

(新聞発表用)

1	販 売 名	スー ज्याヌ配合錠
2	一 般 名	シタグリブチンリン酸塩水和物/イプラグリフロジン L-プロリン
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1錠中にシタグリブチンとして 50 mg 及びイプラグリフロジンとして 50 mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には1日1回1錠(シタグリブチン/イプラグリフロジンとして 50 mg/50 mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	2型糖尿病 ただし、シタグリブチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、ジペプチジルペプチターゼ-4 (DPP-4) 阻害剤であるシタグリブチンリン酸塩水和物とナトリウム・グルコース共輸送担体 2 (SGLT2) 阻害剤であるイプラグリフロジン L-プロリンを有効成分とする配合剤である。

2018年3月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
873969

選択的 DPP-4阻害剤／選択的 SGLT2阻害剤配合剤

◎2型糖尿病治療剤◎

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋
により使用することスージャヌ[®]配合錠SUJANU[®] Combination Tablets
シタグリブチンリン酸塩水和物／
イブラグリフロジン レプロリン配合錠

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	未定
国際誕生	2018年3月

貯法：室温保存
有効期間：30箇月

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

- これらの患者に対するシタグリブチンの最大投与量は25mg 1日1回であることから、本剤を投与しないこと。〔「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕
- (5) 中等度の腎機能障害のある患者ではイブラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	スージャヌ [®] 配合錠	
剤形・色調	円形、フィルムコーティング錠、淡黄赤色	
有効成分の名称	シタグリブチンリン酸塩水和物 イブラグリフロジン レプロリン	
含量	シタグリブチンとして50mg イブラグリフロジンとして50mg	
添加物	結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
重量	約350mg	
識別コード	JS 431	

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、シタグリブチンリン酸塩水和物及びイブラグリフロジン レプロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (2) 本剤は、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - 1) 既にシタグリブチン50mg 1日1回及びイブラグリフロジン50mg 1日1回を併用し状態が安定している場合
 - 2) シタグリブチン50mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合
 - 3) イブラグリフロジン50mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合
- (3) 本剤投与中において、本剤の投与がシタグリブチン及びイブラグリフロジンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。
- (4) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者ではイブラグリフロジンの効果が期待できず、また、

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠（シタグリブチン／イブラグリフロジンとして50mg/50mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 中等度の腎機能障害のある患者では、シタグリブチンの用量調節が必要であることから、以下の場合に本剤の使用を検討すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕
 - 1) シタグリブチン25mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での開始用量）及びイブラグリフロジン50mg 1日1回の併用により効果不十分な場合
 - 2) シタグリブチン50mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での最大投与量）の単剤治療により効果不十分な場合
 - 3) 既にシタグリブチン50mg 1日1回及びイブラグリフロジン50mg 1日1回を併用し状態が安定している場合
- (2) 重度の肝機能障害のある患者では、イブラグリフロジンの使用経験がなく安全性が確立していないため、シタグリブチン治療中の患者にイブラグリフロジンを併用する場合は、本剤を使用せず、イブラグリフロジンの低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」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）
 - (1) 中等度の腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕
 - (2) 重度の肝機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
 - (3) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニル尿素剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。〕（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）
 - (4) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、酔い、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
 - 5) 高齢者

- (5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔シタグリブチンにより腸閉塞を起こすおそれがある。〔「重大な副作用」の項参照〕〕
- (6) 尿路感染、性器感染のある患者〔イブラグリフロジンにより症状を悪化させるおそれがある。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕〕
- (7) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿薬併用患者等）〔イブラグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〔「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分にを行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となったりする場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) イブラグリフロジンにより血清クレアチニンの上昇又は推定糸球体濾過量（eGFR）の低下がみられることがあり、また、腎機能障害のある患者ではシタグリブチンの排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
- (7) シタグリブチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照〕
- (8) インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対するシタグリブチンとインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。
- (9) イブラグリフロジンにより尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔「慎重投

- 与〕及び「重大な副作用」の項参照〕
- (10) イブラグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕
- (11) イブラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
 - 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
 - 3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。
- (12) イブラグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (13) イブラグリフロジンによる体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- (14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
- (15) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- (16) シタグリブチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

シタグリブチン

シタグリブチンは主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。〔「薬物動態」の項参照〕

イブラグリフロジン

イブラグリフロジンは主として UGT2B7 によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。〔「薬物動態」の項参照〕

【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
糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α-グルコシダー	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。 特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）との併用時には、本剤の血糖

ゼ阻害剤 速効型インスリン 分泌促進薬 GLP-1受容体作動 薬等	加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕	降下作用が加わることにより、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤： β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤： アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
利尿作用を有する薬剤： ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等	左記薬剤とイブラグリフロジンの併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。
ジゴキシン	シタグリブチンとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明

4. 副作用

臨床試験 (治験)

国内臨床試験 (シタグリブチン50mg 及びイブラグリフロジン50mg を1日1回併用投与) において、220例中28例 (12.7%) に副作用が認められた。主なものは頻尿13例 (5.9%)、口渇6例 (2.7%)、便秘6例 (2.7%) であった。〔承認時〕

以下の副作用は、上記の試験又はシタグリブチン、イブラグリフロジンの各薬剤で認められているものである。

(1) 重大な副作用

- 1) 低血糖 (頻度不明)：他の糖尿病用薬 (特にインスリ

ン製剤、スルホニルウレア剤や速効型インスリン分泌促進薬) との併用で低血糖があらわれることがある。シタグリブチンとインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。したがって、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。また、シタグリブチン及びイブラグリフロジンにおいて、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕

- 2) アナフィラキシー反応 (頻度不明)：アナフィラキシー反応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。〔「禁忌」の項参照〕
- 3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎 (いずれも頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕
- 4) 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT) 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 急性腎不全 (頻度不明)：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 急性膵炎 (頻度不明)：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。シタグリブチンの海外の自発報告においては、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 7) 間質性肺炎 (頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) 腸閉塞 (頻度不明)：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕
- 9) 横紋筋融解症 (頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 血小板減少 (頻度不明)：血小板減少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。
- 11) 類天疱瘡 (頻度不明)：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) 腎盂腎炎、敗血症 (いずれも頻度不明)：腎盂腎炎が

あらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、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。[「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

- 13) 脱水（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照]
- 14) ケトアシドーシス（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）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。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
神経系障害			浮動性めまい、感覚鈍麻、糖尿病性ニューロパチー、体位性めまい、頭痛
血液及びリンパ系障害			貧血
眼障害			糖尿病網膜症、糖尿病網膜症の悪化、眼瞼浮腫
耳及び迷路障害			回転性めまい
心臓障害			上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸
呼吸器、胸部及び縦隔障害			上気道の炎症、上気道感染
感染症			膀胱炎、外陰部腫カンジダ症、鼻咽頭炎
胃腸障害		便秘	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患、口内炎、嘔吐
肝胆道系障害			肝機能異常
腎及び尿路障害	頻尿		多尿、尿管結石、腎結石症
生殖系及び乳房障害			陰部そう痒症
皮膚及び皮下組織障害			発疹 ^{注2)} 、湿疹 ^{注2)} 、冷汗、多汗症、蕁麻疹 ^{注2)} 、皮膚血管炎、血管浮腫、そう痒症 ^{注2)}
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、RS3PE症候群
全身障害及び投与局所様態		口渇	空腹、浮腫、倦怠感、体重減少、顔面浮腫、脱力感
血管障害			高血圧
臨床検査			心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加、血中ビリルビン増加、血中LDH増

		加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、尿中β ₂ ミクログロブリン増加、尿中β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中α ₁ ミクログロブリン増加
--	--	--

注1) いずれかの有効成分（シタグリプチンあるいはイブラグリフロジン）の自発報告あるいは海外又は国内臨床試験で認められている。

注2) イブラグリフロジンの投与初期に比較的多く発現していることから、本剤投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科医と相談して適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、腎機能が低下していることが多く、また脱水症状（口渇等）の認知が遅れるなどのおそれがあることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人にはイブラグリフロジンを含む本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。イブラグリフロジンの類薬の動物実験（ラット）でヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿管の拡張が報告されている。イブラグリフロジンの動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている¹⁾。なお、シタグリプチンの動物実験（ラット）で1,000mg/kg/日（シタグリプチンの臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）でシタグリプチンの乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験（ラット）でイブラグリフロジンの乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている^{1), 2)}。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

イブラグリフロジンの作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

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

(1) 雌雄ラットにシタグリプチン50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝臓腫及び肝がんの発現率が増加し、同

群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床でのシタグリプチンの最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。雌雄マウスにシタグリプチン50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したががん原性試験では、シタグリプチン500mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する)までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

(2) 雌雄ラットにイブラグリフロジン12.5、40、125、250mg/kg/日(250mg/kg/日群は雌のみで実施)を104週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上雄及び125mg/kg/日以上雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットにイブラグリフロジン40mg/kg/日(雄)又は125mg/kg/日(雌)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{0-24hr})は、イブラグリフロジンの最大臨床推奨用量(1日1回100mg)の約10倍又は約60倍であった³⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 生物学的同等性試験

健康成人男性(40例)に本剤1錠又は同用量のシタグリプチン(50mg 1錠)及びイブラグリフロジン(50mg 1錠)の単剤併用を無作為化クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。本剤又は併用でシタグリプチン50mg及びイブラグリフロジン50mg投与時のシタグリプチン及びイブラグリフロジンの血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは、それぞれ図1及び表1のとおりであった。本剤又は併用で同用量のシタグリプチン及びイブラグリフロジンの単剤を投与したとき、生物学的同等性が認められた。

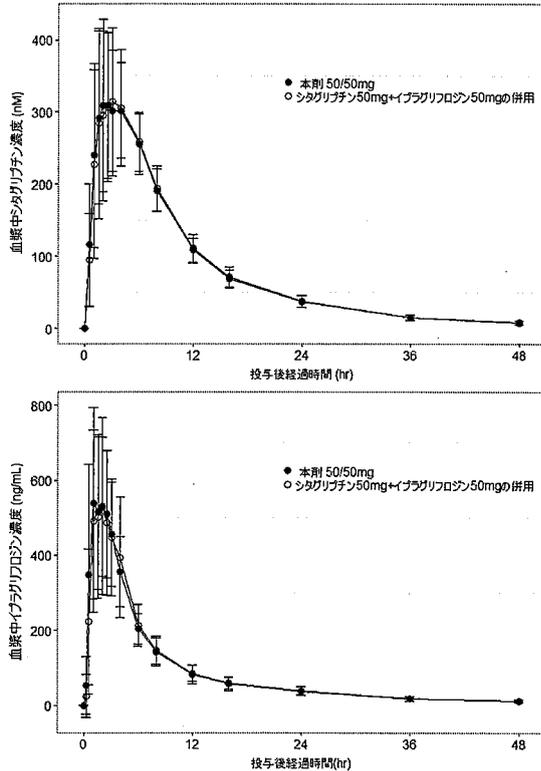


図1 本剤又は併用でシタグリプチン50mg及びイブラグリフロジン50mgを単回経口投与した際のシタグリプチン(上図)及びイブラグリフロジンの血漿中薬物濃度推移(平均値±標準偏差、n=40)

表1 本剤又は併用でシタグリプチン50mg及びイブラグリフロジン50mgを単回経口投与した際のシタグリプチン及びイブラグリフロジンの薬物動態パラメータ

	シタグリプチン	イブラグリフロジン
本剤		
AUC _{0-∞}	3.88 ± 0.50µM·hr	4360 ± 820ng·hr/mL
C _{max}	382 ± 103nM	723 ± 188ng/mL
T _{max}	2.00 (1.00, 6.00)hr	1.75 (0.50, 4.00)hr
t _{1/2}	10.1 ± 1.41hr	13.1 ± 3.22hr
単剤併用		
AUC _{0-∞}	3.93 ± 0.56µM·hr	4400 ± 866ng·hr/mL
C _{max}	393 ± 112nM	709 ± 195ng/mL
T _{max}	3.00 (1.00, 6.00)hr	2.00 (0.50, 4.00)hr
t _{1/2}	10.4 ± 1.41hr	13.3 ± 2.96hr

平均値 ± 標準偏差、n=40

T_{max}: 中央値(最小値, 最大値)

(2) 食事の影響

健康成人男性(12例)に本剤を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、シタグリプチンの空腹時投与に対する食後投与のAUC_{0-t}及びC_{max}の幾何平均値の比(90%信頼区間)は0.98(0.95, 1.02)及び1.04(0.88, 1.23)、イブラグリフロジンの空腹時投与に対する食後投与のAUC_{0-t}及びC_{max}の幾何平均値の比(90%信頼区間)は1.02(0.97, 1.08)及び0.96(0.70, 1.31)であった。

2. 吸収(外国人データ)

シタグリプチン

健康成人男女(12例)を対象に、シタグリプチン100mg単剤の空腹時2時間持続静脈内投与と空腹時単回経口投与を比較したときの絶対バイオアベイラビリティは約87%であった⁴⁾。

イブラグリフロジン

健康成人男女(14例)を対象に、イブラグリフロジン25mg単剤の空腹時1時間持続静脈内投与と100mg単剤の空腹時単回経口投与を比較したときの絶対バイオアベイラビリティは90.2%であった⁵⁾。

3. 分布

シタグリプチン

シタグリプチンの血漿蛋白結合率は38%であった(*in vitro*試験)。

イブラグリフロジン

イブラグリフロジンの血漿蛋白結合率は94.6~96.5%であった。主要な結合蛋白質はアルブミンであった(*in vitro*試験)^{6), 7)}。

4. 代謝

シタグリプチン

(1) シタグリプチンは、代謝を受けにくく、主に未変化体として尿中に排泄される。健康成人男性(外国人、6例)に¹⁴C-シタグリプチンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリプチンの代謝物として排泄された⁸⁾。6種類の代謝物が検出されたが、微量であり⁸⁾、シタグリプチンの血漿中ジペプチジルペプチターゼ4(DPP-4)阻害活性に影響しないと考えられる。

(2) シタグリプチンの消失において代謝の関与は少ない。シタグリプチンの主代謝酵素はCYP3A4であり、CYP2C8も寄与することが示された(*in vitro*試験)。また、シタグリプチンはCYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19及び2B6に対する阻害作用を示さず、CYP3A4に対する誘導作用を示さなかった(*in vitro*試験)。

イブラグリフロジン

(1) イブラグリフロジンは主にグルクロン酸抱合代謝を受け、ヒト血漿中には4種のグルクロン酸抱合代謝物が認められた⁹⁾。また、1種の硫酸抱合代謝物が少量認められた。

(2) イブラグリフロジンの主代謝酵素はUGT2B7であり、UGT2B4、1A8及び1A9も寄与することが示された(*in vitro*試験)¹⁰⁾。イブラグリフロジンの各種CYP及びUGT分

子種に対する阻害作用は弱く、CYP1A2及びCYP3A4に対する誘導作用もほとんど示さなかった (*in vitro* 試験)¹⁰⁻¹³⁾。

5. 排泄

シタグリブチン

- (1) 健康成人男性にシタグリブチン25～100mg 単剤 (各6例) を空腹時単回経口投与したとき、シタグリブチンの79～88% (推測値) は尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは397～464mL/minであった¹⁴⁾。
- (2) 健康成人男性 (外国人、6例) に¹⁴C-シタグリブチンを経口投与後、1週間以内に投与放射能の約87%が尿中に、13%が糞中に排泄された⁸⁾。
- (3) シタグリブチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。シタグリブチンはP-糖蛋白質及び有機アニオントランスポーター (hOAT3) の基質である¹⁵⁾。P-糖蛋白質を介するシタグリブチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3を介するシタグリブチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィリック酸、キナプリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された (*in vitro* 試験)。また、シタグリブチンは500µMまでの濃度では、P-糖蛋白質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した (IC₅₀: 160µM)。

