抑制[37]、更にこれらの試験では腎組織障害の軽減が認められる。

⑹ループス腎炎（SLE）の病態モデルであるNew Zealand Black/White F_1マウスにおいて、延命効果[38,39]、抗DNA抗体価の上昇抑制[39]、腎組織障害の進行遅延[39]等が認められる。

⑺関節リウマチの病態モデルであるアジュバント関節炎ラットにおいて後肢の腫脹増加及び骨破壊の抑制が認められ[40,41]、また、コラーゲン関節炎ラットにおいても関節炎発症率及び腫脹増加の抑制、更に抗コラーゲン抗体価の減少が認められる[40]。

2. 作用機序

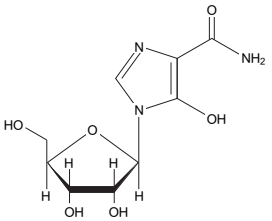
プリン合成系のイノシン酸からグアニル酸に至る経路を拮抗阻害することにより核酸合成を抑制する[42]が、高分子核酸中には取り込まれない[43]（*in vitro*）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミゾリビン（Mizoribine）

化学名：5-Hydroxy-1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide

構造式：



分子式：$C_9H_{13}N_3O_6$

分子量：259.22

性　状：本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. アルミピロー開封後は湿気を避けて保存し、PTP包装から取り出した錠剤はなるべく速やかに使用すること。本剤は吸湿性が強いので、湿気により硬度低下や変色することがある。変色したものは使用しないこと。
2. 自動分包機には適さない。

【包　　装】

ブレディニンOD錠25：100錠（PTP10錠×10）

ブレディニンOD錠50：100錠（PTP10錠×10）

【主 要 文 献】

1) Tan EM. et al.：Arthritis Rheum.，**25**(11)，1271(1982)

2) 高橋　公太他：周産期医学，**17**(9)，1389(1987)

3) 久保田宏史他：応用薬理，**26**(3)，377(1983)

4) 佐々木真敬他：応用薬理，**26**(3)，409(1983)

5) Penn I. et al.：Transplant Proc.，**20**(3 Suppl. 3)，885(1988)

6) 東間　紘　：腎と透析，**23**(6)，1049(1987)

7) Penn I.：Cancer，**34**(4)，1474(1974)

8) Louie S. et al.：Semin Hematol，**15**(2)，117(1978)

9) 関野　久邦他：新薬と臨牀，**65**(11)，1481(2016)

10) 草場　亮輔他：移植，**17**(Suppl.)，585(1982)

11) 蕨　　治言他：リウマチ科，**5**(3)，287(1991)

12) 高田　寛治他：移植，**17**(Suppl.)，595(1982)

13) Konishi K. et al.：Jpn J Neph.，**26**(9)，1195(1984)

14) 村瀬　潤一他：応用薬理，**15**(5)，829(1978)

15) 社内資料：薬物動態＜組織蓄積傾向＞

16) 社内資料：薬物動態＜乳汁移行性＞

17) 稲生　綱政　：移植，**17**(Suppl.)，547(1982)

18) 越川　昭三他：腎と透析，**34**(4)，631(1993)

19) 越川　昭三他：腎と透析，**33**(1)，133(1992)

20) 越川　昭三他：腎と透析，**23**(5)，971(1987)

21) 本間　光夫他：臨床医薬，**5**(4)，795(1989)

22) 柴崎　敏昭他：基礎と臨床，**22**(16)，5821(1988)

23) 石川ひとみ他：リウマチ科，**1**(2)，250(1989)

24) 石川　敏子他：腎と透析，**27**(1)，137(1989)

25) 近藤　啓文他：臨床免疫，**21**(4)，643(1989)

26) 塩川　優一他：医学のあゆみ，**156**(12)，811(1991)

27) 塩川　優一他：炎症，**11**(4)，375(1991)

28) 柏崎　禎夫他：炎症，**16**(4)，269(1996)

29) 近藤　啓文他：炎症，**18**(1)，61(1998)

30) Sakaguchi K. et al.：Cancer Res.，**35**(7)，1643(1975)

31) 鎌田　貢壽　：移植，**17**(1)，46(1982)

32) 加村ひろみ他：移植，**17**(Suppl.)，579(1982)

33) 佐川　史郎他：腎と透析，**9**(4)，441(1980)

34) 横田　和彦　：日本外科学会雑誌，**83**(8)，769(1982)

35) Kobayashi Y. et al.：Virchows Arch.［Cell Pathol.］，**43**(2)，103(1983)

36) Okamoto K. et al.：Jpn J Pharmacol.，**33**(3)，541(1983)

37) 陳　　香美他：日本腎臓学会誌，**29**(4)，375(1987)

38) 大久保充人他：日本腎臓学会誌，**28**(1)，51(1986)

39) Kamata K. et al.：Clin Immunol Immunopathol.，**33**(1)，31(1984)

40) 辻野　正俊他：炎症，**10**(1)，63(1990)

41) 石川　浩明他：炎症，**11**(5)，507(1991)

42) Kusumi T. et al.：Cell Biochem Funct，**7**(3)，201(1988)

43) Sakaguchi K. et al.：J Antibiot (Tokyo).，**29**(12)，1320(1976)

【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。

旭化成ファーマ株式会社　医薬情報部くすり相談窓口

＊〒100-0006　東京都千代田区有楽町一丁目１番２号

☎0120-114-936（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）

製造販売元
旭化成ファーマ株式会社
＊東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

ルプキネスカプセル 7.9 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

大塚製薬株式会社

※ 新薬承認情報提供時に記載

目次

目次 2
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 「効能又は効果」,「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定根拠 10
1.8.2.1 「効能又は効果」（案）とその設定根拠 10
1.8.2.1.1 「効能又は効果」（案） 10
1.8.2.1.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠 10
1.8.2.2 「用法及び用量」（案）とその設定根拠 13
1.8.2.2.1 「用法及び用量」（案） 13
1.8.2.2.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠 13
1.8.2.3 「使用上の注意」（案）とその設定根拠 15

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

2023 年 9 月作成

貯　　法：室温保存
有効期間：36 箇月

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
販売開始	

免疫抑制剤／カルシニューリンインヒビター

ボクロスポリンカプセル

ルプキネス®カプセル 7.9 mg

Lupkynis® Capsules 7.9 mg

1. 警告

1.1 本剤の投与により，重篤な感染症により致死的な経過をたどることがあるので，緊急時に十分に措置できる医療施設で，本剤についての十分な知識をもつ医師のもとで使用すること。［8.1，11.1.1 参照］

1.2 本剤の投与はループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（イトラコナゾール，ボリコナゾール，ポサコナゾール，リトナビル含有製剤，アタザナビル硫酸塩，ダルナビル エタノール付加物，ホスアンプレナビルカルシウム水和物，コビシスタット含有製剤，クラリスロマイシン含有製剤，セリチニブ，エンシトレルビル フマル酸）を投与中の患者［10.1 参照］

2.3 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	有効成分	添加剤
ルプキネス カプセル 7.9 mg	1 カプセル中 ボクロスポリン 7.9 mg	内容物：無水エタノール，コハク酸 *d*-α-トコフェロールポリエチレングリコール，ポリソルベート 40，中鎖脂肪酸トリグリセリド カプセル本体：ゼラチン，D-ソルビトール・ソルビタン液，グリセリン，黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄，酸化チタン，大豆レシチン

