

イグラチモド錠25mg「ケミファ」

Iguratimod Tablets 25mg “Chemiphar”

イグラチモド錠

貯法：室温保存
使用期限：外装に表示（3年）
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30400AMX00314000
※ 薬価収載	2022年12月
※ 販売開始	2022年12月

●警告

海外の臨床試験において、1日125mgを投与した症例で致命的な転帰に至った汎血球減少症が認められている。本剤は緊急時に十分な措置が可能な医療施設において、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

●禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔動物実験（ラット）で、催奇形性、早期胎児死亡率の増加及び胎児の動脈管収縮が認められている。（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）〕
- 重篤な肝障害のある患者
〔副作用として肝機能障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕
- 消化性潰瘍のある患者
〔副作用として消化性潰瘍があらわれることがあるので、消化性潰瘍を更に悪化させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ワルファリンを投与中の患者
〔「3. 相互作用」の項参照〕

●組成・性状

販売名	イグラチモド錠25mg「ケミファ」		
有効成分 (1錠中)	イグラチモド 25.0mg		
添加物	カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール6000		
製剤の性状	白色のフィルムコーティング錠		
サイズ	直径 (mm)	7.6	
	厚さ (mm)	4.1	
	重量 (mg)	190.6	
外形	表	裏	側面
	識別コード		
イグラチモド 25 ケミファ			

●効能又は効果

関節リウマチ

●用法及び用量

通常、成人にはイグラチモドとして、1回25mgを1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回25mgを1日2回（朝食後、夕食後）に増量する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1日50mgから開始した場合、1日25mgの場合と比較して、AST（GOT）、ALT（GPT）増加の発現率が高かったため、投与開始から4週間は1日25mgを投与すること。
- 1日50mgを超えて投与しないこと（「8. 過量投与」の項参照）。
- 本剤の効果は、通常、投与開始後16週までに発現するので、16週までは継続投与し、効果を確認することが望ましい。
- 本剤並びに疾患の特性を考慮して、治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

●使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)授乳婦
〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (2)肝障害又はその既往歴のある患者
〔肝障害を更に悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (3)消化性潰瘍の既往歴のある患者
〔消化性潰瘍を再発させるおそれがある。〕
- (4)低体重の患者
〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- (5)貧血、白血球減少症、血小板減少症を伴う患者、骨髄機能低下患者
〔血液障害を更に悪化させるおそれがある。〕
- (6)腎障害のある患者
〔副作用の発現が増加するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与前には必ず肝機能の検査を実施すること。また、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、投与開始後最初の2ヵ月は2週に1回、以降は1ヵ月に1回など定期的に肝機能検査を行うこと（「4. 副作用」の項参照）。
なお、肝機能については、臨床試験において、AST（GOT）、ALT（GPT）増加の発現率が高かったことから、異常が認められた場合には、投与継続の可否を検討するとともに、特に目安として100 IU以上に増加した場合は投与を中止すること。
- (2)本剤投与前には必ず血液、腎機能等の検査を実施すること。また、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、投与開始後最初の2ヵ月は2週に1回、以降は1ヵ月に1回など定期的に血液、腎機能等の検査を行うこと。
異常が認められた場合は、投与継続の可否を検討するとともに、適切な処置を行うこと。なお、赤血球減少、白血球減少、血小板減少等の血液障害が認められた場合は、必要に応じ本剤の投与を中止又は休業し、適切な処置を行うこと。
- (3)間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤投与中は発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状に注意し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線等やKL-6、CRP等の臨床検査値を確認し、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ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。

- (4)本剤単独投与の臨床試験では、低体重（40kg未満）の患者で副作用の発現率が高かったことから、低体重の患者に本剤を投与する場合には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するなど適切な処置を行うこと。なお、メトトレキサートとの併用試験では、低体重の患者での使用経験はなく、安全性は検討されていない。
- (5)8mg/週を超える用量のメトトレキサートとの併用時や、メトトレキサート以外の抗リウマチ剤との併用時の有効性及び安全性は確立していないため、これらの場合には特に注意すること。

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン（ワーファリン等）	本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強され、重篤な出血をきたした症例が報告されている。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。	機序不明

(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
非ステロイド性消炎鎮痛剤	胃腸障害の発現率の増加が認められているので、特に消化性潰瘍があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「4. 副作用」の項参照）。	両剤ともにプロスタグランジン生合成阻害作用を有する。
シメチジン	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増加するおそれがある。異常が認められた場合には本剤を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。	本剤の代謝が抑制される。
フェノバルビタール	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用（頻度不明）