イブラグリフロジン

- (1) 健康成人男性にイブラグリフロジン1～300mg 単剤 (各6例) を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約1%であった¹⁶⁾。
- (2) 健康成人男性 (外国人、6例) に¹⁴C-イブラグリフロジン100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後48時間までに投与放射能の84.4%が排泄された。投与後144時間までに投与放射能の68%が尿中に、33%が糞中に排泄された。呼吸中には放射能は検出されなかった¹⁷⁾。
- (3) イブラグリフロジンはP-糖蛋白質の基質であった (*in vitro* 試験)¹⁸⁾。

6. 腎機能障害患者

シタグリブチン (外国人データ)

軽度 (クレアチニンクリアランス [CrCL]: 50～80mL/min/1.73m²、6例)、中等度 (CrCL: 30～50mL/min/1.73m²、6例) 及び重度 (CrCL: <30mL/min/1.73m²、6例) の腎機能障害患者、血液透析が必要な末期腎不全患者 (6例) にシタグリブチン50mg 単剤を空腹時単回経口投与したときの AUC_{0-∞}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、正常腎機能を有する健康成人 (CrCL: >80mL/min/1.73m²、82例) に対して、それぞれ1.61 (1.43, 1.81)、2.26 (2.02, 2.53)、3.77 (3.37, 4.22)、4.50 (4.03, 5.03) であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。C_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、正常腎機能を有する健康成人 (82例) に対して、それぞれ1.35 (1.15, 1.58)、1.43 (1.23, 1.67)、1.75 (1.51, 2.03)、1.42 (1.22, 1.65) であった。血液透析が必要な末期腎不全患者では、投与後4時間から3～4時間の血液透析により、透析液中に投与量の13.5%が除去された¹⁹⁾。なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

イブラグリフロジン

軽度 (eGFR: 60～90mL/min/1.73m²、9例) 及び中等度 (eGFR: 30～60mL/min/1.73m²、8例) の腎機能障害を有する2型糖尿病患者にイブラグリフロジン50mg 単剤を食前単回経口投与したときの AUC_{0-∞}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、正常腎機能患者 (8例) に対して、それぞれ0.94 (0.69, 1.26) 及び1.21 (0.89, 1.65) であった。C_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、正常腎機能患者 (8例) に対して、それぞれ1.12 (0.83, 1.52) 及び1.17 (0.85, 1.60) であった。1日あたりの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、正常腎機能患者で約71g、軽度腎機

能障害患者で約61g、中等度腎機能障害患者で約38gであり、腎機能障害患者で低かった²⁰⁾。また、イブラグリフロジン100mg 単剤を2型糖尿病を有する重度腎機能障害患者 (外国人、8例) に空腹時単回経口投与したときの AUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、正常腎機能患者 (8例) に対して、それぞれ1.47 (1.12, 1.92) 及び1.05 (0.85, 1.31) であった。20時間あたりの尿中グルコース排泄量は、正常腎機能患者で約49g (ベースライン値: 約1g) であったのに対し、重度腎機能障害患者では約12g (ベースライン値: 約2g) であった²⁰⁾。

7. 肝機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B、スコア7～9、10例) にシタグリブチン100mg 単剤を空腹時単回経口投与したとき、健康成人 (10例) に対する AUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.21 (1.01, 1.46) 及び1.13 (0.91, 1.42) であった²¹⁾。重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C、スコア9超) での臨床経験はない。

イブラグリフロジン

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B、スコア7～9、8例) にイブラグリフロジン100mg 単剤を空腹時単回経口投与したとき、健康成人 (8例) に対する AUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.25 (0.94, 1.66) 及び1.27 (0.93, 1.73) であった²²⁾。重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C、スコア9超) での臨床経験はない。

8. 高齢者 (外国人データ)

シタグリブチン

健康な高齢者 (65～80歳、16例) 及び非高齢者 (18～45歳、12例) 男女にシタグリブチン50mg 単剤を空腹時単回経口投与したとき、非高齢者に対する高齢者の AUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.31 (1.19, 1.43) 及び1.23 (1.04, 1.46) であった。腎クリアランスは高齢者では非高齢者に比べて31%低下していた。

イブラグリフロジン

健康な高齢者 (65歳以上、25例) 及び非高齢者 (18～45歳、24例) 男女にイブラグリフロジン100mg 単剤を食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性の AUC_{0-24hr}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.21 (1.06, 1.38) 及び0.99 (0.84, 1.16) であった。一方、非高齢女性に対する高齢女性の AUC_{0-24hr}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.45 (1.27, 1.67) 及び1.25 (1.06, 1.49) であった²⁰⁾。

9. 薬物相互作用 (外国人データ)

シタグリブチン

(1) シタグリブチンが及ぼす影響

シタグリブチンはジゴキシンの血漿中濃度をわずかに増加させた。

表2 シタグリブチンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量及び投与期間	シタグリブチンの用量及び投与期間	併用薬の薬物動態パラメータ幾何平均値の比 (90%信頼区間)		
			併用/単独	例数	AUC _{0-24hr}
ジゴキシ	0.25mg 1日1回10日間	100mg 1日1回10日間	12	1.11 (1.01, 1.21)	1.18 (1.05, 1.33)

シタグリブチンは以下の薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

イブラグリフロジン²³⁾、メトホルミン²⁴⁾、ロシグリタゾン²⁵⁾、グリベンクラミド²⁶⁾、シンバスタチン²⁷⁾、ワルファリン²⁸⁾及び経口避妊薬 (ノルエチステロン/エチニルエストラジオール)²⁹⁾

(2) シタグリブチンが受ける影響

以下の薬物はシタグリブチンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。
イブラグリフロジン²³⁾、ボグリボース³⁰⁾、シクロスポリン

³⁰⁾、メトホルミン²⁴⁾

イブラグリフロジン

(1) イブラグリフロジンが及ぼす影響

イブラグリフロジンは以下の薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

シタグリブチン²³⁾、メトホルミン³¹⁾、ミグリトール^{注) 20)}、ピオグリタゾン²³⁾、グリメピリド²³⁾、ミチグリニド^{注) 20)}、フロセミド²⁰⁾

(2) イブラグリフロジンが受ける影響

以下の薬物はイブラグリフロジンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

シタグリブチン²³⁾、ミグリトール^{注) 20)}、ピオグリタゾン²³⁾、グリメピリド²³⁾、ミチグリニド^{注) 20)}

注) 日本人データ

(注) 本剤の承認された1回用量はシタグリブチン/イブラグリフロジン50mg/50mgである。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験

(1) イブラグリフロジンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたシタグリブチン追加投与試験

食事・運動療法に加えイブラグリフロジン50mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象に、シタグリブチン50mg 又はプラセボを経口で1日1回24週間追加投与(朝食前又は朝食後)した。結果は表3のとおりであった。低血糖の副作用は、プラセボ追加投与群で1.4% (1/71例)、シタグリブチン追加投与群で0.0% (0/70例)に認められた。

表3 イブラグリフロジンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたシタグリブチン追加投与試験(24週時)の結果

	例数	投与前 (標準偏差)	投与前からの 変化量(95%信頼 区間)	群間差 (95%信頼区 間)
HbA1c値(%)				
プラセボ追加投与	71	8.1 (0.8)	0.1 (-0.0, 0.3)	-
シタグリブチン追加投与	70	8.0 (0.8)	-0.7 (-0.8, -0.5)	-0.8 (-1.0, -0.6) [†]
空腹時血糖値(mg/dL)				
プラセボ追加投与	71	151.2 (27.0)	-0.6 (-5.0, 3.8)	-
シタグリブチン追加投与	70	148.8 (25.4)	-11.8 (-16.3, -7.4)	-11.2 (-17.2, -5.2) [†]
食後2時間血糖値(mg/dL)				
プラセボ追加投与	71	215.3 (47.0)	3.4 (-5.5, 12.3)	-
シタグリブチン追加投与	70	211.9 (49.8)	-39.0 (-48.1, -29.9)	-42.5 (-53.7, -31.2) [†]

投与前: 平均値、投与前からの変化量及び群間差: 最小二乗平均値
† p<0.001

(2) シタグリブチンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたイブラグリフロジン追加投与試験

食事・運動療法に加えシタグリブチン50mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象に、イブラグリフロジン50mg 又はプラセボを経口で1日1回24週間追加投与(朝食前又は朝食後)した。結果は表4のとおりであった。いずれの投与群でも低血糖の副作用は認められなかった。

表4 シタグリブチンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたイブラグリフロジン追加投与試験(24週時)の結果

	例数	投与前 (標準偏差)	投与前からの 変化量(95%信頼 区間)	群間差 (95%信頼区 間)
HbA1c値(%)				
プラセボ追加投与	70	8.0 (0.6)	-0.1 (-0.2, 0.1)	-
イブラグリフロジン	73	8.1	-0.8	-0.8

追加投与		(0.8)	(-1.0, -0.7)	(-1.0, -0.6) [†]
空腹時血糖値(mg/dL)				
プラセボ追加投与	70	163.0 (26.2)	-2.1 (-7.6, 3.3)	-
イブラグリフロジン追加投与	73	158.0 (33.2)	-30.3 (-35.5, -25.0)	-28.1 (-34.8, -21.5) [†]
食後2時間血糖値(mg/dL)				
プラセボ追加投与	70	231.5 (48.9)	-3.8 (-13.3, 5.7)	-
イブラグリフロジン追加投与	73	225.3 (59.9)	-52.4 (-61.5, -43.2)	-48.5 (-59.6, -37.5) [†]

投与前: 平均値、投与前からの変化量及び群間差: 最小二乗平均値
† p<0.001

2. 長期併用投与試験

食事・運動療法に加えシタグリブチン50mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者(77例)を対象に、イブラグリフロジン50mgを経口で1日1回52週間追加投与(朝食前又は朝食後)した。投与52週時の投与前からのHbA1c値変化量の平均値(95%信頼区間)は-0.8% (-1.0, -0.6)であった。低血糖の副作用は認められなかった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

シタグリブチン

インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリブチンは、DPP-4酵素を阻害し、インクレチンの DPP-4 による分解を抑制する。活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用並びにグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する^{32)~34)}。

イブラグリフロジン

Na⁺/グルコース共輸送担体 (SGLT: Na⁺-glucose cotransporter) は、Na⁺の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。ヒトにおける SGLT1 と SGLT2 の機能について、消化管におけるグルコース吸収は SGLT1 が、腎近位尿管におけるグルコース再吸収は SGLT2 が、それぞれ主たる役割を担っていることが明らかになっている³⁵⁾。イブラグリフロジンは腎近位尿管に発現する SGLT2 を阻害し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。

2. 薬理作用

シタグリブチン

(1) ヒト DPP-4 阻害作用

シタグリブチンは、ヒト DPP-4 (組換え体、血清由来、CACO-2細胞由来)の活性を選択的に阻害する (*in vitro*)³⁶⁾。

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

- 2型糖尿病患者において、シタグリブチンは DPP-4 活性を阻害し、血漿中の活性型 GLP-1 及び GIP 濃度の約2倍の上昇、インスリン及び C-ペプチドの血漿中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした^{34), 37)}。
- 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、シタグリブチンは血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中 DPP-4 の阻害及び血漿中 GLP-1 濃度の上昇が認められる³³⁾。
- 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス (DIOマウス) において、シタグリブチンはグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する³³⁾。
- インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病

モデルの db/db マウスにおいて、シタグリプチンは血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる³⁶⁾。

イブラグリフロジン

(1) ヒト SGLT2阻害作用

イブラグリフロジンは、ヒト SGLT2に対して選択的な阻害作用を示し、その50%阻害濃度 (IC₅₀値) は、7.38nmol/Lであった。SGLT1に対する IC₅₀値は、1880nmol/Lであった³⁸⁾。

(2) 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖降下作用

イブラグリフロジンは、正常マウス、ニコチンアミド/ストレプトゾチン誘発軽症2型糖尿病マウス及び2型糖尿病 KK-A^yマウスにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた³⁹⁾。また、イブラグリフロジンは、それらのマウスにおいて単回経口投与により液体栄養剤負荷後の血糖値上昇を抑制した⁴⁰⁾。更に、イブラグリフロジンは2型糖尿病 KK-A^yマウス並びに db/db マウスにおいて、1日1回28日間の反復経口投与により HbA1c 低下作用を示した⁴¹⁾、⁴²⁾。

2型糖尿病患者を対象に、イブラグリフロジン50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、イブラグリフロジン投与群において最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量が増加し、また、空腹時血糖値は減少した⁴³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

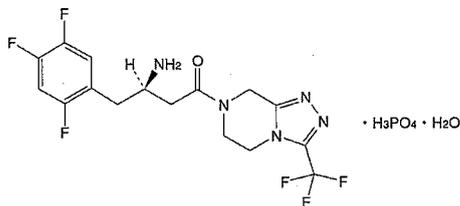
シタグリプチンリン酸塩水和物

一般名：シタグリプチンリン酸塩水和物 (Sitagliptin Phosphate Hydrate)

化学名：(3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate
分子式：C₁₆H₁₅F₆N₅O · H₃PO₄ · H₂O
分子量：523.32

性状：シタグリプチンリン酸塩水和物は白色の粉末で、吸湿性はない。水又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸2-プロピルにほとんど溶けない。

構造式：



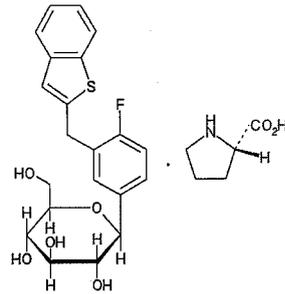
イブラグリフロジン L-プロリン

一般名：イブラグリフロジン L-プロリン (Ipragliflozin L-Proline)

化学名：(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{3-[1-(benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-*D*-glucitol-(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)
分子式：C₂₁H₂₁FO₅S · C₅H₉NO₂
分子量：519.58

性状：イブラグリフロジン L-プロリンは白色～微帯褐色の結晶又は粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