3.2 製剤の性状

販売名	色	剤形	形状	内容物	径 (mm)	重さ (g)
ルプキネス カプセル 7.9mg	淡黄赤色～黄赤色	軟カプセル		無色～黄色の澄明な液又は半固体	約 12.5 (長径) 約 6.3 (短径)	約 0.4

4. 効能又は効果

ループス腎炎

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤投与により腎機能が悪化するおそれがあることから，eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 以下の患者では，投与の必要性を慎重に判断し，eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では可能な限り投与を避けること。eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 以下の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［7.2，7.5，8.2，9.2.1，9.2.2 参照］

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の臨床試験の投与対象，有効性及び安全性を十分に理解した上で，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投与すること。［17.1.1 参照］

6. 用法及び用量

通常，成人にはボクロスポリンとして 1 回 23.7 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与開始時は，原則として，副腎皮質ステロイド剤及びミコフェノール酸 モフェチルを併用すること。［17.1.1 参照］

7.2 重度の腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73m^2 未満）への投与は可能な限り避け，やむを得ず投与する場合は，1 回 15.8 mg を 1 日 2 回投与すること。［5.1，8.2，9.2.1，11.1.2，16.6.1 参照］

7.3 軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B）では，1 回 15.8 mg を 1 日 2 回投与すること。［9.3.2，16.6.2 参照］

7.4 中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合，1 日量を 23.7 mg（朝 15.8 mg，夜 7.9 mg）とすること。［10.2，16.7.3 参照］

7.5 腎機能が悪化した場合，以下を目安に，本剤を減量又は中止すること。［5.1，8.2，9.2.1，9.2.2，11.1.2，16.6.1 参照］

- eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満で，投与開始時から 20%超低下した場合，1 回 7.9 mg（1 日量として 15.8 mg）を減量すること。減量後は，2 週間以内に eGFR

値を確認し，20%超の低下が持続する場合は，さらに1回7.9 mg（1日量として15.8 mg）を減量すること。
- eGFRが60 mL/min/1.73 m^{2}未満で，投与開始時から30%超低下した場合，本剤の投与を中止すること。

7.6 血圧が上昇し，降圧剤等による適切な治療を行っても十分にコントロールできない場合は，本剤の投与を中止すること。［8.3参照］

7.7 投与開始後6箇月以内に治療の効果を確認し，投与継続の要否を検討すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 日和見感染を含む感染症が発現又は悪化することがあるので，十分注意すること。［1.1，11.1.1参照］

8.2 重篤な腎障害があらわれることがあるため，投与開始前，投与開始後1箇月間は隔週，以降も定期的に腎機能検査を行うこと。［5.1，7.2，7.5，9.2.1，9.2.2，11.1.2参照］

8.3 血圧が上昇することがあるため，定期的に血圧を確認し，血圧が上昇した場合は降圧剤等による適切な治療を行うこと。［7.6参照］

8.4 痙攣発作，振戦，可逆性後白質脳症症候群（PRES）等の神経症状があらわれるおそれがあるため，本剤投与中は定期的に患者の状態を観察し，症状が認められた場合には本剤を減量又は中止すること。

8.5 本剤を含むカルシニューリン阻害薬による，重篤な高カリウム血症が報告されているため，本剤投与中は血清カリウム濃度を定期的に測定すること。［10.2参照］

8.6 カルシニューリン阻害薬による，高血糖が報告されているため，本剤投与中は定期的に血糖値等を確認すること。

8.7 過度の免疫抑制により，リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現するおそれがあるので，十分注意すること。［15.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1QT延長のおそれ又はその既往歴のある患者

低カリウム血症等のQT延長のリスク因子を有する患者においてQT延長が起こるおそれがある。［10.2参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者

可能な限り投与を避けること。血中濃度が上昇するおそれがあるため，やむを得ず投与する場合には，用量を減量するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること。重度の腎機能障害のあるループス腎炎患者を対象とした臨床試験は実施していない。［5.1，7.2，7.5，8.2，11.1.2，16.6.1参照］

9.2.2 中等度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m^{2}以上45 mL/min/1.73 m^{2}以下）のある患者

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。中等度の腎機能障害のあるループス腎炎患者を対象とした臨床試験は実施していない。［5.1，7.5，8.2，11.1.2，16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類C）

可能な限り投与を避けること。血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A及びB）

用量を減量すること。血中濃度が上昇するおそれがある。［7.3，16.6.2参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験では，妊娠ラットに経口投与した場合，体表面積換算で臨床用量[注)]の約5倍（4 mg/kg/日）で胎児体重の低値及び胎児の骨化遅延が認められた。また，妊娠ウサギに経口投与した場合，体表面積換算で臨床用量[注)]の約2倍（1.6 mg/kg/日）で胎児体重の低値が，約8.2倍（6.5 mg/kg/日）で胎児の胸骨未骨化等が認められた[1)]。

注）本剤7.9 mgを60 kgの患者に1回23.7 mgを1日2回経口投与したときの投与量（0.79 mg/kg/日）

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が報告されている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は，主としてCYP3A4により代謝される。また，P糖蛋白の基質であるとともに，P糖蛋白，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及びOATP1B3への阻害作用を有する。［16.4，16.7.6参照］

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
強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ボリコナゾール（ブイフェンド） ポサコナゾール（ノクサフィル） リトナビル含有製剤（ノービア，パキロビッド，カレトラ） アタザナビル硫酸塩（レイアタッ	代謝酵素の阻害により，本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し，本剤の血中濃度を上昇させる。

ツ） ダルナビル エタノール付加物（プリジスタ，プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ） コビシスタット含有製剤（ゲンボイヤ，プレジコビックス，シムツーザ） クラリスロマイシン含有製剤（クラリシッド，クラリス，ボノサップ，ラベキュア） セリチニブ（ジカディア） エンシトレルビルフマル酸（ゾコーバ） ［2.2，16.7.1 参照］		
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 ［2.3 参照］	類薬による免疫抑制下で，生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール，ジルチアゼム，シメチジン，ベラパミル 等 ［7.4，16.7.3 参照］	代謝酵素の阻害により，本剤の作用が増強するおそれがあるので，本剤を減量すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し，本剤の血中濃度を上昇させる。
グレープフルーツ含有食品 ［7.4，16.7.3 参照］	代謝酵素の阻害により，本剤の作用が増強するおそれがあるので，本剤を減量すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し，本剤の血中濃度を上昇させる。
中程度以上の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン，エファビレンツ等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セントジョーンズワート）含有食品 ［16.7.2 参照］	代謝酵素の誘導により，本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し，本剤の血中濃度を低下させる。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン等 ［16.7.5 参照］	本剤により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中濃度が上昇し，副作用の発現頻度が増加するおそれがある。	本剤は OATP1B1/3 を阻害し HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。
ジゴキシン ［16.7.4 参照］	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがあるので，ジゴキシンを減量するなど慎重に投与すること。	本剤は P 糖蛋白を阻害し，ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン，トリアムテレン等	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので，血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強される。
抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等 ジゴキシン β-遮断剤 ヘパリン ［8.5 参照］		
腎毒性のある薬剤 アムホテリシン B，アミノ糖系抗生物質，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン 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ことがある。	免疫抑制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。
PUVA 療法を含む紫外線療法 ［15.1.1 参照］	PUVA 療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため，やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA 療法により皮膚癌が発生したとの報告があり，本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
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 抗リウマチ薬(DMARD) メトトレキサート等 ［15.1.1 参照］	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 ヒドロキシクロロキン アジスロマイシン シプロフロキサシン等 ［9.1.1 参照］	QT 延長を起こすおそれがある。	これらの薬剤では単独投与でも QT 延長がみられている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（10.1%）