- 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）の増加等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少：汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 消化性潰瘍：シクロオキシゲナーゼ阻害作用によると考えられる消化性潰瘍があらわれることがあるので、下血等の消化器症状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。
- 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 感染症：敗血症、膿胸等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
肝臓	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、ALP増加、 γ -GTP増加、総胆汁酸増加、血中ビリルビン増加、尿中ウロビリノーゲン増加
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加、リンパ球減少、白血球増加、白血球減少、赤血球減少、貧血、血小板減少、血小板増加、好塩基球増加、好中球増加、好中球減少、単球増加、単球減少、リンパ球形態異常
消化器	腹痛、口内炎、便潜血陽性、悪心、腹部不快感、下痢、消化性潰瘍、胃炎、消化不良、嘔吐、食欲減退、口唇炎、便秘、腹部膨満、舌炎、食道炎、心窩部不快感、胃腸炎、胃腸障害、歯周炎
腎臓	NAG増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中尿素増加、血中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中蛋白陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿円柱、尿沈渣陽性、血中クレアチニン増加、腎盂腎炎、頻尿
過敏症 ^注	発疹、痒痒症、湿疹、蕁麻疹、紅斑、光線過敏性反応
代謝異常	血中鉄減少、BNP増加、血中コリンエステラーゼ減少、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性、血中アルブミン減少、総鉄結合能減少、不飽和鉄結合能増加
精神神経系	めまい、頭痛、不眠症、傾眠、異常感
その他	血圧上昇、鼻咽頭炎、KL-6増加、発熱、脱毛、味覚異常、上気道の炎症、浮腫、帯状疱疹、倦怠感、耳鳴、咳嗽、月経障害、カンジダ症、気管支炎、爪囲炎、咽頭炎、皮膚乾燥、動悸、口腔咽頭痛、背部痛、筋痙縮、悪寒、膀胱炎、真菌症

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において、高齢者では非高齢者に比べ血漿中濃度がやや高く推移した。本剤単独投与の臨床試験においては、有効性及び副作用発現率に差はみられていないが、メトトレキサートとの併用試験においては、高齢者では非高齢者に比べ副作用発現率が高かった。高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいと推定されるので、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。
[ラット胚・胎児発生に関する試験で、催奇形性（心臓・大血管異常）、早期胎児死亡率の増加が、また、妊娠末期ラットの胎児動脈管に及ぼす影響を調べた試験で、胎児に動脈管収縮が認められている。]
- 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。
[動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている。]

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（使用経験がない）。

8. 過量投与

過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 臨床試験において、1日75mg投与群では1日50mg投与群に比べて臨床検査値異常の発現率が高かった。
- 国内及び海外の臨床試験において、1日100mg以上の用量で汎血球減少症がそれぞれ1例発現し、海外の症例については死亡している。

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

10. その他の注意

- (1) *In vitro*試験においてシクロオキシゲナーゼ-2の阻害作用が認められている。また、マウスの培養線維芽細胞及びラットの炎症性滲出液においてプロスタグランジンE₂の産生抑制が認められている。
- (2) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められている。
- (3) マウスを用いたがん原性試験において2年間経口投与したところ、70mg/kg以上で悪性リンパ腫の発生率の増加及び雄の700mg/kgで腎細胞腺腫が認められている。しかし、ラットではがん原性は認められず、また本剤及びその代謝物に遺伝毒性は認められていない。
- (4) モルモットを用いた光毒性試験において単回経口投与したところ、3.75mg/kg以上で光毒性が認められている。

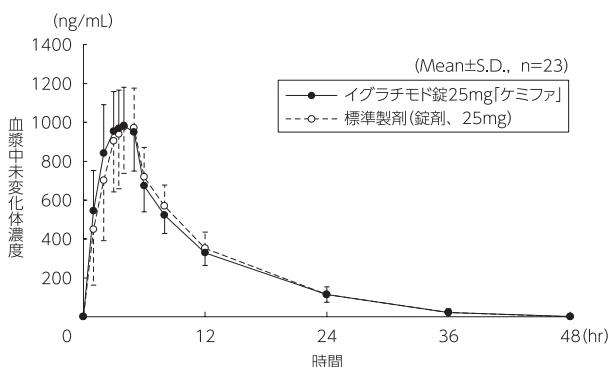
●薬物動態

生物学的同等性試験¹⁾

イグラチモ錠25mg「ケミファ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(イグラチモとして25mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、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。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
イグラチモ錠25mg「ケミファ」	11126.3 ±2012.9	1059.1 ±191.8	3.4±0.9	6.74 ±0.81
標準製剤(錠剤、25mg)	11256.3 ±2469.8	1046.2 ±217.0	3.8±0.9	6.52 ±0.71

(Mean±S.D., n=23)



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

●薬効薬理²⁾

イグラチモは転写因子NF-κBの活性化阻害を介して、B細胞の抗体産生と、TNF-αやIL-6などの炎症性サイトカイン産生を抑制する。

●有効成分に関する理化学的知見

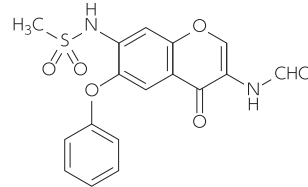
一般名：イグラチモド (Iguratomod)

化学名：*N*-[7-[(Methanesulfonyl)amino]-4-oxo-6-phenoxy-4*H*-1-benzopyran-3-yl]formamide

分子式：C₁₇H₁₄N₂O₆S

分子量：374.37

構造式：



物理化学的性状：

イグラチモドは白色の結晶性の粉末である。

本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、アセトン、ジクロロメタン又はアセトニトリルに溶けにくく、水、メタノール、エタノール(95)又は2-プロパノールにほとんど溶けない。

融点：238~242℃

●取扱い上の注意

安定性試験³⁾

PTP包装を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、イグラチモ錠25mg「ケミファ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

●包装

イグラチモ錠25mg「ケミファ」：100錠(10錠×10)

●主要文献

- 1) 日本ケミファ株式会社：生物学的同等性に関する資料(社内資料)
- 2) 田中千賀子、他編：NEW薬理学、改訂第7版、468、南江堂、東京、2017
- 3) 日本ケミファ株式会社：安定性に関する資料(社内資料)

●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。
日本ケミファ株式会社 安全管理部
〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
TEL 0120-47-9321 03-3863-1225
FAX 03-3861-9567