【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。

【包装】

スージャヌ®配合錠：PTP 100錠 (10錠×10) 瓶 300錠

【主要文献】

- 1) アステラス社内報告書 (薬物動態試験) [DIR130167]
- 2) アステラス社内報告書 (生殖発生毒性試験) [DIR130171]
- 3) アステラス社内報告書 (がん原性試験) [DIR130170]
- 4) Bergman, A. J. et al. : Biopharma Drug Disp, 28 : 315, 2007
- 5) アステラス社内報告書 (健康成人・絶対バイオアベイラビリティ試験) [DIR130185]
- 6) アステラス社内報告書 (血漿蛋白結合率・薬物動態) [DIR130172]
- 7) アステラス社内報告書 (血漿中主要結合蛋白の推定・薬物動態) [DIR130173]
- 8) Vincent, S. H. et al. : Drug Metab Disposition, 35 : 533, 2007
- 9) アステラス社内報告書 (代謝物の検索及び同定・薬物動態) [DIR130174]
- 10) アステラス社内報告書 (UGT 分子種同定・薬物動態) [DIR130175]
- 11) アステラス社内報告書 (CYP 阻害作用・薬物動態) [DIR130176]
- 12) アステラス社内報告書 (UGT 阻害作用・薬物動態) [DIR130177]
- 13) アステラス社内報告書 (CYP 誘導作用・薬物動態) [DIR130178]
- 14) Herman, G. A. et al. : Br J Clin Pharmacol, 71 : 429, 2011
- 15) Chu, X. et al. : J Pharmacol Exp Ther, 321 : 673, 2007
- 16) Kadokura, T. et al. : Diabetol. Int. 2 (4) : 172, 2011 [SGL-00020]
- 17) アステラス社内報告書 (健康成人・マスバランステ試験) [DIR130187]
- 18) アステラス社内報告書 (P-gp 基質性・薬物動態) [DIR130212]
- 19) Bergman, A. J. et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- 20) Kadokura, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 53 (11) : 975, 2014 [SGL-00170]
- 21) Migoya, E. M. et al. : Can J Clin Pharmacol, 16 : e165, 2009
- 22) Zhang, W. et al. : Clin. Drug Investig. 33 (7) : 489, 2013 [SGL-00015]
- 23) Smulders, R.A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 14 (10) : 937, 2012 [SGL-00018]
- 24) Herman, G. A. et al. : Curr Med Res Opin, 22 : 1939, 2006
- 25) Mistry, G. C. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 159, 2007
- 26) Mistry, G. C. et al. : Br J Clin Pharmacol, 66 : 36, 2008
- 27) Bergman, A. J. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 483, 2009
- 28) Wright, D. H. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 1157, 2009
- 29) Migoya, E. et al. : J Clin Pharmacol, 51 : 1319, 2011
- 30) Krishna, R. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 165, 2007
- 31) Veltkamp, S.A. et al. : Clin. Ther. 34 (8) : 1761, 2012 [MED-01740]
- 32) Drucker, D. J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- 33) Kim, D. et al. : J Med Chem, 48 : 141, 2005
- 34) Herman, G. A. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 91 : 4612, 2006
- 35) Wright, E.M. et al. : J. Intern. Med. 261 (1) : 32, 2007 [SGL-00028]
- 36) MSD 社内報告書 (シタグリプチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験)
- 37) Nonaka, K. et al. : Diab Res Clin Pract, 79 : 291, 2008
- 38) Tahara, A. et al. : Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 385 (4) : 423, 2012 [SGL-00019]
- 39) アステラス社内報告書 (尿中グルコース排泄促進作用・薬理試験) [DIR130161]
- 40) アステラス社内報告書 (液体栄養剤負荷後高血糖の改善作用・薬理試験) [DIR130162]
- 41) アステラス社内報告書 (KK-A^yマウス反復投与試験・薬理試験) [DIR130163]

添付文書（案）

- 42) アステラス社内報告書（db/db マウス反復投与試験・薬理試験）
[DIR130164]
43) Kadokura, T. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 106 (1) : 50, 2014
[SGL-00089]

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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下さい。

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

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
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-189-371

製造販売元

MSD 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

発売元

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

販売提携

寿製薬株式会社

長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198

SUJANU 及びスージャスはアステラス製薬株式会社の登録商標であり、許可を得て使用しています。

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	①シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg、②同筋注用キット 20 mg、③同筋注用キット 30 mg、④同筋注用キット 40 mg
2	一般名	パシレオチドパモ酸塩
3	申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中、パシレオチドパモ酸塩 17.138mg、32.904mg、49.356mg 又は 65.808mg (パシレオチドとして 12.5mg、24mg、36mg 又は 48mg) を含有 注) 本剤は調製時及び投与時の損失を考慮し、パシレオチドとしてそれぞれ 10mg、20mg、30mg 又は 40mg が投与できるよう過量充填されている。
5	用法・用量	①③ 通常、成人にはパシレオチドとして 10mg を 4 週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 40mg とする。 ②④ 先端巨大症・下垂体性巨人症の場合 通常、成人にはパシレオチドとして 40mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて、20mg、40mg 又は 60mg を 4 週毎に投与する。 <u>クッシング病の場合</u> <u>通常、成人にはパシレオチドとして 10mg を 4 週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 40mg とする。</u> (②④の下線部は今回追加)
6	効能・効果	①③ クッシング病 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合) ②④ 1. 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I (ソマトメジン-C) 分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合) 2. <u>クッシング病 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)</u> (②④の下線部は今回追加)
7	備考	「添付文書 (案)」を別紙として添付 本剤は、ソマトスタチンアナログ製剤であり、今回、クッシング病に関する効能・効果について申請したものである。

貯法：
凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

持続性ソマトスタチンアナログ
マイクロスフェア型徐放性製剤
劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)
シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 10mg
シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 20mg
シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 30mg
シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 40mg
シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 60mg
Signifor[®]LAR[®] kit for i.m. injection
パシレオチドパモ酸塩徐放性製剤

承認番号	10 mg :XXXXXXXXXXXXXXXX
	20 mg :22800AMX00677000
	30 mg :XXXXXXXXXXXXXXXX
	40 mg :22800AMX00678000
60 mg :22800AMX00679000	
薬価収載	2016年11月
販売開始	2016年12月
国際誕生	2014年11月



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し、副作用がおりやすくなるおそれがある。〕

【組成・性状】

本剤は専用分散液で用時懸濁して用いる注射剤である。

品名	シグニ フォー LAR [®] 筋 注用キ ット 10mg	シグニ フォー LAR [®] 筋 注用キ ット 20mg	シグニ フォー LAR [®] 筋 注用キ ット 30mg	シグニ フォー LAR [®] 筋 注用キ ット 40mg	シグニ フォー LAR [®] 筋 注用キ ット 60mg
有効成分	パシレオチドパモ酸塩				
有効成分 の含量（1 バイアル 中）	17.138 mg	32.904 mg	49.356 mg	65.808 mg	98.712 mg
パシレオ チドの含 量	12.5mg	24mg	36mg	48mg	72mg
添加物 ^{注1)}	乳酸・グリコール酸共重合体（11：9）グルコースエス テル				
	16.431 mg	31.548 mg	47.322 mg	63.096 mg	94.644 mg
性状	ごくうすい黄色～うすい黄色の粉末				
	1 シリンジ中（2.25mL）、日局注射用水適量、及び添加剤 としてD-マンニトール101.25mg、カルメロースナトリ ウム15.75mg、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシブ ロピレン（30）グリコール4.5mgを含有する。				
専用分散 液（2 mL） ^{注2)}	1 シリンジ中（2.25mL）、日局注射用水適量、及び添加剤 としてD-マンニトール101.25mg、カルメロースナトリ ウム15.75mg、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシブ ロピレン（30）グリコール4.5mgを含有する。				
pH ^{注3)}	約5.6	約6.0	約5.6	約6.2	約5.8
浸透圧比 ^{注4)}	約1.0（生理食塩液に対する比）				

注1) 本剤は調製時及び投与時の損失を考慮し、パシレオチドとしてそれぞれ10mg、20mg、30mg、40mg又は60mgが投与できるよう過量充填されている。
注2) 2 mLが投与できるよう過量充填されている。
注3) 本剤1 バイアルを専用分散液で懸濁後、生理食塩水で希釈した液
注4) 本剤1 バイアルを専用分散液で懸濁した後のろ液

【効能又は効果】

1. 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン—C）分泌過剰状態及び諸症状の改善

先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
2. クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

(参考)

	シグニフォーLAR筋注用キット				
	10mg	20mg	30mg	40mg	60mg
1. 先端巨大症・下垂体性巨人症	—	○	—	○	○
2. クッシング病	○	○	○	○	—

○：効能あり、—：効能なし

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

先端巨大症・下垂体性巨人症の場合

- 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。
- 本剤の投与にあたっては、高血糖の発症リスクを考慮し、他のソマトスタチンアナログで効果が不十分な場合など、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用すること。

【用法及び用量】

先端巨大症・下垂体性巨人症の場合

通常、成人にはパシレオチドとして40mgを4週毎に3ヵ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて、20mg、40mg又は60mgを4週毎に投与する。

クッシング病の場合

通常、成人にはパシレオチドとして10mgを4週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は40mgとする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

先端巨大症・下垂体性巨人症の場合

- 用量は60mgを上限とし、成長ホルモン濃度、IGF-I濃度及び臨床症状により、20mg単位で適宜増減できる。なお、60mgまで増量しても改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。
- 中等度（Child-Pugh分類クラスB）の肝機能障害のある患者では、20mgを4週毎に3ヵ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて20mg又は40mgを4週毎に投与する。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照）

クッシング病の場合

- (1) 用量は40mgを上限とし、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により、10mg～40mgの範囲で適宜増減できる。なお、40mgまで増量しても改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。
- (2) 中等度（Child-Pugh分類クラスB）の肝機能障害のある患者では、10mgを4週毎に臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は20mgとする。（「1．慎重投与」、「2．重要な基本的注意」、「薬物動態」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）

- (1) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕（「2．重要な基本的注意」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (2) 臨床的に重大な徐脈、急性心筋梗塞、高度心ブロック、うっ血性心不全、不安定狭心症、持続性心室性頻脈、心室細動の既往歴のある患者、β遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与中の患者〔徐脈があらわれる又は悪化するおそれがある。〕
- (3) QT延長のある患者（先天性QT延長症候群、うっ血性心不全、低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者、抗不整脈剤又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者）〔QT延長が悪化するおそれがある。〕
- (4) 重度を除く肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起こすことがある。投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1～2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。ただし、糖尿病の患者では、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは週1回、血糖値を測定することが望ましい。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値（空腹時血糖、HbA1c等）を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後4～6週間までは週1回を目安に血糖値を測定すること。高血糖が認められた場合は、直ちに糖尿病治療薬を投与するなど適切な処置を行い、血糖コントロールの改善が認められない場合は本剤の減量又は投与中止を考慮すること。（「1．慎重投与」、「3．相互作用」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (2) 糖尿病の患者では投与開始前に血糖値（空腹時血糖、HbA1c等）を測定し、血糖コントロールを改善しておくこと。（「1．慎重投与」の項参照）
- (3) 本剤の投与により、徐脈及びQT延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始3週後を目安に心電図検査を行うこと。また、その後も必要に応じて心電図検査を行うこと。低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、投与中は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を注意深く観察すること。

（「1．慎重投与」、「3．相互作用」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (4) 本剤の投与により、ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始2～3週後、その後投与開始後3ヵ月までは月1回を目安に、それ以降は定期的に肝機能検査を行うこと。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。黄疸や顕著な肝機能検査値異常が認められた場合には、本剤投与の中止を考慮すること。（「1．慎重投与」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) 本剤の投与により、胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は、定期的に（6～12ヵ月毎）超音波、X線による胆嚢及び胆管検査を行うことが望ましい。
- (6) 本剤の投与中は複数の下垂体ホルモンの分泌が抑制されるおそれがあるため、必要に応じて、投与開始前及び投与中は定期的に下垂体機能検査を行うこと。
- (7) 本剤の投与中に甲状腺機能の低下を伴うことがあるので、患者の状態を十分に観察すること。甲状腺関連の異常所見が認められた場合には甲状腺機能検査を行うこと。
- (8) 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、低コルチゾール血症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。脱力、疲労、食欲不振、悪心、嘔吐、低血圧、低ナトリウム血症、低血糖等の症状があらわれた場合には主治医に連絡するよう指導すること。低コルチゾール血症が疑われた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するとともに、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (9) 病態悪化に伴い、下垂体腺腫が進展することがあり、これに伴い視野狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分に観察すること。腫瘍の進展が認められた場合は、他の治療法への切替え等適切な処置を行うこと。
- (10) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、成長ホルモン及びIGF-Iを定期的に測定することが望ましい。

3. 相互作用

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
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。	動物実験（イヌ）において、本剤がシクロスポリンの消化管吸収を阻害し、血中濃度を低下させたとの報告がある。
抗不整脈剤 QT延長を起こすことが知られている薬剤	QT延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	いずれもQT延長の副作用を有するため。
β遮断剤 アテノロール等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム等 水分や電解質を補正する薬剤	併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められるおそれがある。	いずれも徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。
CYP3A4で代謝される薬剤 キニジン等	主にCYP3A4で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤が成長ホルモンの産生を抑制することにより、間接的にCYP3A4で代謝され

		る薬剤のクリアランスを低下させる可能性がある。
プロモクリプチン	類薬（オクトレオチド）でプロモクリプチンとの併用により、プロモクリプチンのAUCが上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
インスリン製剤 血糖降下剤	糖尿病用薬との併用時には低血糖の発現に注意すること。低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（2）その他の副作用」の項参照）	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者

先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内臨床試験（C1202試験）において、33例中28例（84.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖14例（42.4%）、糖尿病8例（24.2%）、耐糖能障害4例（12.1%）、胆石症4例（12.1%）等であった。

先端巨大症患者を対象とした外国臨床試験（C2305試験及びC2402試験の併合解析）において、371例中296例（79.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖110例（29.6%）、下痢87例（23.5%）、胆石症79例（21.3%）、糖尿病74例（19.9%）等であった。

（承認時までの集計）

クッシング病患者

クッシング病患者を対象とした国際共同臨床試験（G2304試験）において、150例中140例（93.3%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖70例（46.7%）、下痢48例（32.0%）、胆石症47例（31.3%）、糖尿病31例（20.7%）等であった。

（効能又は効果の一変申請時までの集計）

副作用の頻度については、先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内及び海外試験（C1202試験、C2305試験、C2402試験）、並びにクッシング病患者を対象とした国際共同臨床試験（G2304試験）を併合した集計結果より算出した。

(1) 重大な副作用

- 1) **高血糖、糖尿病の発症又は増悪（63.4%）**：高血糖が発現、糖尿病が発症又は増悪することがあり、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡に至るおそれがあるので、定期的に血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **徐脈（5.7%）、QT延長（1.7%）**：徐脈及びQT延長を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈又はQT延長が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。また、徐脈又はQT延長が認められた場合、β遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤

又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

- 3) **肝機能障害（6.3%）**：ALT増加、AST増加、γ-GTP増加を伴う肝機能障害を起こすことがあるので、肝機能検査を行うこと。肝機能検査値異常が認められた場合には、本剤投与の中止を考慮すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	—	貧血
内分泌障害	—	副腎機能不全
神経系障害	—	頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	下痢、腹痛、悪心、腹部膨満	嘔吐
肝胆道系障害	胆石症	胆嚢炎、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	—
臨床検査	—	血中CK（CPK）増加、グリコヘモグロビン増加、リパーゼ増加、血中アミラーゼ増加、血中コルチゾール減少、プロトロンビン時間延長
全身障害及び注射部位反応	疲労	注射部位疼痛
代謝及び栄養障害	—	低血糖、食欲減退

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット、ウサギ）で、母動物に毒性が発現する用量で、早期/総吸収胚数の発現率の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少、流産及び骨格変異を含む生殖毒性が認められている。また、動物実験（ラット）で、臨床曝露量以下で雌の受胎能に影響が認められている（黄体数、着床数及び生存胎児数の減少、発情周期異常）。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

筋肉内のみ投与し、静脈内には投与しないこと。

(2) 調製方法

- 1) 本剤の使用にあたっては、取扱方法を示した付属の文書を熟読すること。
- 2) 調製は必ず付属の専用分散液及びバイアルアダプターを使用し、薬剤及び専用分散液を少なくとも30分室温で静置し、内容物を室温に戻してから行うこと。

3) 専用分散液の全量をバイアル内に注入後、粉末が完全に懸濁するまで、水平方向に穏やかに振ること。

4) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

(3) 投与方法

1) 注射針は 20 ゲージを用いること。

2) 注射部位は臀部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。

3) 臀部には左右交互に投与し、同一部位への投与は避けること。

4) 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。

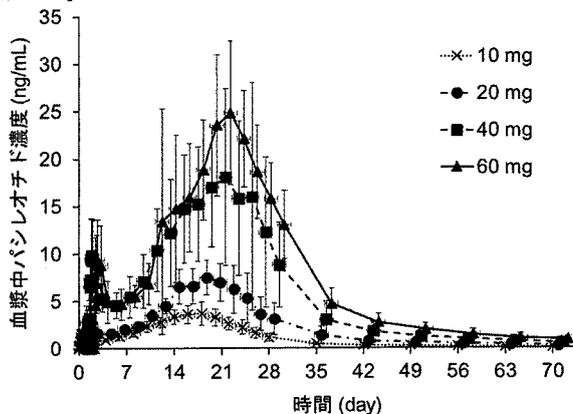
5) 注射針を刺入したとき、疼痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