肺炎（4.1%），胃腸炎（1.5%），尿路感染（1.1%）を

含む感染症があらわれ，致死的な経過をたどることがある。［1.1，8.1 参照］

11.1.2 急性腎障害（3.4%）

［7.2，7.5，8.2，9.2.1，9.2.2，16.6.1 参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
感染症	上気道感染 (24.0%)	インフルエンザ，帯状疱疹
血液	貧血	
代謝		高カリウム血症，食欲減退
精神神経系	頭痛	痙攣発作，振戦
循環器	高血圧 (20.6%)	
呼吸器	咳嗽	
消化器	下痢，腹痛	悪心，歯肉増殖，消化不良
皮膚		脱毛症，多毛症
腎および尿路	糸球体濾過率減少	

海外第 II 相及び国際共同第 III 相試験に基づく。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与の報告は限られているが，過量投与により，振戦，頻脈が現れたとの報告がある。

13.2 処置

特異的な解毒剤はない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 服用直前に PTP シートからカプセルを取り出すよう指導すること。［20.参照］

14.1.3 本剤はカプセルを開けたり，つぶしたり，分割せずそのまま水で服用するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた患者では，悪性腫瘍（特にリンパ腫，皮膚がん等）の発生率が高いとする報告がある[3]。［8.7，10.2 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にボクロスポリン 23.7 mg を絶食時及び食後に単回経口投与した時の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 16-1 及び表 16-1 に示す[4]。

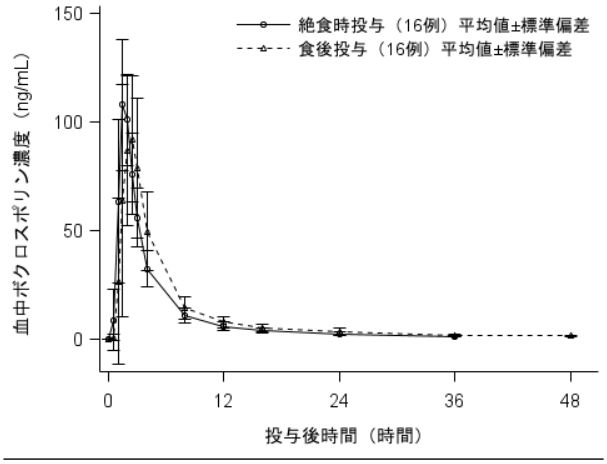


図 16-1　健康成人におけるボクロスポリン単回経口投与時の血中濃度推移

表 16-1　ボクロスポリン単回経口投与時の薬物動態パラメータ

食事条件	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
絶食時	16	1.50 (1.00~2.50)	115±19.9	455±110[a]	13.1±4.6[a]
食後	16	2.00 (1.50~4.00)	110±33.4	522±179	14.2±6.8

平均値 ± 標準偏差，t_{max} のみ中央値（最小値～最大値）

a: 15 例

16.1.2 反復投与

健康成人にボクロスポリン 0.25 mg/kg 注）（平均体重を基に換算すると 17.1 mg），0.5 mg/kg 注）（平均体重を基に換算すると 35.2 mg），1.0 mg/kg 注）（平均体重を基に換算すると 70.6 mg）又は 1.5 mg/kg 注）（平均体重を基に換算すると 95.9 mg）を 1 日目の朝に空腹時単回経口投与後，3 日目から 12 日目までの 10 日間 1 日 2 回（朝夜，約 12 時間ごと）空腹時反復経口投与した後 13 日目の朝に空腹時単回経口投与した時，ボクロスポリンの血中濃度は 6 日間投与後に定常状態に達した。薬物動態パラメータを表 16-2 に示す[5]。

表 16-2　ボクロスポリン反復経口投与時（13 日目）の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h}[b] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
17.1 mg (0.25 mg/kg)	8	1.57 (1.08~2.13)	70.3±19.6	372±104	27.1±4.27
35.2 mg (0.5 mg/kg)	8	1.56 (1.08~4.07)	160±56.7	921±399	29.6±4.58[a]
70.6 mg (1.0 mg/kg)	8	2.12 (1.57~2.55)	416±46.7	2,510±317	29.9±4.00
95.9 mg (1.5 mg/kg)	8	2.00 (1.50~3.00)	619±82.5	4,390±945	30.6±3.81[a]

平均値 ± 標準偏差，t_{max} のみ中央値（最小値～最大値）

投与量(mg)は平均体重値を基に算出された実際の投与量

a: 7 例

b: 13 日目朝の空腹時経口投与後 24 時間の AUC

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にボクロスポリン 23.7 mg を単回経口投与した時，絶食時投与に比べ食後（高脂肪食）投与では C_{max} 及び AUC はそれぞれ 0.91 倍及び 1.14 倍であった [4]。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は，96.97%であった [6]（*in vitro*，平衡透析法）。

16.4 代謝

ボクロスポリンは主として CYP3A4 で代謝される [7]（*in vitro*）。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人に ^{14}C 標識ボクロスポリン 70 mg 注) を単回経口投与した時，糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の 92.7%及び 2.1%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中への排泄率はそれぞれ 5%及び 0.25%であった [8]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる被験者（クレアチニンクリアランス 60 mL/min～89 mL/min 及びクレアチニンクリアランス 30 mL/min～59 mL/min）にボクロスポリン 0.4 mg/kg 注) を単回又は 1 日 2 回反復経口投与した時の C_{max} 及び AUC は正常な腎機能を有する被験者と同程度であった。クレアチニンクリアランス <30 mL/min の被験者にボクロスポリン 0.4 mg/kg を単回経口投与した時，ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC は正常な腎機能を有する被験者と比較してそれぞれ 1.46 倍及び 1.74 倍であった [9]（外国人データ）。［7.2，7.5，9.2.1，9.2.2，11.1.2 参照］

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能の程度の異なる被験者（Child-Pugh 分類 A 又は B）にボクロスポリン 0.4 mg/kg 注) を単回経口投与した時，正常な肝機能を有する被験者と比較してボクロスポリンの C_{max} はいずれも 1.45 倍，AUC はそれぞれ 1.67 倍及び 1.96 倍であった [10]（外国人データ）。［7.3，9.3.2 参照］

16.6.3 性別

ループス腎炎患者においてボクロスポリンの薬物動態に性別による臨床的に意味のある影響は認められなかった [11]（外国人データを含む母集団解析）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人において，強い CYP3A4 阻害作用を有する経口ケトコナゾール 400 mg とボクロスポリン 0.4 mg/kg 注) 1 日 2 回投与の併用により，ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 6.45 倍及び 18.55 倍であった [12]（外国人データ）。［10.1 参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人において，強い CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシン 600 mg とボクロスポリン 0.4 mg/kg 注) 単回投与の併用により，ボクロスポリンの AUC は単独投与時と比較して 1/8 であった [13]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 ベラパミル

健康成人において，強い P 糖蛋白阻害作用及び中程度の CYP3A4 阻害作用を有するベラパミル 80 mg とボクロスポリン 0.4 mg/kg 注) 1 日 2 回投与の併用により，ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 2.08 倍及び 2.71 倍であった [14]（外国人データ）。［7.4，10.2 参照］

16.7.4 ジゴキシン

健康成人において，P 糖蛋白基質であるジゴキシン 0.25 mg（初回投与のみ 0.5 mg）とボクロスポリン 0.4 mg/kg 注) 1 日 2 回投与の併用により，ジゴキシンの C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 1.51 倍及び 1.25 倍であった [15]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.5 シンバスタチン

健康成人において，シンバスタチン 40 mg とボクロスポリン 23.7 mg 1 日 2 回の併用投与により，活性代謝物であり OATP1B1/3 基質であるシンバスタチン酸の C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 3.10 倍及び 1.84 倍であった。また，単独投与時と比較して乳癌耐性蛋白（BCRP）基質であるシンバスタチンの C_{max} は 1.60 倍であったが，AUC は 0.94 倍であり同程度であった [16]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.6 その他

- 全身性エリテマトーデス患者において，ミコフェノール酸モフェチル(MMF)1 g とボクロスポリン 23.7 mg 1 日 2 回の併用投与は，ミコフェノール酸(MPA)血中濃度に臨床的に有意な影響を及ぼさなかった [17]（外国人データ）。
- 健康成人において，ボクロスポリン 0.4 mg/kg 注) 1 日 2 回と CYP3A4 基質であるミダゾラム 7.5 mg の併用投与は，ミダゾラムの C_{max} 及び AUC に顕著な影響を与えず，それぞれ単独投与時と比較して約 0.89 倍及び 1.02 倍であった [18]（外国人データ）。
- ボクロスポリンは P 糖蛋白の基質であることが示されている [19]。また，ボクロスポリンは P 糖蛋白，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示した [20]（*in vitro*）。［10.参照］

注）本剤の承認された用法及び用量は，通常 1 回 23.7 mg を 1 日 2 回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験

eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 超の活動性ループス腎炎患者［ISN/RPS 分類 Class III，IV（単独又は Class V との複合）で UPCR が 1.5 mg/mg 以上，又は Class V で UPCR が 2.0 mg/mg 以上］357 例（日本人患者 13 例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において，ミコフェノール酸 モフェチル及びステロイドの併用下で，本剤 23.7 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 52 週間経口投与した。主要評価項目である 52 週時点の腎奏功率注 1) は，本剤群 40.8%，プラセボ群 22.5%であり，プラセボ

群と比較して統計学的に有意に高かった（p＜0.001）（表 17-1）[21]。

表 17-1　52 週時点の腎奏功率

	プラセボ群（178 例）	本剤群（179 例）	プラセボ群とのオッズ比［95%信頼区間］p 値
52 週時点の腎奏功率	22.5%	40.8%	2.65［1.64, 4.27］p＜0.001

オッズ比，95%信頼区間及び p 値は，投与群，ベースラインの UPCR，組織学的分類（Class V，その他），ベースライン時のミコフェノール酸 モフェチル使用の有無及び地域を説明変数としたロジスティック回帰分析により算出。ただし，ベースラインの UPCR が欠測していた本剤群 1 例が解析から除外

副作用発現頻度は，本剤群で 178 例中 80 例（44.9%）であった。主な副作用は糸球体濾過率減少 32 例（18.0%），高血圧 13 例（7.3%），帯状疱疹 7 例（3.9%），頭痛 6 例（3.4%）及び腎機能障害 6 例（3.4%）であった。［5.2，7.1 参照］

17.1.2 国際共同長期投与試験

国際共同第 III 相試験で 52 週間（12 箇月）投与を完了したループス腎炎患者 216 例（日本人患者 6 例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検長期投与試験において，ミコフェノール酸 モフェチル及びステロイドの併用下で，本剤 23.7 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 24 箇月間，計 36 箇月間経口投与した時，投与開始 12 箇月以降 6 箇月ごとの腎奏功率[注 1)]の推移は表 17-2 のとおりであった[22]。

表 17-2 腎奏功率の推移

	プラセボ群（100 例）	本剤群（116 例）	プラセボ群とのオッズ比［95%信頼区間］
12 箇月時点の腎奏功率	34.0%	52.6%	2.30 [1.30, 4.05]
18 箇月時点の腎奏功率	46.0%	63.8%	2.19 [1.25, 3.83]
24 箇月時点の腎奏功率	43.0%	56.0%	1.81 [1.04, 3.16]
30 箇月時点の腎奏功率	42.0%	59.5%	2.24 [1.28, 3.92]
36 箇月時点の腎奏功率	39.0%	50.9%	1.74 [1.00, 3.03]

オッズ比及び 95%信頼区間は，投与群，ベースラインの UPCR，組織学的分類（Class V，その他），ベースライン時のミコフェノール酸 モフェチル使用の有無及び地域を説明変数としたロジスティック回帰分析により算出

副作用発現頻度は，本剤群で 116 例中 28 例（24.1%）であった。主な副作用は，糸球体濾過率減少 8 例（6.9%）であった。

注 1）①～⑤全てを満たすことを基に判定委員会で判定。① UPCR が 0.5 mg/mg 以下である，② eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上である，又は eGFR のベースラインから 20%を超える低下が確認されない，③ループス腎炎治療のため，救済薬投与を受けていない，④腎奏効評価前 8 週間に投与されたプレドニゾン量が 3 日間以上連続又は合計 7 日間以上で 10 mg を超えない，⑤52 週時点で試験を中止していない。

17.3 その他

17.3.1 QT 間隔に対する影響（ISA05-03 試験）

外国人健康成人を対象に，本剤 0.5，1.5，3.0，4.5 mg/kg[注 2)]を単回経口投与したときの QTc 間隔の変化量のプラセボとの差の最大値（95%片側信頼区間の上限値）は、それぞれ 6.4（11.6）ms、14.9（20.1）ms，25.7（30.9）ms 及び 34.6（39.8）ms であり，いずれの用量においても QTc 間隔の延長が認められた。また，モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときに QTc 間隔の延長が認められた[23]。

17.3.2 QT 間隔に対する影響（ISA03-11 試験）

外国人健康成人を対象に，本剤 0.3，0.5，1.5 mg/kg[注 2)]を 6 日間反復経口投与したときの QTc 間隔の変化量のプラセボとの差の最大値（95%片側信頼区間の上限値）は、それぞれ 0.8（4.7）ms，2.4（6.2）ms 及び 2.8（6.9）ms であり，いずれの用量においても QTc 間隔が延長する傾向は認められなかった。一方，モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときに QTc 間隔の延長が認められた[23]。

注 2）　本剤の承認された用法及び用量は，通常 1 回 23.7 mg を 1 日 2 回である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボクロスポリンは，T 細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し，カルシニューリンに結合することでカルシニューリンを阻害する。これによりリンパ球増殖，T 細胞サイトカイン産生，及び T 細胞活性化表面抗原の発現が抑制され，免疫抑制作用を示す。