6) 注射部位をもまないように患者に指示すること。

【薬物動態】

1. 単回投与¹⁾

健康成人 (32 例) に本剤 10mg、20mg、40mg 及び 60mg を単回筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度は、投与後約 20 日に Cmax に達し、その後約 12~18 日間の半減期で消失した。Cmax 及び AUC は、ほぼ用量に比例して増加した。



健康成人に本剤 10mg、20mg、40mg 及び 60mg を単回筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度推移 (各群 n=8、平均値±標準偏差)

健康成人に本剤 10mg、20mg、40mg 及び 60mg を単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg (n=8)	20mg (n=8)	40mg (n=8)	60mg (n=8)
AUClast (ng·hr/mL)	1,859 ± 246	3,848 ± 1,087	9,969 ± 4,738	12,841 ± 1,349
Cmax (ng/mL)	4.37 ± 1.07	8.19 ± 1.69	19.8 ± 10.4	29.0 ± 9.0
Tmax (hr)	408 (336 ~ 480)	456 (336 ~ 528)	480 (384 ~ 576)	504 (240 ~ 576)
T1/2 (hr)	291 ± 62	443 ± 254	341 ± 111	378 ± 199

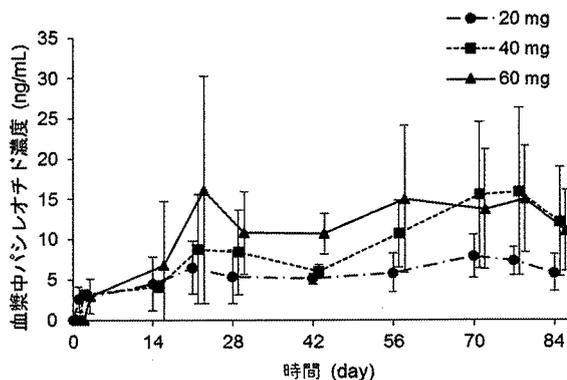
Tmax は中央値 (最小値~最大値) を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

2. 反復投与

(1) 先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者²⁾

先端巨大症患者 (32 例) 及び下垂体性巨人症患者 (1 例) に本剤 20mg、40mg 及び 60mg を 4 週毎に 12 週間筋肉内

投与したときの血漿中パシレオチド濃度の推移は下図のとおりであり、投与 3 回目以降はほぼ定常状態となった。投与 3 回目における血漿中パシレオチド濃度の Cmax (平均値±標準偏差、以下同様) は、各用量でそれぞれ 8.23±2.35、17.3±9.61 及び 16.2±7.12ng/mL であった。トラフ濃度の累積係数 (投与 3 回目/投与 1 回目) は、各用量でそれぞれ 1.33±0.530、1.85±1.17 及び 1.64±1.41 であった。



患者に本剤 20mg、40mg 及び 60mg を 4 週毎に 12 週間筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度推移 (各群 n=11、平均値±標準偏差)

(2) クッシング病患者³⁾

クッシング病患者を対象とした国際共同試験において、本剤 10mg、30mg 及び 40mg を 4 週毎に 12 ヶ月間筋肉内投与したときのトラフ濃度は投与 3 回目ではほぼ定常状態となった。定常状態におけるトラフ濃度 (平均値) は、それぞれ 2.39~3.36 (n=13~59)、7.88~9.34 (n=15~51) 及び 10.7~12.6 (n=20~44) ng/mL であった。

3. 分布⁴⁾

パシレオチドの血漿蛋白結合率は濃度に依存せず約 88% であり、血球にはほとんど移行しない (in vitro)。

4. 代謝

(1) パシレオチドの代謝

パシレオチドはヒト肝及び腎ミクロソーム中で代謝を受けない (in vitro)⁵⁾。健康成人 (4 例) に ¹⁴C 標識したパシレオチド二アスパラギン酸塩 (皮下注用製剤で国内未承認) 600µg を単回皮下投与したとき、血漿、尿及び糞中の主要成分はパシレオチドの未変化体であった。⁶⁾ (外国人のデータ)

(2) CYP に対する阻害作用

パシレオチドは臨床用量において CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 を阻害しなかった (in vitro)⁷⁾。

(3) CYP に対する誘導作用

パシレオチドは臨床用量において CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A を誘導しなかった (in vitro)⁸⁾。

(4) UGT に対する阻害作用

パシレオチドは臨床用量において UGT1A1 を阻害しなかった (in vitro)⁹⁾。

5. 排泄

(1) In vivo

パシレオチドは主に胆汁中に排泄される。健康成人 (4 例) に ¹⁴C 標識したパシレオチド二アスパラギン酸塩 (皮下注用製剤で国内未承認) 600µg を単回皮下投与したとき、投与 10 日後における総投与放射能の糞中及び

尿中排泄率はそれぞれ約 48%及び約 8%であった(外国人のデータ)。a) 本剤 20~60mg を日本人健康成人に単回筋肉内投与したときの見かけのクリアランス (CL/F) は約 4.5~5.2L/hr であった。1)

(2) *In vitro*

パシレオチドの見かけの膜透過係数は約 0.1×10^{-5} cm/min であり膜透過性は低かった。10) パシレオチドは P-gp の基質であることが示唆されたが、BCRP、OCT1、OATP1B1、1B3 又は 2B1 の基質ではなかった。11)

6. 肝機能障害者における薬物動態 12)

健康被験者並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害者にパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認) 600µg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者における血漿中パシレオチド濃度の Cmax の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.03 [0.72, 1.47]、1.46 [1.04, 2.04] 及び 1.33 [0.93, 1.90]、AUCinf の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.12 [0.85, 1.48]、1.56 [1.18, 2.06] 及び 1.42 [1.07, 1.87] であった。

(外国人のデータ)

パシレオチド二アスパラギン酸塩 600µg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者 (n=12)	軽度肝機能障害者 (n=6)	中等度肝機能障害者 (n=7)	重度肝機能障害者 (n=6)
AUCinf (ng·hr/mL)	88.9 (33.8)	100 (24.8)	139 (31.3)	126 (41.5)
Cmax (ng/mL)	11.4 (48.4)	11.8 (29.2)	16.6 (42.4)	15.2 (46.1)

幾何平均(変動係数%)

軽度肝機能障害者 (Child-Pugh スコア: 5 ~ 6)

中等度肝機能障害者 (Child-Pugh スコア: 7 ~ 9)

重度肝機能障害者 (Child-Pugh スコア: 10~15)

7. 腎機能障害者における薬物動態 13)

健康被験者、軽度、中等度、重度の腎機能障害者及び末期腎不全患者にパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認) 900µg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康被験者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者における血漿中パシレオチド濃度の Cmax の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.69 [0.53, 0.88]、0.70 [0.55, 0.90]、0.81 [0.63, 1.04] 及び 1.05 [0.76, 1.45]、AUCinf の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 0.77 [0.62, 0.95]、0.85 [0.69, 1.04]、0.95 [0.77, 1.19] 及び 1.20 [0.91, 1.57] であった。

(外国人のデータ)

パシレオチド二アスパラギン酸塩 900µg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者 (n=19)	軽度腎機能障害者 (n=8)	中等度腎機能障害者 (n=8)	重度腎機能障害者 (n=8)	末期腎不全患者 (n=4)
AUCinf (ng·hr/mL)	189 (21.1) a)	145 (39.6)	160 (32.5)	180 (34.2) b)	227 (17.0)
Cmax (ng/mL)	30.3 (32.8)	20.8 (39.5)	21.3 (26.9)	24.5 (51.0)	31.8 (30.4)

幾何平均(変動係数%)

軽度腎機能障害者 (eGFR 60~89mL/min/1.73m²)

中等度腎機能障害者 (eGFR 30~59mL/min/1.73m²)

重度腎機能障害者 (eGFR 15~29mL/min/1.73m²)

末期腎不全患者 (eGFR 15mL/min/1.73m²未満)

a) n=16、b) n=7

8. 薬物相互作用 14)

健康成人 (17 例) にパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認) 600µg 及びベラパミル 240mg (徐放性製剤で国内未承認) を併用投与したとき、血漿中パシレオチド濃度の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比(併用/単独)とその 90%信頼区間は、0.98 [0.91, 1.06] 及び 0.98 [0.92, 1.05] であった。

(外国人のデータ)

9. 心電図に対する影響 15)

健康成人 (112 例) にパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認) 600µg 及び 1,950µg を 1 日 2 回 5 日間皮下投与したとき、QTcI 間隔(個体ごとに心拍数補正した QT 間隔)のベースラインからの平均変化率のプラセボとの差は投与 2 時間後に最大となり、その平均値 [90%信頼区間] はそれぞれ 13.19 [11.38, 15.01] 及び 16.12 [14.30, 17.95] msec であった。

(外国人のデータ)

†: パシレオチド二アスパラギン酸塩 600µg 及び 1,950µg を 1 日 2 回 5 日間皮下投与したときの Cmax (平均値±標準偏差) は、それぞれ 24.3±7.20 及び 80.6±25.3ng/mL であり、本剤 60mg を反復筋肉内投与したときの予想 Cmax はパシレオチド二アスパラギン酸塩 600µg の Cmax と同程度であった。

【臨床成績】

1. 先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者

(1) 国内臨床試験

先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした無作為化非盲検試験 2)

薬物治療歴のない又はソマトスタチンアナログ等の薬物治療でコントロール不良な先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とし、本剤 20、40 又は 60mg の用量を 4 週毎に 1 回筋肉内投与した。本剤の用量は、投与 12 週後及び 28 週後に、血清成長ホルモン (GH) 濃度及び血清 IGF-I 濃度に応じ、60mg までの増量が許容された。先端巨大症患者の 32 例、下垂体性巨人症患者の 1 例、合計 33 例が組み入れられ、20mg 群 (11 例)、40mg 群 (11 例) 又は 60mg 群 (11 例) に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である全患者 (用量群併合) での投与 12 週後の奏効率 (血清 GH 濃度が 2.5µg/L 未満かつ血清 IGF-I 濃度が性別及び年齢別の基準値範囲内であった患者の割合) は下表のとおりであった。用量群併合での投与 48 週後の奏効率は、15.2% (5/33 例、95%信頼区間: 5.1%, 31.9%) であった。

先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者における投与 12 週後の奏効率

	本剤 20mg n=11	本剤 40mg n=11	本剤 60mg n=11	全被験者 n=33
投与 12 週後の奏効率	9.1% (1/11)	36.4% (4/11)	9.1% (1/11)	18.2% (6/33)
[95%信頼区間]	[0.2, 41.3]	[10.9, 69.2]	[0.2, 41.3]	[7.0, 35.5]

投与 12 週後のデータが欠測であった場合、非奏効例として扱った。

用量群併合での投与 48 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差 (評価例数) は、 $-6.2 \pm 39.89\%$ (26 例) であった (追加解析結果)。

(2) 海外臨床試験

1) 薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした無作為化盲検比較試験¹⁶⁾

薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を、オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤（オクトレオチド LAR）を対照に比較した。本剤群は 40mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与し、オクトレオチド LAR 群は 20mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与した。投与 12 週後及び 28 週後に血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度に応じ、本剤は 60mg まで、オクトレオチド LAR は 30mg までの増量が許容された。

合計 336 例が本剤群（165 例）又はオクトレオチド LAR 群（171 例）に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である 48 週後の奏効率は、本剤群 31.5%（52/165 例、95%信頼区間：24.5%、39.2%）、オクトレオチド LAR 群 18.1%（31/171 例、95%信頼区間：12.7%、24.7%）であり、本剤群とオクトレオチド LAR 群の間に統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.004$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

投与 48 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤群 -38.9±21.61%（114 例）、オクトレオチド LAR 群 -36.9±23.65%（116 例）であった。

2) 他のソマトスタチンアナログ剤でコントロール不良な先端巨大症患者を対象とした無作為化比較試験¹⁷⁾

オクトレオチド LAR 又はランレオチド酢酸塩徐放性製剤（ランレオチド）の投与により、血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度のコントロール不良であった先端巨大症患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を、オクトレオチド LAR 又はランレオチドの投与継続を対照（実薬対照）に比較した。本剤群は 40mg 又は 60mg の用量を 4 週毎に 1 回筋肉内投与した。実薬対照群のオクトレオチド LAR は 30mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与し、ランレオチドは 120mg を 4 週毎に 1 回皮下投与した。投与薬は非盲検とし、本剤の用量は盲検とした。

合計 198 例が本剤 40mg 群（65 例）、本剤 60mg 群（65 例）又は実薬対照群（68 例）に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である投与 24 週後の奏効率は、本剤 40mg 群 15.4%（10/65 例、95%信頼区間：7.6%、26.5%）、本剤 60mg 群 20.0%（13/65 例、95%信頼区間：11.1%、31.8%）、実薬対照群 0%（0/68 例、95%信頼区間：0%、5.3%）であり、本剤 40mg 群及び本剤 60mg 群の奏効率は、いずれも実薬対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた（層別ロジスティック回帰モデルを用いて算出した片側調整 p 値はそれぞれ、 $p=0.0006$ 及び $p<0.0001$ ）。

投与 24 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤 40mg 群 -14.4±18.78%（42 例）、本剤 60mg 群 -9.4±17.28%（37 例）、実薬対照群 -2.0±14.97%（36 例）であった。

2. クッシング病患者

クッシング病患者を対象とした無作為化二重盲検国際共同試験³⁾

クッシング病患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を検討した。本剤の開始用量は 10mg 又は 30mg とし、4 週毎に 1 回筋肉内投与した。投与 4、7、9 ヶ月後に、平均尿中遊離型コルチゾール濃度に応じ、10、30 又は 40mg の範囲

で 1 用量レベルずつの増量が許容され、安全性に問題がある場合には必要に応じ、5mg に達するまで減量とされた。合計 150 例が本剤 10mg 群（74 例）又は本剤 30mg 群（76 例）に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である投与 7 ヶ月後の奏効率（平均尿中遊離型コルチゾール濃度が基準値上限の 166.48nmol/24hours 以下であった被験者の割合）は、本剤 10mg 群 41.9%（31/74 例、95%信頼区間：30.51%、53.94%）、本剤 30mg 群 40.8%（31/76 例、95%信頼区間：29.65%、52.67%）であった。いずれの群も 95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値である 15%を超え、本剤 10mg 及び 30mg の有効性が確認された。

投与 12 ヶ月後の平均尿中遊離型コルチゾール濃度のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤 10mg 群 -195.1±282.46nmol/24hours（50 例）、本剤 30mg 群 -247.6±387.05nmol/24hours（54 例）であった。

投与 12 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤 10mg 群 -22.4±34.66%（35 例）、本剤 30mg 群 -16.8±36.32%（38 例）であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁸⁾

通常、下垂体腺腫には、5 種類のソマトスタチン受容体サブタイプ（sstr1~5）が発現している。ソマトスタチン受容体サブタイプに対するパシレオチドの結合親和性（IC₅₀ 値）は、sstr1 で 9.3±0.1nM、sstr2 で 1.0±0.1nM、sstr3 で 1.5±0.3nM、sstr4 で >100nM、sstr5 で 0.16±0.01nM（平均値±標準誤差）であり、sstr1、2、3 及び 5 に対し高い親和性を示す。これら複数のsstr サブタイプへの結合を介して GH 分泌を抑制する。副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌抑制については主にsstr5 を介すると考えられている。^{19,21)}