18.2 カルシニューリン阻害作用

ボクロスポリンはカルシニューリン活性の阻害作用を示した[24](*in vitro*)。

18.3 リンパ球増殖抑制作用

ボクロスポリンは，リンパ球増殖抑制作用を示した[25](*in vitro*)。

18.4 心移植モデルにおける免疫抑制作用

ボクロスポリンは，心移植モデルラットにおいて異種移植した心臓の移植片生着期間の延長効果を示した[26]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボクロスポリン［voclosporin (JAN)］

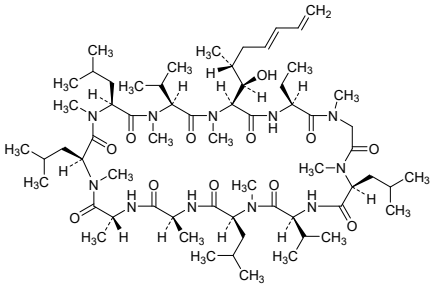
化学名：Cyclo{[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-hydroxy-4-methyl-2-(methylamino)nona-6,8-dienoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*- methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl}

分子式：$C_{63}H_{111}N_{11}O_{12}$

分子量：1,214.62

性　状：白色～オフホワイトの粉末又は塊を含む粉末である。アセトニトリル，メタノール，エタノール(99.5)又はアセトンに溶けやすく，水又はヘプタンにほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数：log P= 6.23（1-オクタノール／水，低速攪拌法）

20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するため PTP 包装のまま保存すること。

［14.1.2 参照］

22. 包装

PTP：100 カプセル（10 カプセル×10）

23. 主要文献

1) 社内資料：毒性試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.6.6）
2) 社内資料：ヒト乳汁中移行に関する試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
3) Penn, I.：Drug Saf. 2000; 23(2): 101-113.
4) 社内資料：健康成人における食事の影響試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.1）
5) 社内資料：健康成人における薬物動態試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
6) 社内資料：In vitro 血漿蛋白結合率試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.6.4.4）
7) 社内資料：In vitro 代謝酵素同定試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.6.4.5）
8) 社内資料：^{14}C 標識ボクロスポリンを用いた薬物動態試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
9) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
10) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
11) 社内資料：ループス腎炎患者を対象とした母集団薬物動態解析（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.2.3）
12) 社内資料：経口ケトコナゾールとの相互作用（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
13) 社内資料：リファンピシン（反復）との相互作用（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
14) 社内資料：ベラパミルとの相互作用（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
15) 社内資料：ジゴキシンとの相互作用（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
16) 社内資料：シンバスタチンとの相互作用（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
17) 社内資料：ミコフェノール酸モフェチルとの相互作用（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
18) 社内資料：ミダゾラムとの相互作用（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.2）
19) 社内資料：In vitro トランスポーター基質性試験（2024 年◆月◆日承認，CTD 2.6.4.7）
20) 社内資料：In vitro トランスポーター阻害試験（2024 年◆月◆日承認，CTD 2.6.4.7）
21) 社内資料：ループス腎炎患者を対象とした第 III 相試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.4）
22) 社内資料：ループス腎炎患者を対象とした第 III 相長期試験（2024 年◆月◆日承認，CTD2.7.6.4）
23) 社内資料：健康成人における単回及び反復投与時の QTcF 評価（2024 年◆月◆日承認、CTD2.7.2.2）
24) 社内資料：In vitro ヒトカルシニューリン阻害アッセイ（2024 年◆月◆日承認，CTD2.6.2.2）
25) 社内資料：In vitro ヒトリンパ球増殖アッセイ（2024 年◆月◆日承認，CTD2.6.2.2）
26) 社内資料：ラット異所性心移植モデルにおける有効性（2024 年◆月◆日承認，CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Otsuka 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

1.8.2 「効能又は効果」，「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」（案）とその設定根拠

1.8.2.1.1 「効能又は効果」（案）

4．効能又は効果 ループス腎炎

1.8.2.1.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

「効能又は効果」（案）は，ループス腎炎患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検試験［試験番号/試験名（以下同様）：AUR-VCS-2016-01/AURORA 1 試験］から得られた結果に基づき設定した。

本試験では，すべての患者に基礎治療として MMF(2 g/day)及び副腎皮質ステロイド［1 日目及び 2 日目にメチルプレドニゾロン合計 1 g 以下を静脈内投与し，次いで経口副腎皮質ステロイドの開始用量 25 mg/day（体重 45 kg 未満の場合は 20 mg/day）を投与して，その後 16 週目までに 2.5 mg/day まで漸減］を投与した。主要評価項目は，末期腎不全やループス腎炎患者の死亡に関する予後因子であることが知られている尿蛋白の指標を含む，複合的評価項目である 52 週時点の腎奏功とした。また，AURORA 1 試験を完了した患者は，2 年間の継続試験(AUR-VCS-2016-02/AURORA 2)に移行することが可能であった。AURORA 1 試験の概略を表 1.8.2.1.2-1 に示す。

表 1.8.2.1.2-1 試験の概略

試験名（試験番号）	AURORA 1 (AUR-VCS-2016-01)
試験デザイン	プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間，多施設共同，国際共同，2 群間比較試験
用法・用量	ボクロスポリン 23.7 mg（7.9 mg × 3 カプセル）を 1 日 2 回経口投与 対応するプラセボ（3 カプセル）を 1 日 2 回経口投与
投与期間	52 週間
主な選択基準	• 18 歳以上 75 歳以下の患者 • 過去に米国リウマチ学会(ACR)の診断基準により全身性エリテマトーデス(SLE)と診断された患者 • 腎生検及び UPCR に基づく活動性腎炎のエビデンスを有する患者 • 高用量コルチコステロイド及び免疫抑制療法を必要とする患者 • 治験期間中，経口 MMF の服用に同意する患者
主要評価項目	52 週時点の腎奏功 [a]（臨床評価項目判定委員会の判定）
主な副次的評価項目	• UPCR が 0.5 mg/mg 以下になるまでの時間 • 24 週時点の腎奏効（主要評価項目の定義に基づく） • 24 週及び 52 週時点の UPCR のベースラインからの 50%の低下と定義される腎部分奏効 • UPCR がベースラインから 50%低下するまでの時間

a ①～⑤全てを満たすことを基に判定委員会で判定する。52 週の評価前に本治験を中止した被験者は非奏功者と定義する。
①UPCR が 0.5 mg/mg 以下である。
②eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上である，又は eGFR のベースラインから 20%を超える低下が確認されない。
③ループス腎炎治療のため，救済薬投与を受けていない。
④44 週～52 週時（腎奏効評価直前）に投与されたプレドニゾン量が 3 日間以上連続又は合計 7 日間以上で 10 mg を超えない。
⑤52 週時点で試験を中止していない。

主要評価項目の結果を表 1.8.2.1.2-2 に示す。主要評価項目は達成され，本剤による治療は，プラセボと比較して臨床的意義があり，統計的学に有意に高い腎奏功率をもたらした（本剤群 40.8%，プラセボ群 22.5%）。腎奏功のオッズは，プラセボ群よりも本剤群で 2.65 倍高く(OR 2.65; 95%CI: 1.64, 4.27; p < 0.001)，絶対リスクは 18.3%減少した。

表 1.8.2.1.2-2　　52 週時点の腎奏功率

	プラセボ群 ［178 例］	本剤群 ［179 例］	プラセボ群とのオッズ比 （95%信頼区間） p 値
52 週時点の腎奏功	22.5% ［40 例］[a]	40.8% ［73 例］[a]	2.65 (1.64, 4.27) p < 0.001

a　腎奏功を達成した被験者の数

主な副次的評価項目である UPCR が 0.5 mg/mg 以下になるまでの時間，24 週時点の腎奏効，24 週及び 52 週時点の UPCR のベースラインからの 50%の低下と定義される腎部分奏効，UPCR がベースラインから 50%低下するまでの時間については，いずれも本剤群が優れており統計的に有意な結果であった（表 1.8.2.1.2-3）。

表 1.8.2.1.2-3　　主な副次的評価項目

	プラセボ群 ［178 例］	本剤群 ［179 例］	プラセボ群とのオッズ比 （95%信頼区間） p 値
UPCR が 0.5 mg/mg 以下になるまでの時間（日）	372 (295, NC)[a] ［78 例］[b]	169 (141, 214)[a] ［116 例］[b]	2.03 (1.52, 2.71) p < 0.001
24 週時点の腎奏効(Adjudicated)	19.7% ［35 例］[b]	32.4% ［58 例］[b]	2.23 (1.34, 3.72) p = 0.002
24 週時点の腎部分奏効(Programmed)	50.0% ［89 例］[b]	71.5% ［128 例］[b]	2.58 (1.65, 4.04) p < 0.001
52 週時点の腎部分奏効(Programmed)	51.7% ［92 例］[b]	73.7% ［132 例］[b]	2.76 (1.75, 4.35) p < 0.001
UPCR がベースラインから 50%低下するまでの時間（日）	63 (57, 87)[a] ［135 例］[b]	29 (29, 32)[a] ［173 例］[b]	2.06 (1.63, 2.61) p < 0.001

NC = Not Calculated.

a　50th percentile (95% CI)

b　達成した被験者数

有害事象の発現割合は，本剤群で 91.0%（162/178 例），プラセボ群で 88.8%（158/178 例）と類似していた。最も有害事象の発現が多かった SOC は「感染症及び寄生虫症」であり，本剤群及びプラセボ群のそれぞれに 64.6%及び 56.7%で報告されたが，大半の重症度は軽度又は中等度であった。本剤群で最も多く認められた有害事象は，糸球体濾過率減少であった（本剤群 24.2%及びプラセボ群 8.4%）が，eGFR の 30%を超える減少が確認された被験者の割合は低く，両群で同程度（本剤群 10.1%及びプラセボ群 10.2%）であり，治験実施計画書のガイダンスに従った用量変更により効果的に管理された。重篤な有害事象は本剤群の 20.8%（37/178 例）及びプラセボ群の 21.3%（38/178 例）に発現し，発現割合は同程度であった。安全性において許容できない懸

念は特定されず，本剤の良好な忍容性が確認された。

以上の結果から，本剤の「効能又は効果」（案）を「ループス腎炎」と設定した。

1.8.2.2　「用法及び用量」（案）とその設定根拠

1.8.2.2.1　「用法及び用量」（案）

6. 用法及び用量
通常，成人にはボクロスポリンとして 1 回 23.7 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

1.8.2.2.2　「用法及び用量」（案）の設定根拠

「用法及び用量」（案）の設定に至った経緯の詳細は，「2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析」に記載した。

1.8.2.2.2.1　用法及び用量に関連する注意

本剤は，1 回 23.7 mg を 1 日 2 回経口投与することが，安全性及び有効性の面から適切と考えられる。しかし，特定の患者集団又は健康成人においては，その他の患者集団又は健康成人と比較して曝露量の増加する事が臨床試験より明らかとなっている。このことから，安全性及び有効性の観点より AURORA 1 試験で用いた 1 回 23.7 mg の 1 日 2 回経口投与よりも低用量で投与すべき患者集団について検討した。

(1)　重度の腎機能障害患者（eGFR が 30mL/min/1.73 m^2 未満）

腎機能障害患者を対象とした試験(ISA07-08)で，本剤の単回投与後の C_{max} 及び AUC_{0-48} は，重度の腎機能障害患者において，腎機能が正常な被験者と比較して，それぞれ 1.5 倍及び 1.7 倍に増加した。したがって，重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73m^2 未満）を有する患者には投与しないことが望ましいが，投与する場合の推奨用法・用量は 15.8 mg 1 日 2 回経口投与とする。なお，ISA07-08 試験にループス腎炎を合併する被験者は含まれなかった。

(2)　軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B）

肝機能障害患者を対象とした試験(ISA07-09)で，本剤の単回投与後の C_{max} 及び AUC_{0-48} は，軽度(Child-Pugh A)又は中等度(Child-Pugh B)の肝機能障害を有する患者において，肝機能が正常な被験者と比較して，それぞれ約 1.5 倍及び約 2 倍に増加した。したがって，軽度又は中等度の肝機能障害者に対する推奨用法・用量は 15.8 mg 1 日 2 回経口投与とする。なお，重度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 C）への影響は評価されていないため，投与しないことが望ましい。
なお，ISA07-09 試験にループス腎炎を合併する被験者は含まれなかった。

(3)　中等度の CYP3A4 阻害剤の併用患者

本剤は主に CYP3A4 によって代謝されるため，CYP3A4 阻害剤と併用することにより本剤の血中濃度が上昇することが知られている。中等度の CYP3A4 阻害剤であるベラパミルの影響を明らかにするために実施した臨床試験では，本剤の AUC_{0-12} が 2.7 倍に増加した。したがって，中等度の CYP3A4 阻害剤を服用している患者の推奨用量は，1 日量を朝 15.8 mg，夜 7.9 mg とする。なお，強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールの存在下では本剤の曝露量は 18.6 倍

となったため，本剤と強力な CYP3A4 阻害薬の併用は禁忌とする。

1.8.2.3　「使用上の注意」（案）とその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
1. 警告 1.1 本剤の投与により，重篤な感染症により致死的な経過をたどることがあるので，緊急時に十分に措置できる医療施設で，本剤についての十分な知識をもつ医師のもとで使用すること。［8.1，11.1.1 参照］ 1.2 本剤の投与はループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。	1.1 本剤の投与により，重篤な感染症が発現することが報告されている。致死的な経過をたどるおそれがあるため，安全性を考慮し，緊急時に十分に措置ができる医療施設にて，本剤の十分な知識と経験を有する医師のもとで本剤が使用されるよう設定した。 1.2 ループス腎炎は進行性かつ慢性の経過をとる腎障害であり，ループス腎炎そのものが腎障害であること及び本剤の投与により糸球体濾過率減少の副作用が高頻度で発現することを考慮すると，他の領域よりもより一層の腎機能障害への注意喚起が必要と考えられたため設定した。
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 強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（イトラコナゾール，ボリコナゾール，ポサコナゾール，リトナビル含有製剤，アタザナビル硫酸塩，ダルナビル エタノール付加物，ホスアンプレナビルカルシウム水和物，コビシスタット含有製剤，クラリスロマイシン含有製剤，セリチニブ，エンシトレルビル フマル酸）を投与中の患者［10.1 参照］ 2.3 生ワクチンを接種しないこと。［10.1 参照］	2.1 安全性に対する一般的配慮により設定した。 2.2 強い CYP3A4 阻害薬との併用は本剤の暴露量を著しく増加させるため，安全性確保の観点から設定した。 2.3 生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 本剤投与により腎機能が悪化するおそれがあることから，eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 以下の患者では，投与の必要性を慎重に判断し，eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では可能な限り投与を避けること。eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 以下の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［7.2，7.5，8.2，9.2.1，9.2.2 参照］	5.1 eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 以下の患者では有効性及び安全性が検証されていないこと及び eGFR が