2. GH 分泌抑制作用

パシレオチドは、*in vitro* において、成長ホルモン刺激ホルモン（GHRH）刺激による初代培養ラット下垂体細胞からの GH 分泌を抑制した。*In vivo* において、ラットへの皮下投与により血中 GH 濃度を低下させた。¹⁹⁾

ラットへの浸透圧ミニポンプを用いた持続皮下投与では、GHRH 刺激による GH 分泌を抑制した。²⁰⁾

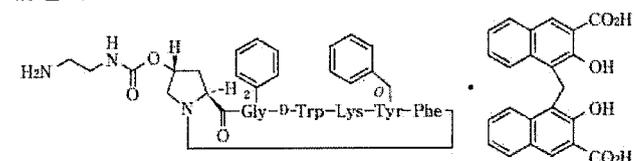
3. ACTH 分泌抑制作用

パシレオチドは、*in vitro* において、マウス下垂体由来腫瘍細胞からの ACTH 分泌を抑制した。¹⁹⁾

In vivo において、正常ラットへの静脈内投与により、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン刺激による ACTH 分泌及びコルチコステロン分泌を抑制した。²²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：パシレオチドパモ酸塩（Pasireotide Pamoate）

(新聞発表用)

1	販売名	オレンシア点滴静注用 250mg												
2	一般名	アバタセプト (遺伝子組換え)												
3	申請者名	ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社												
4	成分・含量	1 バイアル中アバタセプト (遺伝子組換え) 250 mg 含有												
5	用法・用量	<p><u>関節リウマチ</u></p> <p>通常、成人にはアバタセプト (遺伝子組換え) として以下の用量を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>投与量</th> <th>バイアル数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg 未満</td> <td>500mg</td> <td>2 バイアル</td> </tr> <tr> <td>60kg 以上 100kg 以下</td> <td>750mg</td> <td>3 バイアル</td> </tr> <tr> <td>100kg を超える</td> <td>1 g</td> <td>4 バイアル</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u></p> <p>通常、アバタセプト (遺伝子組換え) として 1 回 10mg/kg (体重) を点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>ただし、体重 75kg 以上 100kg 以下の場合は 1 回 750mg、体重 100kg を超える場合は 1 回 1g を点滴静注すること。</p>	患者の体重	投与量	バイアル数	60kg 未満	500mg	2 バイアル	60kg 以上 100kg 以下	750mg	3 バイアル	100kg を超える	1 g	4 バイアル
患者の体重	投与量	バイアル数												
60kg 未満	500mg	2 バイアル												
60kg 以上 100kg 以下	750mg	3 バイアル												
100kg を超える	1 g	4 バイアル												
6	効能・効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>関節リウマチ</p> <p><u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u></p>												
7	備考	<p>アバタセプト (遺伝子組換え) は、ヒト cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) の細胞外領域とヒト IgG1 の Fc 領域より構成される遺伝子組換え融合タンパクである。今回、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の効能・効果及び用法・用量について承認事項一部変更承認申請を行ったものである。</p> <p>別紙：添付文書</p>												

貯 法：遮光して2～8℃で保存
 使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

承認番号	22200AMX00863000
薬価収載	2010年9月
販売開始	2010年9月
効能追加	2018年2月
国際誕生	2005年12月

T細胞選択的共刺激調節剤

オレンシア® 点滴静注用250mg

ORENCIA® FOR I.V. INFUSION

アバタセプト(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、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

※※



※※【警告】

1. 本剤を投与された患者に、重篤な感染症等があらわれることがある。敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命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医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
2. 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と適応疾患の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)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

※※【組成・性状】

1. 組成

本製品は、オレンシア点滴静注用250mgのバイアル及び調製専用シリンジからなる。

オレンシア 点滴静注用 250mg	成 分		1バイアル 中の分量
	有効成分	アバタセプト(遺伝子組換え)	250mg
添加剤	マルトース水和物	500mg	
	リン酸二水素ナトリウム水和物	17.2mg	
	その他、等張化剤及びpH調節剤を含有する。		

調製専用シリンジ：1個

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。

2. 製剤の性状

外 観	白色～微黄白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)
pH	7.2～7.8 [25mg/mL 日局注射用水]
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約0.8 [25mg/mL 日局注射用水]

※※【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

※※(効能・効果に関連する使用上の注意)

- (1) 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
- (2) 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと(「重要な基本的注意」の項参照)。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性は確立していないので、併用を避けること。
- (3) 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないので、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。

※※【用法及び用量】

関節リウマチ

通常、成人にはアバタセプト(遺伝子組換え)として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60kg未満	500mg	2バイアル
60kg以上100kg以下	750mg	3バイアル
100kgを超える	1g	4バイアル

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アバタセプト(遺伝子組換え)として1回10mg/kg(体重)を点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。
 ただし、体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg、体重100kgを超える場合は1回1gを点滴静注すること。

※※(用法・用量に関連する使用上の注意)

(1) 調製方法

- 1) 患者の体重に基づき必要なバイアル数を準備する。
- 2) 本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び18～21Gの注射針を用いて、本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水(日局生理食塩液も使用可)で溶解してアバタセプト(遺伝子組換え)25mg/mLの濃度とした後、必要量を日局生理食塩液で希釈する[シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため廃棄すること。](「適用上の注意」の項参照)。

(2) 投与方法

- 1) 本剤の希釈液の全量を30分かけて点滴静注する。
- 2) 本剤は、無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低い0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 3) 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

【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) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者) [結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) 易感染性の状態にある患者[感染症を誘発するおそれがある。]
- (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある。] (「重大な副作用」の項参照)
- (5) 慢性閉塞性肺疾患のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤と抗TNF製剤の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、抗TNF製剤等の生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 本剤に関連した過敏症又はアナフィラキシー様症状が報告されている。重篤な過敏症又はアナフィラキシー様症状が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。
- (3) 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構やワクチン接種に対する応答に影響を及ぼす可能性があるため、下記の点に注意すること。

1) 感染症

- ① 本剤を投与された患者に、敗血症や肺炎を含む重篤な感染症が報告されており、致命的な経過をたどることがある。重篤な感染症の多くは、免疫抑制療法を併用している患者において認められている。感染症の再発を繰り返す患者、易感染性の状態にある患者、あるいは慢性、潜在性の感染又は局所感染がある患者に対して本剤の使用を考慮する場合、感染症の発現や増悪に十分注意すること。また、本剤投与中は、十分な観察を行い新たな感染症の発現に注意すること。重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ② 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロング遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
 - (1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - (2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - (3) インターフェロング遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者
 - (4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
- ③ 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。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)に本剤

を投与する場合は、患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B型肝炎の再燃の徴候に注意すること。なお、臨床試験では、ウイルス肝炎のスクリーニング検査で陽性であった患者は試験対象から除外された。

2) 悪性腫瘍

臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている(「臨床成績」の項参照)。本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。

3) 予防接種

本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるので、生ワクチン接種を行わないこと。また、一般に本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤は、予防接種の効果を低下させる可能性がある。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。

- (4) 慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合には、慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現したとの報告があるので十分注意すること。
- (5) 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

※※3. 副作用

副作用の概要

関節リウマチ

<国内臨床試験>

国内の臨床試験において、安全性評価対象223例中186例(83.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、上気道感染^{注1)}76例(34.1%)、上気道の炎症24例(10.8%)、口内炎20例(9.0%)、発疹^{注2)}15例(6.7%)、高血圧13例(5.8%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、リンパ球減少28例(12.6%)、血圧上昇26例(11.7%)、白血球増加26例(11.7%)、ALT(GPT)増加20例(9.0%)、血圧低下14例(6.3%)、尿中白血球陽性13例(5.8%)等であった。(承認時まで)

注1)鼻咽喉炎を含む

注2)湿疹、痒疹、紅斑を含む

<国内使用成績調査(全例調査)>

市販後に実施した使用成績調査(全例調査)において、安全性解析対象症例3,985例中614例(15.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、上気道の炎症47例(1.2%)、帯状疱疹39例(1.0%)、気管支炎35例(0.9%)、口内炎35例(0.9%)、鼻咽喉炎34例(0.9%)等であった。(2013年3月集計時)

<海外臨床試験>

海外の二重盲検比較試験において、安全性評価対象1,955例中1,020例(52.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は頭痛195例(10.0%)、悪心118例(6.0%)、上気道感染93例(4.8%)、浮動性めまい90例(4.6%)、下痢72例(3.7%)、疲労69例(3.5%)、鼻咽喉炎63例(3.2%)等であった。(承認時まで)

(投与直後の有害事象)

海外の二重盲検比較試験のうち3試験(安全性評価対象1,650例)において、投与直後の有害事象(投与開始後1時間以内に発現した有害事象)は、プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められた(本剤投与群で9.8%、プラセボ群で6.7%)。本剤投与群で認められた主な事象(>1.0%)は、浮動性めまい(2.1%)、頭痛(1.8%)、高血圧(1.2%)であった。1%以下で0.1%を上まわった事象は、低血圧、血圧上昇、呼吸困難等の心肺症状のほか、悪心、潮紅、蕁麻疹、咳嗽、過敏症、そう痒症、発疹、喘鳴であった。

若年性特発性関節炎

<国内臨床試験>

国内第Ⅲ相試験において、安全性評価対象20例中6例(30.0%)に副作用が認められた。副作用の内訳は、胃腸炎、鼻咽喉炎、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、便秘、悪心、口内炎、低体温各1例(5.0%)であった。(承認時まで)

<海外臨床試験>

海外第Ⅲ相試験の非盲検導入期(投与開始後16週まで)において、安全性評価対象190例中52例(27.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛10例(5.3%)、浮動性めまい5例(2.6%)、悪心4例(2.1%)、副鼻腔炎4例(2.1%)等であった。(承認時まで)

副作用の発現頻度は、関節リウマチの適応に対する本剤及び皮下注射剤の国内臨床試験並びに本剤の全例調査、若年性特発性関節炎の適応に対する本剤の国内臨床試験の結果により算出した。

(1) 重大な副作用

- 1) 重篤な感染症：敗血症(0.1%)、肺炎(1.0%)、蜂巣炎(0.4%)、局所感染(0.1%未満)、尿路感染(0.3%)、気管支炎(1.2%)、憩室炎(0.1%未満)、急性腎盂腎炎(0.1%未満)等の重篤な感染症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、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な過敏症：ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)及び低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 間質性肺炎(0.4%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に通院を行うなど、注意すること。

(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。

種類\頻度	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注)
血液・リンパ系		白血球増加、リンパ球減少、白血球減少、血小板減少、好中球減少、好酸球増加、貧血、鉄欠乏性貧血		赤芽球癆
精神・神経系		頭痛、浮動性めまい、睡眠障害(不眠症を含む)、末梢性ニューロパチー	錯感覚、うつ病、味覚異常、片頭痛、脳梗塞、脳炎	不安
眼		結膜炎、眼乾燥、角膜炎	麦粒腫、眼瞼炎、結膜出血、眼痛、細菌性結膜炎	視力低下
耳		回転性めまい、中耳炎	耳鳴、耳不快感	
循環器		血圧上昇、血圧低下、高血圧、動悸	徐脈、潮紅、頻脈、低血圧、ほてり、上室性期外収縮	
呼吸器	上気道感染(鼻咽喉頭炎を含む)、上気道の炎症、下気道感染(気管支炎を含む)	咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎	気管支痙攣、咽頭膿瘍、高炭酸ガス血症、鼻閉	咽頭絞扼感

種類\頻度	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注)
消化器	口内炎	悪心、下痢、胃炎、腹痛、便秘、嘔吐、胃腸炎、齶歯、歯周炎、胃潰瘍、胃ポリープ、腹部不快感、腸炎、感染性腸炎、歯肉炎	消化不良、アフタ性口内炎、歯感染、歯周病、舌炎、口唇炎、逆流性食道炎、胃腸出血、歯痛	口腔内潰瘍形成
皮膚	発疹(湿疹、痒疹、紅斑を含む)	爪真菌症、白癬感染、爪囲炎、蕁麻疹、乾癬	脱毛症、ざ瘡、皮膚膿腫、毛包炎、膿皮症、皮下組織膿瘍、発汗障害、白血球破砕性血管炎、爪の障害	感染性皮膚潰瘍、皮膚乾燥、挫傷発生の増加傾向、多汗症
筋・骨格系		筋痙縮、背部痛	関節痛、骨髄炎、細菌性関節炎	四肢痛
生殖器				無月経、月経過多
泌尿器		尿中白血球陽性、膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿中血陽性、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性	膿尿、頻尿、血尿、腎盂腎炎、排尿困難	
代謝		血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、高コレステロール血症	高脂血症、血中コレステロール増加、糖尿病、血中カリウム増加	
肝臓		ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加、脂肪肝、血中アルカリホスファターゼ増加	胆石症、胆嚢ポリープ、血中ビリルビン増加、胆管炎	
投与部位			注射部位反応(そう痒感、紅斑、疼痛、丘疹、発疹等)	
抵抗機構	帯状疱疹	ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペス、真菌感染、インフルエンザ	単純ヘルペス、創傷感染、水痘	インフルエンザ様疾患、バルボウイルス感染

【薬効薬理】

1. 作用機序

アバタセプトは抗原提示細胞表面のCD80/CD86に結合することでCD28を介した共刺激シグナルを阻害する。その結果、関節リウマチの発症に関与するT細胞の活性化及びサイトカイン産生を抑制し、さらに他の免疫細胞の活性化あるいは関節中の結合組織細胞の活性化によるマトリックスメタロプロテアーゼ、炎症性メディエーターの産生を抑制すると考えられる。

2. 薬理作用^{10),11)}

アバタセプトは*in vitro*において抗原特異的なナイーブT細胞及びメモリーT細胞の増殖を減弱させ、IL-2、TNF- α 及びIFN- γ などの炎症性サイトカインの産生を抑制した。また、コラーゲン誘発関節炎ラットにおいて、病態の進行、抗コラーゲン抗体の産生及び関節破壊を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アバタセプト(遺伝子組換え)

Abatacept(Genetical Recombination)

本質：アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で、1～125番目はヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4、及び126～358番目はヒトIgG1に由来する改変型Fc領域からなり、131、137、140及び149番目のアミノ酸残基がSerに置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アバタセプトは358個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質(分子量：約92,000)である。

※※【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。

関節リウマチ

- 1) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
- 2) 本剤の有効性(関節破壊の進展防止に関する評価を含む)及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

【包装】

オレンシア点滴静注用250mg：1バイアル

調製専用シリンジ：1個

※※【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：日本人関節リウマチ患者における単回及び反復投与試験 [IM00-001]
- 2) 社内資料：日本人関節リウマチ患者における母集団薬物動態解析報告書 [IM00-002]
- 3) 社内資料：メトトレキサート又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容の若年性特発性関節炎患者を対象としたアバタセプト点滴静脈内投与時の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討する多施設共同非盲検第3相試験
- 4) 社内資料：日本人若年性特発性関節炎患者における母集団薬物動態解析報告書
- 5) 社内資料：メトトレキサートに対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象としたabatacept 2用量の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験(第II相臨床試験) [IM00-003]
- 6) Kremer, J. M., et al. : Ann Intern Med., 144(12), 865(2006) [IMA6-004]
- 7) Genovese, M. C., et al. : N. Engl. J. Med., 353(11), 1114(2005) [IMA5-001]
- 8) Ruperto N, Lovell DJ, et al. : Lancet, 372 : 383-91 (2008) [IMA8-035]
- 9) 社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度 [IM00-004]
- 10) 社内資料：CD4陽性T細胞に対するアバタセプトの作用(*in vitro*) [IM00-005]
- 11) 社内資料：コラーゲン誘発関節炎モデルに対するアバタセプトの作用(*in vivo*) [IM00-006]