使用上の注意（案）	設定の根拠
5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の臨床試験の投与対象，有効性及び安全性を十分に理解した上で，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投与すること。［17.1.1 参照］	30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では臨床試験の成績より本剤の血中濃度が上昇することが示されているため設定した。 5.2 本剤の投与が適切と判断される患者を特定するための一般的に留意すべき事項であることから設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤の投与開始時は，原則として，副腎皮質ステロイド剤及びミコフェノール酸 モフェチルを併用すること。［17.1.1 参照］ 7.2 重度の腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73m^2 未満）への投与は可能な限り避け，やむを得ず投与する場合は，1 回 15.8 mg を 1 日 2 回投与すること。［5.1，8.2，9.2.1，11.1.2，16.6.1 参照］ 7.3 軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B）では，1 回 15.8 mg を 1 日 2 回投与すること。［9.3.2，16.6.2 参照］ 7.4 中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合，1 日量を 23.7 mg（朝 15.8 mg，夜 7.9 mg）とすること。［10.2，16.7.3 参照］ 7.5 腎機能が悪化した場合，以下を目安に，本剤を減量又は中止すること。［5.1，8.2，9.2.1，9.2.2，11.1.2，16.6.1 参照］ • eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満で，投与開始時から 20%超低下した場合，1 回 7.9 mg（1 日量として 15.8 mg）を減量すること。減量後は，2 週間以内に eGFR 値を確認し，20%超の低下が持続する場合は，さらに 1 回 7.9 mg（1 日量として 15.8 mg）を減量すること。 • eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満で，投与開始時から 30%超低下した場合，本剤の投与を中止すること。 7.6 血圧が上昇し，降圧剤等による適切な治療を行っても十分にコントロールできない場合は，本剤の投与を中止すること。［8.3 参照］ 7.7 投与開始後 6 箇月以内に治療の効果を確認し，投与継続の要否を検討すること。	7.1 臨床試験において有効性が検証された条件に基づいて設定した。 7.2 ～ 7.4 1.8.2.2.2.1 (1)～(3)参照。 7.5 本剤投与開始後に eGFR 低下の副作用が発現することがあるが，減量又は中断により管理可能であることが臨床試験の結果より示されていることから臨床試験の基準に基づき設定した。 7.6 本剤投与開始後に血圧が上昇することがあるため，安全性確保の観点から設定した。 7.7ACR の 2012 年ガイドラインにおいて，投与開始 24 週後に薬剤の効果判定を行う旨が記載されていることを参考に設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 日和見感染を含む感染症が発現又は悪化することがあるので，十分注意すること。［1.1，11.1.1 参照］ 8.2 重篤な腎障害があらわれることがあるため，投与開始前，投与開始後 1 箇月間は隔週，以降も定期的に腎機能検査を行うこと。［5.1，7.2，7.5，9.2.1，9.2.2，11.1.2 参照］	8.1, 8.7 本剤を含む免疫抑制薬は，感染症や悪性腫瘍のリスクを高めることがあるため設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
8.3 血圧が上昇することがあるため，定期的に血圧を確認し，血圧が上昇した場合は降圧剤等による適切な治療を行うこと。［7.6 参照］ 8.4 痙攣発作，振戦，可逆性後白質脳症症候群（PRES）等の神経症状があらわれるおそれがあるため，本剤投与中は定期的に患者の状態を観察し，症状が認められた場合には本剤を減量又は中止すること。 8.5 本剤を含むカルシニューリン阻害薬による，重篤な高カリウム血症が報告されているため，本剤投与中は血清カリウム濃度を定期的に測定すること。［10.2 参照］ 8.6 カルシニューリン阻害薬による，高血糖が報告されているため，本剤投与中は定期的に血糖値等を確認すること。 8.7 過度の免疫抑制により，リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現するおそれがあるので，十分注意すること。［15.1.1 参照］	8.2 本剤の投与により糸球体濾過率減少の副作用が高頻度で発現すること及びループス腎炎は進行性かつ慢性の経過をとる腎障害であり，ループス腎炎そのものが腎障害であることを考慮すると，腎機能障害への注意喚起が必要と考えられたため設定した。 8.3 本剤投与開始後に血圧が上昇することがあるため，安全性確保の観点から設定した。 8.4 本剤を含む免疫抑制薬を投与されている患者では神経毒性が発現するリスクがあり，臨床試験で痙攣発作や振戦の副作用が認められていることから設定した。8.5 本剤を含むカルシニューリン阻害薬を投与されている患者は高カリウム血症の発現するリスクが高いことから設定した。 8.6 カルシニューリン阻害薬を投与されている患者は高血糖の発現するリスクが高いことから設定した。
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** **9.1.1QT 延長のおそれ又はその既往歴のある患者** 低カリウム血症等の QT 延長のリスク因子を有する患者において QT 延長が起こるおそれがある。［10.2 参照］ **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73m^2 未満）のある患者** 可能な限り投与を避けること。血中濃度が上昇するおそれがあるため，やむを得ず投与する場合には，用量を減量するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること。重度の腎機能障害のあるループス腎炎患者を対象とした臨床試験は実施していない。［5.1，7.2，7.5，8.2，11.1.2，16.6.1 参照］ **9.2.2 中等度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 45 mL/min/1.73**	9.1.1 QT 延長のおそれ又はその既往歴のある患者においては QT 延長が起こるおそれがあるため設定した。 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者においては本剤の血中濃度が上昇することが臨床試験の成績より示されてい

使用上の注意（案）	設定の根拠
m^2 以下）のある患者 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。中等度の腎機能障害のあるループス腎炎患者を対象とした臨床試験は実施していない。［5.1，7.5，8.2，11.1.2，16.6.1 参照］ **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）** 可能な限り投与を避けること。血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）** 用量を減量すること。血中濃度が上昇するおそれがある。［7.3，16.6.2 参照］ **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験では，妊娠ラットに経口投与した場合，体表面積換算で臨床用量注）の約 5 倍（4 mg/kg/日）で胎児体重の低値及び胎児の骨化遅延が認められた。また，妊娠ウサギに経口投与した場合，体表面積換算で臨床用量注）の約 2 倍（1.6 mg/kg/日）で胎児体重の低値が，約 8.2 倍（6.5 mg/kg/日）で胎児の胸骨未骨化等が認められた。 注）本剤 7.9 mg を 60 kg の患者に 1 回 23.7 mg を 1 日 2 回経口投与したときの投与量（0.79 mg/kg/日） **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が報告されている。 **9.7 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。	るため設定した。 9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者では有効性及び安全性が検証されていないことから設定した。 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者においては本剤の血中濃度が上昇する恐れがあるため設定した。 9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者においては本剤の血中濃度が上昇することが臨床試験の成績より示されているため設定した。 9.5, 9.6 平成 31 年 1 月 17 日付事務連絡「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について」に基づき，妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず，安全性は確立していないこと，また，動物実験において胚・胎児発生への影響が，臨床試験において乳汁への移行が報告されていることから設定した。 9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。 9.8 高齢者への投与に際し，一般的注意事項として設定した。。
10．相互作用 本剤は，主として CYP3A4 により代謝される。また，P 糖蛋白の基質であるとともに，P 糖蛋白，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び	10 本剤を含むカルシニューリン阻害薬で