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。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 0120-093-507

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

®：登録商標



製造販売元
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1



プロモーション提携
小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

医薬品トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「NK」、同点滴静注用 150 mg 「NK」、トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「GTH」及び同点滴静注用 150 mg 「GTH」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

1. 概要

医薬品トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「NK」、同点滴静注用 150 mg「NK」、トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「GTH」及び同点滴静注用 150 mg 「GTH」は、ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150 を先行バイオ医薬品として承認申請されたバイオ後続品である。医薬品医療機器総合機構における審査の結果、承認して差し支えないとされるとともに、製品による感染症の発生リスクから生物由来製品に該当し、毒薬及び劇薬に指定されていない先行バイオ医薬品と同等/同質であることから原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬には該当しないと判断され、平成 30 年 2 月 2 日の医薬品第二部会の審議において、本品目の生物由来製品の指定が可とされた。

2. 承認申請された医薬品

- 【販売名】 ①トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「NK」
②トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「NK」
③トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「GTH」
④トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「GTH」
- 【一般名】 トラスツズマブ（遺伝子組換え） [トラスツズマブ後続 1]
- 【申請者名】 ①、②日本化薬株式会社
③、④Celltrion Inc.
- 【剤形・含量】 トラスツズマブ（遺伝子組換え） [トラスツズマブ後続 1] を、
① 1 バイアル中に 64.5 mg 含有する注射剤¹⁾
② 1 バイアル中に 156 mg 含有する注射剤²⁾
③ 1 シリンジ中に 64.5 mg 含有する注射剤¹⁾
④ 1 シリンジ中に 156 mg 含有する注射剤²⁾
- ¹⁾ 日本薬局方注射用水 3.0mL で溶解し注射液を用時調製した際に、トラスツズマブ（遺伝子組換え） [トラスツズマブ後続 1] 60 mg を含む注射液を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。
- ²⁾ 日本薬局方注射用水 7.2mL で溶解し注射液を用時調製した際に、トラスツズマブ（遺伝子組換え） [トラスツズマブ後続 1] 150 mg を含む注射液を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。
- 【効能・効果】 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

3. 指定の内容

医薬品トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「NK」、同点滴静注用 150 mg「NK」、トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「CTH」及び同点滴静注用 150 mg 「CTH」について、生物由来製品に指定する。

(新聞発表用)

1	販 売 名	タフィンラーカプセル 50mg, 同カプセル 75mg
2	一 般 名	ダブラフェニブメシル酸塩
3	申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	タフィンラーカプセル 50mg: 1 カプセル中ダブラフェニブメシル酸塩 59.25mg (ダブラフェニブとして 50mg) タフィンラーカプセル 75mg: 1 カプセル中ダブラフェニブメシル酸塩 88.88mg (ダブラフェニブとして 75mg)
5	用 法 ・ 用 量	<u>悪性黒色腫の場合</u> 通常、成人にはダブラフェニブとして1回 150mg を1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>非小細胞肺癌の場合</u> <u>トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして1回 150mg を1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>
6	効 能 ・ 効 果	<u>1. BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</u> <u>2. BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u>
7	備 考	「添付文書 (案)」を別紙として添付。 本剤は、 BRAF キナーゼ (BRAF : B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase) 阻害剤であり、今回、 BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に関する効能・効果について申請したものである。

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤
BRAF阻害剤

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)

承認番号	50mg：22800AMX00372000 75mg：22800AMX00373000
薬価収載	2016年5月
販売開始	2016年6月
国際誕生	2013年5月
効能追加	2018年3月

タフィンラー®カプセル50mg
タフィンラー®カプセル75mg

Tafinlar® Capsules

NOVARTIS

ダブラフェニブメシル酸塩カプセル

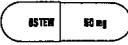
【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

タフィンラー カプセル 50mg	成分・含量	1カプセル中ダブラフェニブメシル酸塩59.25mg (ダブラフェニブとして50mg)
	添加物	セルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸 カプセル本体にヒプロメロース、三二酸化鉄、 酸化チタン含有
	性状	暗赤色不透明の2号硬カプセル
	外形	
	識別コード	GS TEW 50mg
タフィンラー カプセル 75mg	成分・含量	1カプセル中ダブラフェニブメシル酸塩88.88mg (ダブラフェニブとして75mg)
	添加物	セルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸 カプセル本体にヒプロメロース、三二酸化鉄、 酸化チタン含有
	性状	暗紅白色不透明の1号硬カプセル
	外形	
	識別コード	GS LHF 75mg
	大きさ(約)	長径：18.0mm 短径：6.4mm 質量：0.242g
	大きさ(約)	長径：19.4mm 短径：6.9mm 質量：0.346g

【効能又は効果】

1. BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
- * 2. BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- * 1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。
2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

®登録商標

***【用法及び用量】**

悪性黒色腫の場合

通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

非小細胞肺癌の場合

トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。〔薬物動態〕の項参照)
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休業、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休業、減量することなく治療を継続することができる。

休業、減量及び中止基準

NCI-CTCAE ^(注1) によるGrade判定	処置
忍容不能なGrade 2 又はGrade 3	休業 Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開

注1) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

用量調節の目安

用量調節段階 ^(注2)	投与量
通常投与量	1回150mg（1日2回）
1段階減量	1回100mg（1日2回）
2段階減量	1回75mg（1日2回）
3段階減量	1回50mg（1日2回）
4段階減量	投与中止

注2) 適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

【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) 中等度以上の肝機能障害患者〔本剤の曝露量が増加する可能性がある。〕
 - (2) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。
- (2) 有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）、新たな原発性悪性黒色腫があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (3) 皮膚以外の部位に悪性腫瘍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、適切な処置を行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (4) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (5) ぶどう膜炎（虹彩炎を含む）等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- (6) ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤はCYP2C8及び3A4の基質となる。また、本剤はCYP2C9及び3A4を誘導することが示されている。

*併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール （経口剤は国内未承認） クラリスロマイシン リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル （国内未承認） 等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP2C8阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤がCYP2C8を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A及びCYP2C8誘導剤 リファンピシン 等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、CYP3A及びCYP2C8誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤がCYP3A及びCYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A基質 ミダゾラム 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等） デキサメタゾン 等	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C9基質 ワルファリン等	CYP2C9により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）	本剤がCYP2C9を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
OATP1B1及びOATP1B3基質 HMG-CoA還元酵素阻害剤（ロスバスタチン）等	OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）	本剤がOATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

*4. 副作用

〈トラメチニブとの併用時の成績〉

BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした本剤とトラメチニブとの併用投与による国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）において、12例中12例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱8例（66.7%）、AST（GOT）増加、末梢性浮腫各6例（50.0%）であった。

BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験及びMEK116513試験）のトラメチニブとの併用投与群において、559例中501例（89.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱271例（48.5%）、悪寒156例（27.9%）、疲労126例（22.5%）であった。（承認時までの集計）

BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）のトラメチニブとの併用投与群において、93例中83例（89.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱46例（49.5%）、悪心36例（38.7%）、嘔吐25例（26.9%）、皮膚乾燥25例（26.9%）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

〈本剤単独投与時の成績〉

国内第Ⅰ相臨床試験（BRF116056試験）において、12例中12例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、脱毛症、発熱、関節痛各6例（50.0%）であった。

BRAF V600E変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（BRF113683試験）の本剤単独投与群において、187例中164例（87.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、過角化63例（33.7%）、皮膚乳頭腫40例（21.4%）、脱毛症37例（19.8%）であった。（承認時までの集計）

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、トラメチニブとの併用時の副作用は臨床試験（MEK115306試験、MEK116513試験及びE2201試験）に基づき、本剤単独投与時の副作用は海外臨床試験（BRF113683試験）に基づき記載した。また、これらの臨床試験で認められていない副作用は頻度不明とした。なお、重大な副作用の発現頻度は、トラメチニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。

(1) 重大な副作用

- *1) 有棘細胞癌：皮膚有棘細胞癌（0.6%、1.6%）、ケラトアカントーマ（0.3%、3.7%）、ボーエン病（0.5%、頻度不明）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、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- *2) 悪性腫瘍（二次発癌）：原発性悪性黒色腫（0.2%、1.1%）等の悪性腫瘍（二次発癌）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、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

*3) 心障害：心不全 (0.2%、0.5%)、左室機能不全 (0.3%、1.4%)、駆出率減少 (6.4%、4.7%) 等の心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

*4) 肝機能障害：ALT (GPT) (9.4%、1.6%)、AST (GOT) (9.2%、0.5%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

*5) 深部静脈血栓症 (いずれも頻度不明)、肺塞栓症 (0.3%、頻度不明)：深部静脈血栓症、肺塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 脳血管障害：脳出血 (いずれも頻度不明)、脳血管発作 (いずれも頻度不明) 等の脳血管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

***2) その他の副作用**

次のような症状があらわれることがあるので、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。

トラメチニブとの併用時

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
感染症	-	-	毛包炎、膿疱性皮疹	蜂巣炎、尿路感染、鼻咽頭炎、爪囲炎
血液	-	-	好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症	-
代謝	-	-	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症	高血糖
神経系	-	頭痛	浮動性めまい	-
眼	-	-	霧視、視力障害	網膜色素上皮剥離、網脈絡膜症、ぶどう膜炎、網膜剥離、眼窩周囲浮腫
心・血管	心拍数減少	-	高血圧、低血圧、出血(鼻出血、歯肉出血等)	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc間隔延長
呼吸器	間質性肺炎	-	咳嗽、呼吸困難	肺臓炎
消化器	-	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	膵炎
肝胆道系	-	-	ALP増加、γ-GTP増加	-
皮膚	-	発疹、皮膚乾燥	そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎、光線過敏症	皮膚亀裂
筋骨格系	-	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙攣、血中CK (CPK) 増加	横紋筋融解症
腎	急性腎障害	-	-	腎炎、腎不全、尿管間質性腎炎
全身	-	発熱、疲労、悪寒、無力症	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症	顔面浮腫
その他	過敏症	-	脂漏性角化症	乳頭腫、アクロコルドン

本剤単独投与時

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
感染症	-	-	鼻咽頭炎	-
代謝	-	-	高血糖、食欲減退、低リン酸血症	-
神経系	-	頭痛	-	-
心・血管	QT/QTc間隔延長	-	-	-
眼	ぶどう膜炎	-	-	-
呼吸器	-	-	咳嗽	-
消化器	-	-	悪心、嘔吐、下痢、便秘	膵炎
皮膚	脂肪織炎	発疹、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群	そう痒症、皮膚乾燥、日光角化症、皮膚病変、紅斑、光線過敏症	-
筋骨格系	-	関節痛	筋肉痛、四肢痛	-
腎	腎不全、急性腎障害、尿管間質性腎炎	-	-	-
全身	-	疲労、発熱、無力症	悪寒、インフルエンザ様疾患	-
その他	過敏症	-	乳頭腫、アクロコルドン、脂漏性角化症	-

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性がある婦人には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量・胎児体重の低値、骨化遅延が20mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約0.3倍)以上の群でみられ、黄体数・着床数の低値、着床前・後死亡率の高値、生存胎児数の低値、心室中隔欠損及び胸腺分離が300mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約1.9倍)群で認められている。また、マウス、ラット及びブイヌでは雄性生殖器に悪影響が認められている。〕(「9. その他の注意」の項参照)
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与時の報告は知られていない。

処置：過量投与時の解毒剤は知られていないので、過量投与が疑われた場合には、本剤を中断し適切な対症療法を行うこと。

9. その他の注意

- (1) 変異型RASを伴う野生型BRAF細胞をBRAF阻害剤で処理することにより、MAPKシグナル伝達の活性化が示されている。臨床試験においては、RAS遺伝子変異を有する腫瘍の発現が報告されている。
- (2) マウス、ラット及びブイヌにおいて精巣/精巣上体に悪影響(精上皮の変性、精細管萎縮、精子数減少等)が5mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約0.2倍)以上の群でみられ、ラット及びブイヌでは休薬後においても回復性は認められなかった。
- (3) マウス、ラット及びブイヌにおいて心臓又は血管への悪影響(冠動脈の変性/壊死、出血、房室弁の肥大/出血、心房の線維血管性増殖、肝動脈の変性、血管/血管周囲炎等)

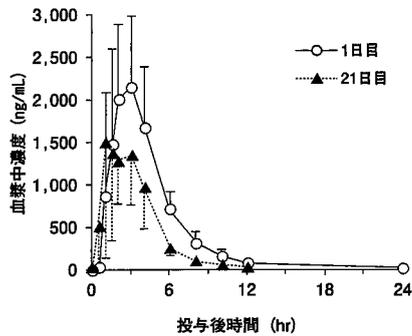
が15mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.5倍）以上の群でみられた。

- (4) イヌにおいて気管支肺胞の炎症が20mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約8.4倍）以上の群でみられた。
- (5) *In vitro* 3T3光毒性試験で陽性を示し、また、ヘアレスマウスを用いた*in vivo*試験で100mg/kg（臨床曝露量（Cmax）の約31倍）以上の群で光毒性反応がみられた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

日本人固形癌患者12例にダブラフェニブ75～150mg（ヒプロメロースカプセル）を空腹時に単回経口投与した時、血漿中ダブラフェニブ濃度は投与1.0～4.0時間後に最大となった。²⁾ その後、血漿中ダブラフェニブ濃度は二相性を示して低下し、消失半減期は約5～15時間であった。Cmax及びAUC_{0-12h}は75mg群と100mg群の間では投与量増加に伴い増加したが、100mg群と150mg群は同程度であった。反復投与後の血漿中ダブラフェニブのAUC_{0-12h}は単回投与時と比べて約40%減少し、ダブラフェニブ代謝の自己誘導が示唆された。血漿中ダブラフェニブ濃度は、投与開始後21日目までには定常状態に達すると考えられた。外国人固形癌患者4例のマイクロドーズ試験で、ダブラフェニブ150mgを単回経口投与した時の、¹⁴Cダブラフェニブ50μgを単回静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは94.5%であった。³⁾



日本人固形癌患者にダブラフェニブ150mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブ濃度推移（平均値±標準偏差、1日目：n=6、21日目：n=5）

日本人固形癌患者にダブラフェニブ75～150mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数 (n)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12h} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1日目	75	3	1.39 (29.9)	4.0 (3.0-4.0)	4.63 (35.6)	15.2 (2,140.1)
	100	3	3.81 (32.2)	1.0 (0.9-2.0)	11.4 (42.9)	13.1 (55.4)
	150	6	2.41 (40.1)	2.5 (1.0-4.0)	9.24 (29.3)	5.07 (47.0) ^a
21日目	75	3	1.43 (75.5)	3.0 (1.5-4.0)	2.85 (41.5)	-
	100	3	2.90 (22.1)	1.0 (0.9-2.0)	6.02 (17.3)	-
	150	5	2.08 (37.0)	1.5 (1.0-3.0)	5.90 (33.3)	-

幾何平均値（変動係数%）、Tmaxは中央値（最小値-最大値）
a：n=5

2. 食事の影響⁴⁾

外国人固形癌患者14例にダブラフェニブ150mgを高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与した時、AUC及びCmaxは絶食下に比べてそれぞれ約31及び51%低下した。また、食後のTmax（6時間）は絶食下（2時間）に比べて遅延した。

3. 分布⁵⁾

ダブラフェニブのヒト血漿蛋白結合率は99.7%であった。
(*in vitro*のデータ)

4. 代謝

(1) *In vitro*⁶⁾

ダブラフェニブは主にCYP2C8及び3A4により水酸化体に代謝され、更にCYP3A4によりカルボン酸体に代謝された。また、カルボン酸体は非酵素的に脱メチル化された。

(2) *In vivo*

血漿中には、主にカルボン酸体が検出された（血中放射能の約54%）（外国人）。⁷⁾ その他にはt-ブチル基が酸化された水酸化体、脱カルボン酸化された脱メチル体が検出された（外国人及び日本人）。^{2,7)}

5. 排泄⁷⁾

外国人固形癌患者4例に¹⁴Cダブラフェニブの95mg（懸濁液）を単回経口投与した時、尿糞中には投与量の93.8%が回収された（投与後240時間）。放射能の主排泄経路は糞中（投与量の約71.1%）であり、尿中には22.7%が回収された。

6. 相互作用

(1) *In vitro*

ダブラフェニブはCYP2B6及び3A4を誘導した。⁸⁾ また、ダブラフェニブはCYP2C8及び2C19を阻害した（IC₅₀値：それぞれ8.2及び22.4μmol/L）。⁹⁾ ダブラフェニブはPgp及びBCRPの基質であった。¹⁰⁾

(2) *In vivo*

1) トラメチニブ¹¹⁾

外国人固形癌患者17例にトラメチニブ2mgの1日1回反復経口投与とダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与を併用した時、血漿中ダブラフェニブのCmax及びAUCは、ダブラフェニブ単独投与時に比べて、それぞれ約16及び23%増加した。

2) ケトコナゾール¹²⁾

外国人固形癌患者16例にCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤は国内未承認）400mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ75mgの1日2回反復経口投与と併用したときのダブラフェニブのAUC及びCmaxは、ダブラフェニブ単独投与に比べてそれぞれ約71及び33%増加した。

3) ゲムフィブロジル¹³⁾

外国人固形癌患者17例にCYP2C8の阻害作用を有するゲムフィブロジル（国内未承認）600mgの1日2回反復経口投与をダブラフェニブ75mgの1日2回反復経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べてダブラフェニブのAUCは約47%増加したものの、Cmaxは変化しなかった。

4) ワルファリン¹⁴⁾

外国人固形癌患者14例にダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与とワルファリン（S体：CYP2C9の基質、R体：CYP3A4及びCYP1A2の基質）15mg単回経口投与を併用したときのワルファリンのAUCは、ワルファリン単独投与に比べて、S体で約37%、R体で約33%減少した。また、ワルファリンのCmaxはワルファリン単独投与に比べて、S体で約18%、R体で約19%増加した。

*5) ミダゾラム¹⁵⁾

外国人固形癌患者12例にダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与とミダゾラム（CYP3Aの基質）3mgの単回経口投与を併用したときのミダゾラムのAUC及びCmaxは、ミダゾラム単独投与に比べてそれぞれ約74及び61%減少した。

*6) リファンピシン¹⁶⁾

外国人固形癌患者17例にCYP3A及びCYP2C8の誘導作用を有するリファンピシン600mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回反復投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べて、ダブラフェニブのCmaxは27%、AUCは34%減少した。

*7) ロスバスタチン¹⁷⁾

外国人がん患者16例にロスバスタチン（OATP1B1及びOATP1B3の基質）10mgの単回経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ非併用投与に比べて、ロスバスタチンのCmaxは94%、AUCは22%増加した。また、

ダブラフェニブ150mgを1日2回14日間反復投与した後にロスバスタチン10mgを単回経口投与したとき、ダブラフェニブ非併用投与に比べて、ロスバスタチンのCmaxは156%増加、AUCは7%増加した。

*8) ラベプラゾール¹⁶⁾

外国人固形癌患者17例にラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べてダブラフェニブのAUCは3%増加し、Cmaxは12%減少した。

(本剤の承認された用法・用量は【用法及び用量】の項を参照)

臨床成績

* 1. 悪性黒色腫

(1) 日本人における成績

国内第I/II相臨床試験 (MEK116885試験)¹⁸⁾

BRAF V600E/K変異を有する¹⁹⁾ ①進行固形癌患者(第I相パート)及び②根治切除不能な悪性黒色腫患者(第II相パート)(症例数:①6例及び②6例)を対象にダブラフェニブ(1回150mgを1日2回連日投与)とトラメチニブ(2mgを1日1回連日投与)を併用する第I/II相試験を実施した。第II相パートにおける奏効率²⁰⁾は83%(5/6例)であった。

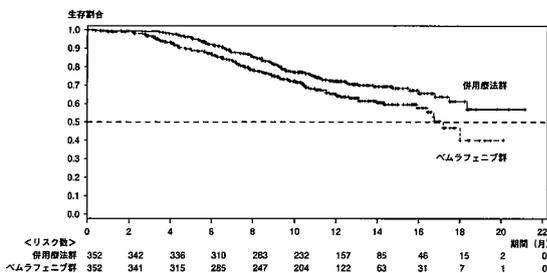
注3) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

注4) RECIST(ver 1.1)ガイドラインによる治験責任医師判定に基づく判定(CR+PR)

(2) 外国人における成績

*1) 海外第III相臨床試験 (MEK116513試験、COMBI-v)¹⁹⁾

BRAF V600E/K変異を有する²¹⁾ 根治切除不能な悪性黒色腫患者704例を対象に、ダブラフェニブ(1回150mgを1日2回連日投与)とトラメチニブ(2mgを1日1回連日投与)を併用する群(併用療法群352例)とベムラフェニブ(1回960mgを1日2回連日投与)を投与する群(ベムラフェニブ群352例)と比較した第III相非盲検無作為化比較試験を実施した。全生存期間(OS)の中間解析において、ベムラフェニブ群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた[Kaplan-Meier法で推定した中央値:併用療法群未到達、ベムラフェニブ群17.2ヵ月、ハザード比0.69(95%信頼区間:0.53-0.89)、層別log-rank検定p=0.005]。



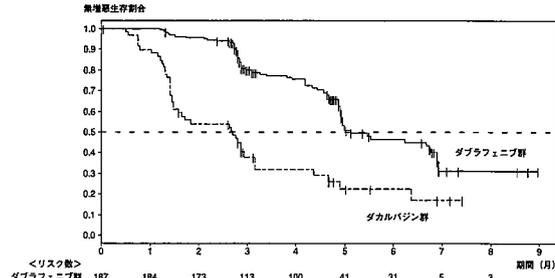
全生存期間(OS)のKaplan-Meier曲線 (MEK116513試験ITT集団、2014年4月17日カットオフ)

*2) 海外第III相臨床試験 (MEK115306試験、COMBI-d)²⁰⁾

BRAF V600E/K変異を有する²³⁾ 根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、ダブラフェニブ(1回150mgを1日2回連日投与)とトラメチニブ(2mgを1日1回連日投与)を併用する群(併用療法群211例)と、ダブラフェニブ(1回150mgを1日2回連日投与)を投与する群(単剤療法群212例)を比較した第III相二重盲検無作為化比較試験を実施した。無増悪生存期間(PFS)の解析において、単剤療法群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた[Kaplan-Meier法で推定した中央値:併用療法群9.3ヵ月、単剤療法群8.8ヵ月、ハザード比0.75(95%信頼区間:0.57-0.99)、層別log-rank検定p=0.035]。なお、OSの最終解析において、Kaplan-Meier法で推定した中央値は併用療法群で25.1ヵ月、単剤療法群で18.7ヵ月であった[ハザード比0.71(95%信頼区間:0.55-0.92)]。

*3) 海外第III相臨床試験 (BRF113683試験、BREAK-3)²¹⁾ BRAF V600E変異を有する²⁵⁾ 根治切除不能な悪性黒色腫患者250例を対象に、ダブラフェニブ(1回150mgを1日2回連日投与)を投与する群(187例)とダカルバジン1,000mg/m²(体表面積)を3週毎に静脈内投与する群(63例)を比較した第III相非盲検無作為化比較試験を実施した。PFSの解析において、ダカルバジン群と比較してダブラフェニブ投与群における統計学的に有意な延長が認められた[Kaplan-Meier法で推定した中央値:ダブラフェニブ投与群5.1ヵ月、ダカルバジン群2.7ヵ月、ハザード比0.30(95%信頼区間:0.18-0.51)、層別log-rank検定p<0.0001]。

注5) 中央測定機関でResponse Genetics, Inc (RGI) IUO assayを用いて検査された。当該検査法との同等性が確認されたTHxID BRAFキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線 (BRF113683試験ITT集団、2011年12月19日カットオフ)

* 2. 非小細胞肺癌

国際共同第II相臨床試験 (E2201試験)²²⁾

BRAF V600E変異を有する²⁶⁾ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ダブラフェニブ(1回150mgを1日2回連日投与)とトラメチニブ(2mgを1日1回連日投与)の併用投与(①白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者57例、②化学療法歴のない患者36例)を検討する第II相非盲検非対照試験を実施した。奏効率²⁷⁾(%)はそれぞれ①63.2(95%信頼区間:49.3-75.6)及び②61.1(95%信頼区間:43.5-76.9)であった。

注6) 米国のClinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 認定又は同等と考えられる検査機関で任意の遺伝子検査法を用いて検査された。当該検査法との同等性が確認されたオンコマイン Dx Target Test CDx システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

薬効薬理

1. 抗腫瘍効果

(1) In vitro

*1) ダブラフェニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株(UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829等)及びヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株、BRAF V600K変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株(WW165、YUMAC、YULAC及びYUSIT1)並びにBRAF V600D変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来WM-115細胞株の増殖を抑制した。^{23,24)}

*2) ダブラフェニブを、MEK1及びMEK2阻害薬であるトラメチニブと併用することにより、UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829、MV522細胞株等に対する増殖抑制作用は各薬剤単独処理と比較して増強した。^{23,24)}

(2) In vivo

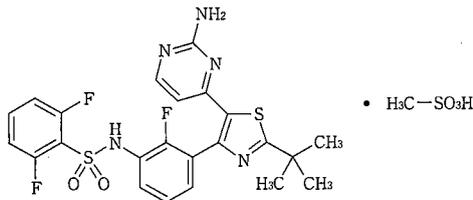
ダブラフェニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。²⁶⁾ また、ダブラフェニブとトラメチニブを併用投与することにより、各薬剤単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強した。²⁶⁾

2. 作用機序

ダブラフェニブは、BRAF変異型(V600E、V600K及びV600D)のキナーゼ活性を阻害した。²⁷⁾ また、ダブラフェニブは、A375P F11細胞株を移植したマウスの腫瘍組織において、RAFシグナル経路下流のERKのリン酸化を阻害した。²⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ダブラフェニブメシル酸塩 (Dabrafenib Mesilate)
化学名：*N*-[3-[5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl]-2,6-difluorobenzenesulfonamide monomethanesulfonate
分子式：C₂₃H₂₀F₃N₅O₂S₂·CH₃O₃S
分子量：615.67
性状：白色～淡黄白色の粉末である。

*【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。

＜BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫＞

国内での治験症例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。

＜BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

国内での治験症例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。

【包装】

タフィンラーカプセル50mg 28カプセル（プラスチックボトル）
タフィンラーカプセル75mg 28カプセル（プラスチックボトル）

【主要文献】

- 1) Hatzivassiliou, G. et al. : Nature 464, 431, 2010 [20160200]
- 2) 社内資料：国内第 I 相試験におけるダブラフェニブの薬物動態 [20160201]
- 3) Denton, C.L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 53(9), 955, 2013 [20160202]
- 4) Ouellet, D. et al. : J. Pharm. Sci. 102, 3100, 2013 [20160203]
- 5) 社内資料：血漿蛋白結合 [20160204]
- 6) 社内資料：In vitro代謝 [20160205]
- 7) Bershas, D.A. et al. : Drug Metab. Dispos. 41 (12), 2215, 2013 [20160206]
- 8) 社内資料：CYPに対するin vitro誘導作用 [20160207]
- 9) 社内資料：CYPに対するin vitro阻害作用 [20160208]
- 10) 社内資料：トランスポーターによるin vitro輸送 [20160209]
- * 11) 社内資料：ダブラフェニブとトラメチニブとの薬物間相互作用 [20160210]
- 12) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用 [20160211]
- 13) 社内資料：ゲムフィブロジルとの薬物間相互作用 [20160212]
- 14) 社内資料：ワルファリンとの薬物間相互作用 [20160213]
- 15) 社内資料：ミダゾラムとの薬物間相互作用 [20160214]
- * 16) 社内資料：リファンピシン又はラベプラゾールとの薬物相互作用 [20170557]
- * 17) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用 [20170558]
- 18) 社内資料：国内第 I / II 相臨床試験 (MEK116885試験) [20160215]
- 19) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (MEK116513試験) [20160216]
- 20) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (MEK115306試験) [20160217]
- 21) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (BRF113683試験) [20160218]
- * 22) 社内資料：国際共同第 II 相臨床試験 (E2201試験) [20170555]
- 23) 社内資料：BRAF変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株の増殖に及ぼす影響 [20160219]

- * 24) 社内資料：BRAF変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響 [20170556]
- 25) 社内資料：マウスにおけるヒト悪性黒色腫由来細胞の増殖抑制作用 [20160220]
- 26) King, A.J. et al. : PLoS One 8(7), e67583, 2013 [20160221]
- 27) 社内資料：BRAF阻害作用 [20160222]

【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下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

(04)

製造販売
ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

6200000015922

(新聞発表用)

1	販 売 名	メキニスト錠 0.5mg, 同錠 2mg
2	一 般 名	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
3	申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	メキニスト錠 0.5mg: 1 錠中トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635mg (トラメチニブとして 0.5mg) メキニスト錠 2mg: 1 錠中トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 2.254mg (トラメチニブとして 2mg)
5	用 法 ・ 用 量	ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	<u>1. BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</u> <u>2. BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u>
7	備 考	「添付文書 (案)」を別紙として添付。 本剤は、MEK キナーゼ (MEK : mitogen-activated extracellular signal-related kinase) 阻害剤であり、今回、 <i>BRAF V600</i> 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に関する効能・効果について申請したものである。

貯法：

遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存
【取扱い上の注意】参照

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤
MEK阻害剤

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）

メキニスト®錠0.5mg
メキニスト®錠2mg

Mekinist Tablets

トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物錠

承認番号	0.5mg:22800AMX00374000 2mg:22800AMX00375000
薬価収載	2016年5月
販売開始	2016年6月
国際誕生	2013年5月
* 効能追加	2018年3月

NOVARTIS

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

メキニスト 錠0.5mg	成分・含量	1錠中トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物0.5635mg（トラメチニブとして0.5mg）		
	添加物	D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、三二酸化鉄		
	性状	黄色変形楕円形のフィルムコーティング錠		
	外形	GS	TFC	
	識別コード	GS TFC		
	大きさ(約)	長径：8.9mm 短径：4.9mm 厚さ：3.7mm 質量：0.149g		
メキニスト 錠2mg	成分・含量	1錠中トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物2.254mg（トラメチニブとして2mg）		
	添加物	D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、ポリソルベート80、三二酸化鉄		
	性状	淡紅色円形のフィルムコーティング錠		
	外形	GS	HMJ	
	識別コード	GS HMJ		
	大きさ(約)	直径：7.5mm 厚さ：3.7mm 質量：0.170g		

【効能又は効果】

1. BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
- * 2. BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

- * 1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。
2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

ダブルフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

1. 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE ^{注1)} によるGrade判定	処置
忍容不能なGrade 2又はGrade 3	休薬 Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開

注1) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

* 用量調節の目安

用量調節段階 ^{注2)}	投与量
通常投与量	2mg（1日1回）
1段階減量	1.5mg（1日1回）
2段階減量	1mg（1日1回）
3段階減量	投与中止

注2) 適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

3. 0.5mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.5mg錠を使用しないこと。

【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) 中等度以上の肝機能障害患者〔本剤の曝露量が増加する可能性がある。〕
 - (2) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
 - (1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）