使用上の注意（案）	設定の根拠
OATP1B3 への阻害作用を有する。［16.4，16.7.6 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 強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ボリコナゾール（ブイフェンド） ポサコナゾール（ノクサフィル） リトナビル含有製剤（ノービア，パキロビッド，カレトラ） アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ） ダルナビル エタノール付加物（プリジスタ，プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ） コビシスタット含有製剤（ゲンボイヤ，プレジコビックス，シムツーザ） クラリスロマイシン含有製剤（クラリシッド，クラリス，ボノサップ，ラベキュア） セリチニブ（ジカディア） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） ［2.2，16.7.1 参照］ / 代謝酵素の阻害により，本剤の作用が増強するおそれがある。 / 本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し，本剤の血中濃度を上昇させる。 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 ［2.3 参照］ / 類薬による免疫抑制下で，生ワクチン接種により発症したとの報告がある。 / 免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。 **10.2 併用注意（併用に注意すること）** 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール，ジルチアゼム，シメチジン，ベラパミル 等 ［7.4，16.7.3 参照］ / 代謝酵素の阻害により，本剤の作用が増強するおそれがあるので，本剤を減量すること。 / 本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し，本剤の血中濃度を上昇させる。 グレープフルーツ含有食品 ［7.4，16.7.3 参照］ / 代謝酵素の阻害により，本剤の作用が増強するおそれがあるので，本剤を減量すること。 / 本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し，本剤の血中濃度を上昇させる。	は，重篤で治療が必要な高カリウム血症が報告されていること，本剤の臨床試験において糸球体濾過率減少の副作用が高い頻度で報告されていること，本剤の投与により免疫機能が抑制されることで新たに生じる懸念があることから設定した。 また，本剤は，主として CYP3A4 により代謝されること，P 糖蛋白，OATP1B1 及び OATP1B3 への阻害作用を有することから，臨床試験の結果に基づき設定した。

使用上の注意（案）			設定の根拠
中程度以上の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン，エファビレンツ等 セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort，セントジョーンズワート）含有食品 ［16.7.2 参照］	代謝酵素の誘導により，本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し，本剤の血中濃度を低下させる。	
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン等 ［16.7.5 参照］	本剤により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中濃度が上昇し，副作用の発現頻度が増加するおそれがある。	本剤は OATP1B1/3 を阻害し HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ジゴキシン ［16.7.4 参照］	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがあるので，ジゴキシンを減量するなど慎重に投与すること。	本剤は P 糖蛋白を阻害し，ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。	
カリウム製剤 カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン，トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等 ジゴキシン β-遮断剤 ヘパリン ［8.5 参照］	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので，血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強される。	
腎毒性のある薬剤 アムホテリシン B，アミノ糖系抗生物質，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	腎毒性が相互に増強される。	
不活化ワクチン 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ことがある。	免疫抑制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。	
PUVA 療法を含む紫外線療法 ［15.1.1 参照］	PUVA 療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため，やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA 療法により皮膚癌が発生したとの報告があり，本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>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
抗リウマチ薬(DMARD)
メトトレキサート等
［15.1.1 参照］</td><td>過度の免疫抑制が起こることがある。</td><td>ともに免疫抑制作用を有する。</td></tr>
<tr><td>QT 延長を起こすことが知られている薬剤
ヒドロキシクロロキン
アジスロマイシン
シプロフロキサシン等
［9.1.1 参照］</td><td>QT 延長を起こすおそれがある。</td><td>これらの薬剤では単独投与でも QT 延長がみられている。</td></tr>
</table>
</td><td>また，本剤の臨床試験において QT 延長を起こすことが知られている薬剤を併用する患者で QT 延長がみられたことから設定した。</td></tr>
<tr><td>
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 重篤な感染症（10.1%）
肺炎（4.1%），胃腸炎（1.5%），尿路感染（1.1%）を含む感染症があらわれ，致死的な経過をたどることがある。［1.1，8.1 参照］
11.1.2 急性腎障害（3.4%）
［7.2，7.5，8.2，9.2.1，9.2.2，16.6.1 参照］

11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td>上気道感染 (24.0%)</td><td>インフルエンザ，帯状疱疹</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td>高カリウム血症，食欲減退</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>痙攣発作，振戦</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>高血圧 (20.6%)</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢，腹痛</td><td>悪心，歯肉増殖，消化不良</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>脱毛症，多毛症</td></tr>
<tr><td>腎および尿路</td><td>糸球体濾過率減少</td><td></td></tr>
</table>
海外第 II 相及び国際共同第 III 相試験に基づく
</td><td>11.1 他の免疫抑制剤で報告があり，本剤でも 2 つのプラセボ対照臨床試験（AURA-LV 及び AURORA 1）において報告されていることから，設定した。MedDRA PT（基本語）から分かりやすい用語へ読替えた。その内容を「重大な副作用用語読替え表」に示した。
11.2 2 つのプラセボ対照臨床試験（AURA-LV 及び AURORA 1）において，1 年間の投与期間（中央値）に推奨用量の本剤投与を受けたループス腎炎患者に認められた事象を集計した。MedDRA PT（基本語）から分かりやすい用語へ読替え，類似事象を統合した。読替え及び統合内容を「その他の副作用 用語読替え表」に示した。</td></tr>
<tr><td>
13. 過量投与
13.1 症状
本剤の過量投与の報告は限られているが，過量投与により，振戦，頻脈が現れたとの報告がある。
13.2 処置
特異的な解毒剤はない。
</td><td>13.1 偶発的過量投与が 1 件報告されており，振戦及び頻脈が発現したことから設定した。
13.2 特異的な解毒剤</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定の根拠
	は確認されていないことから記載した。
14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。 14.1.2 服用直前に PTP シートからカプセルを取り出すよう指導すること。［20.参照］ 14.1.3 本剤はカプセルを開けたり，つぶしたり，分割せずそのまま水で服用するよう指導すること。	14.1 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた患者では，悪性腫瘍（特にリンパ腫，皮膚がん等）の発生率が高いとする報告がある。［8.7，10.2 参照］	15.1 本剤を含む免疫抑制剤を使用する際に一般的に留意すべき事項であることから，設定した。

重大な副作用 用語読替え表

読替え・統合後の副作用用語	読替え前の PT（基本語）
急性腎障害	急性腎障害，腎機能障害

その他の副作用 用語読替え表

分類	読替え・統合後の副作用用語*	読替え前の PT（基本語）
感染症	上気道感染	上気道感染，ウイルス性上気道感染，細菌性上気道感染
循環器	高血圧	高血圧，血圧上昇，拡張期血圧上昇，拡張期高血圧
消化器	腹痛	腹痛，上腹部痛，腹痛不快感
	歯肉増殖	歯肉炎，歯肉出血，歯肉肥厚，歯肉腫脹
皮膚	多毛症	多毛症，男性型多毛症
腎および尿路	糸球体濾過率減少	糸球体濾過率減少，腎機能障害，血中クレアチニン増加

* 統合による合算した頻度を「その他の副作用」に反映した。