- (2) 網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- (3) ALT (GPT)、AST (GOT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (4) 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。

*** 3. 副作用**

(ダブルフェニブとの併用時の成績)

BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした本剤とダブルフェニブの併用による国内第I/II相臨床試験 (MEK116885試験) において、12例中12例 (100%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱8例 (66.7%)、AST (GOT) 増加、末梢性浮腫各6例 (50.0%) であった。
BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第III相臨床試験 (MEK115306試験及びMEK116513試験) のダブルフェニブとの併用投与群において、559例中501例 (89.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱271例 (48.5%)、悪寒156例 (27.9%)、疲労126例 (22.5%) であった。
 (承認時までの集計)

BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (E2201試験) のダブルフェニブとの併用投与群において、93例中83例 (89.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱46例 (49.5%)、悪心36例 (38.7%)、嘔吐25例 (26.9%)、皮膚乾燥25例 (26.9%) であった。
 (効能又は効果の一変承認時までの集計)

(本剤単独投与時の成績)

国内第I相臨床試験 (MEK114784試験) で本剤を単独投与した13例中13例 (100%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹11例 (84.6%)、AST (GOT) 増加8例 (61.5%) であった。

BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第III相臨床試験 (MEK114267試験) の本剤単独投与群において、211例中205例 (97.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹118例 (55.9%)、下痢70例 (33.2%) であった。
 (承認時までの集計)

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、ダブルフェニブとの併用時の副作用は臨床試験 (MEK115306試験、MEK116513試験及びE2201試験) に基づき、本剤単独投与時の副作用は海外臨床試験 (MEK114267試験) に基づき記載した。また、これらの臨床試験で認められていない副作用は頻度不明とした。なお、重大な副作用の発現頻度は、ダブルフェニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。

(1) 重大な副作用

- *1) **心障害**：心不全 (0.2%、0.5%)、左室機能不全 (0.3%、1.4%)、駆出率減少 (6.4%、4.7%) 等の心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- *2) **肝機能障害**：ALT (GPT) (9.4%、4.3%)、AST (GOT) (9.2%、5.2%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

- 3) **間質性肺疾患** (頻度不明、0.5%)：間質性肺疾患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。
- 4) **横紋筋融解症** (0.2%、頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、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。
- *5) **深部静脈血栓症** (いずれも頻度不明)、**肺塞栓症** (0.3%、頻度不明)：深部静脈血栓症、肺塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **脳血管障害**：脳出血 (いずれも頻度不明)、脳血管発作 (いずれも頻度不明) 等の脳血管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*** (2) その他の副作用**

次のような症状があらわれることがあるので、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。

ダブルフェニブとの併用時

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
感染症	-	-	毛包炎、膿疱性皮疹	蜂巣炎、尿路感染、鼻咽頭炎、爪囲炎
血液	-	-	好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症	-
代謝	-	-	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症	高血糖
神経系	-	頭痛	浮動性めまい	-
眼	網膜静脈閉塞	-	霧視、視力障害	網膜色素上皮剥離、ぶどう膜炎、眼窩周囲浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少	-	高血圧、低血圧、出血 (鼻出血、歯肉出血等)	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc間隔延長
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	-	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	膵炎
肝胆道系	-	-	ALP増加、γ-GTP増加	-
皮膚	-	発疹、皮膚乾燥	そう痒症、ご瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎	皮膚亀裂
筋骨格系	-	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中CK (CPK) 増加	-
腎	急性腎障害	-	-	腎炎、腎不全、尿管間質性腎炎
全身	-	発熱、疲労、悪寒、無力症	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症	顔面浮腫
その他	過敏症	-	脂漏性角化症	乳頭腫、皮膚有棘細胞癌、アクトロコルドン、新規の原発性悪性黒色腫、ケラトアカントーマ、ボーエン病

本剤単独投与時

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
感染症	蜂巣炎	-	毛包炎、爪囲炎、膿疱性皮疹	-
血液	-	-	貧血	-

【薬物動態】

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
代謝	-	-	-	脱水
眼	網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離	-	眼窩周囲浮腫、霧視	視力障害、視神経乳頭浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少、QT/QTc間隔延長	-	高血圧、リンパ浮腫、出血（鼻出血、歯肉出血等）	徐脈
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	膵炎	下痢、悪心	嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	-
肝胆道系	-	-	ALP増加	-
皮膚	-	発疹、ご瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛症	そう痒症、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚亀裂、ひび・あかざれ	-
筋骨格系	-	-	血中CK (CPK) 増加	-
全身	-	疲労、末梢性浮腫	発熱、顔面浮腫、粘膜の炎症、無力症	-
その他	-	-	-	過敏症

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

5. 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が望ましい。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。本剤を妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明すること。〔動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が0.094/0.031mg/kg/日（初回/2回目以降の投与量；臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上の群でみられ、ウサギにおいて母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が0.077/0.0385mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.1倍）以上の群で認められている。〕
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 過量投与

徴候、症状：過量投与時の報告は知られていない。
処置：過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与が疑われた場合には、患者の状態を観察し適切な対症療法を行うこと。また、本剤は血漿蛋白結合が強いので、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

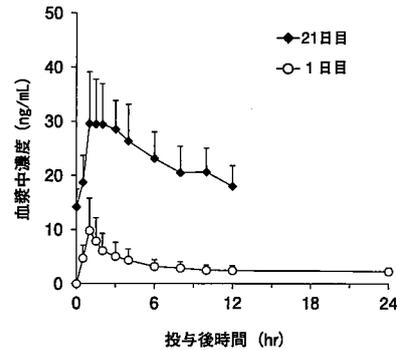
8. その他の注意

- ラットの0.016mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少がみられたことから、受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。
- マウスの0.25mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約3倍）以上の群で心臓の病理組織学的変化を伴わない左室機能の低下並びに心拍数及び心重量の低値、ラットの1mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.5~0.8倍）群で血清リンの高値を伴う心筋の鈣質沈着及び壊死がみられた。
- In vitro 3T3 NRU光毒性試験において、本剤は光毒性を有する可能性が示唆された。

1. 血漿中濃度

日本人固形癌患者6例に、ダブラフェニブ150mgの1日2回併用下でトラメチニブ2mgを1日1回空腹時に反復経口投与した時、トラメチニブの血漿中濃度は投与後1時間で最高濃度に達した。¹⁾

外国人固形癌患者4例にトラメチニブ2mgを単回経口投与及び¹⁴C]トラメチニブ5μgを単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約72.3%であった。²⁾



日本人固形癌患者にダブラフェニブ併用下でトラメチニブ2mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中トラメチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）

日本人固形癌患者にダブラフェニブ併用下でトラメチニブ2mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中トラメチニブの薬物動態パラメータ

	例数 (n)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ^{#1} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1日目	6	7.82 (11.2)	0.97 (0.9-23.8)	376 ^{#2} (23.1)	82.9 ^{#2} (46.8)
21日目	6	32.5 (20.2)	1.2 (0.9-5.9)	448 (25.5)	-

幾何平均値（変動係数%）、Tmaxは中央値（最小値-最大値）

#1：1日目はAUC_{0-24h}、21日目はAUC_{0-24h}

#2：n=5

2. 食事の影響³⁾

外国人固形癌患者24例にトラメチニブ2mgを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した時の血漿中トラメチニブのAUC及びCmaxは絶食下に比べて、それぞれ約10及び70%低下した。

3. 分布^{4,5)}

トラメチニブのヒト血漿蛋白結合率は96.3~98.6%であり、血液/血漿中濃度比は約3であった。（in vitroのデータ）

4. 代謝

(1) In vitro^{6,7)}

トラメチニブは主にカルボキシエステラーゼにより脱アセチル化され、わずかにCYP3A4でも代謝された。

(2) In vivo⁸⁾

外国人固形癌患者2例に¹⁴C]トラメチニブ（溶液）2mgを単回経口投与した時の血漿中には、未変化体が検出され（血漿中放射能の約50%以下）、代謝物として脱アセチル体、脱アセチル体の酸化体及び脱アセチル体のグルクロン酸抱合体が検出された。

5. 排泄⁹⁾

外国人固形癌患者2例に¹⁴C]トラメチニブ（溶液）2mgを単回経口投与後の主排泄経路は糞中であり、放射能の糞中回収率は投与放射能の35%以上（総回収量の81%以上）、尿中回収率は投与放射能の9.0%以下（総回収量の19%以下）であった。放射能回収率は投与10日間後までで50%未満であった。

6. 相互作用

(1) In vitro⁹⁻¹²⁾

トラメチニブはCYP2C8、2C9及び2C19を阻害し（IC₅₀：それぞれ0.34、4.1及び5.0μM）、CYP3A4及び2B6を誘導すると考えられた。また、Pgp及びBSEPの基質であり、Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びMATE1を阻害した（IC₅₀：それぞれ5.5、1.1、1.3、0.94、1.34、2.58及び0.0609μM）。

(2) *In vivo*

ダブラフェニブ¹³⁾

外国人固形癌患者17例にトラメチニブ2mgの1日1回反復経口投与とダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与を併用した時、血漿中ダブラフェニブのCmax及びAUCは、ダブラフェニブ単独投与時に比べて、それぞれ約16及び23%増加した。

(本剤の承認された用法・用量は【用法及び用量】の項を参照)

【臨床成績】

* 1. 悪性黒色腫

(1) 日本人における成績

国内第I/II相臨床試験 (MEK116885試験)¹¹⁾

BRAF V600E/K変異を有する¹²⁾ ①進行固形癌患者 (第I相パート) 及び②根治切除不能な悪性黒色腫患者 (第II相パート) (症例数: ①6例及び②6例) を対象にトラメチニブ (2mgを1日1回連日投与) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) を併用する第I/II相試験を実施した。第II相パートにおける奏効率¹⁴⁾ は83% (5/6例) であった。

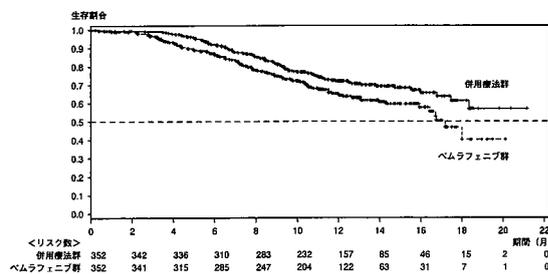
注3) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

注4) RECISt (ver 1.1) ガイドラインによる治験責任医師判定に基づく判定 (CR+PR)

(2) 外国人における成績

* 1) 海外第III相臨床試験 (MEK116513試験、COMBI-v)¹⁴⁾

BRAF V600E/K変異を有する¹²⁾ 根治切除不能な悪性黒色腫患者704例を対象に、トラメチニブ (2mgを1日1回連日投与) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) を併用する群 (併用療法群352例) とベムラフェニブ (1回960mgを1日2回連日投与) を投与する群 (ベムラフェニブ群352例) と比較した第III相非盲検無作為化比較試験を実施した。全生存期間 (OS) の中間解析において、ベムラフェニブ群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた [Kaplan-Meier法で推定した中央値: 併用療法群未到達、ベムラフェニブ群17.2ヵ月、ハザード比0.69 (95%信頼区間: 0.53-0.89)、層別log-rank検定p=0.005]。



全生存期間 (OS) のKaplan-Meier曲線 (MEK116513試験ITT集団、2014年4月17日カットオフ)

* 2) 海外第III相臨床試験 (MEK115306試験、COMBI-d)¹⁵⁾

BRAF V600E/K変異を有する¹²⁾ 根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、トラメチニブ (2mgを1日1回連日投与) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) を併用する群 (併用療法群211例) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) を投与する群 (単剤療法群212例) を比較した第III相二重盲検無作為化比較試験を実施した。無増悪生存期間 (PFS) の解析において、単剤療法群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた [Kaplan-Meier法で推定した中央値: 併用療法群9.3ヵ月、単剤療法群8.8ヵ月、ハザード比0.75 (95%信頼区間: 0.57-0.99)、層別log-rank検定 p=0.035]。なお、OSの最終解析において、Kaplan-Meier法で推定した中央値は併用療法群で25.1ヵ月、単剤療法群で18.7ヵ月であった [ハザード比0.71 (95%信頼区間: 0.55-0.92)]。

* 2. 非小細胞肺癌

国際共同第II相臨床試験 (E2201試験)¹⁶⁾

BRAF V600E変異を有する¹²⁾ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) とトラメチニブ (2mgを1日1回連日投与) の併用投与 (①白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者57例、②化学療法歴のない患者36例) を検討する第II相非盲検非対照試験を実施した。奏効率¹⁴⁾ (%) はそれぞれ①63.2 (95%信頼区間: 49.3-75.6) 及び②61.1 (95%信頼区間: 43.5-76.9) であった。

注5) 米国のClinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 認定又は同等と考えられる検査機関で任意の遺伝子検査法を用いて検査された。当該検査法との同等性が確認されたオンコマイン Dx Target Test CDx システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

(1) *In vitro*

* 1) トラメチニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829等) 及びヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株、BRAF V600K変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (WW165、YUMAC、YULAC及びYUSIT1) 並びにBRAF V600D変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来WM-115細胞株の増殖を抑制した。^{17,18)}

* 2) トラメチニブを、BRAF阻害薬であるダブラフェニブと併用することにより、UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829、MV522細胞株等に対する増殖抑制作用は各薬剤単独処理と比較して増強した。^{17,18)}

(2) *In vivo*¹⁹⁾

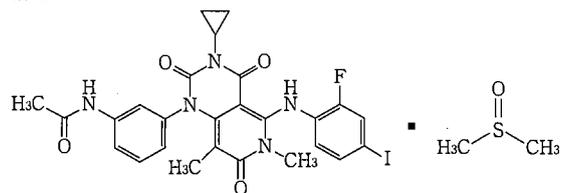
トラメチニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。また、トラメチニブとダブラフェニブを併用投与することにより、各薬剤単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が²⁰⁾ 増強した。

2. 作用機序

トラメチニブは、MEK1及びMEK2の活性化並びにキナーゼ活性を阻害した。²⁰⁾ また、トラメチニブは、A375P F11細胞株を皮下移植したマウスの腫瘍組織において、MEKの基質であるERKのリン酸化を阻害した。²¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 (Trametinib Dimethyl Sulfoxide)

化学名: N-(3-(3-Cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)acetamide-(methylsulfinyl)methane (1:1)

分子式: C₂₆H₂₃FIN₅O₄ · C₂H₆OS

分子量: 693.53

性状: 白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

- 1. 光及び湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器で保管すること。
- 2. 使用の都度密栓すること。

6200000015921

*【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。

〈BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

国内での治験症例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。

〈BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内での治験症例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。

【包装】

メキニスト錠0.5mg 7錠（プラスチックボトル）
メキニスト錠2mg 7錠（プラスチックボトル）

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）
〔20160215〕
- 2) Leonowens, C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 78, 524, 2014
〔20160223〕
- 3) Cox, D. S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 53, 946, 2013
〔20160224〕
- 4) 社内資料：In vitro血漿蛋白結合 〔20160225〕
- 5) 社内資料：In vitro血球移行性 〔20160226〕
- 6) 社内資料：In vitro代謝酵素 〔20160227〕
- 7) 社内資料：CYP代謝酵素の同定 〔20160228〕
- 8) Ho, M. Y. K. et al. : Xenobiotica 44, 352, 2014
〔20160229〕
- 9) 社内資料：CYPに対するin vitro代謝阻害 〔20160230〕
- 10) 社内資料：CYPに対するin vitro酵素誘導 〔20160231〕
- 11) 社内資料：In vitroトランスポーターの同定〔20160232〕
- 12) 社内資料：In vitroトランスポーター阻害 〔20160233〕
- * 13) 社内資料：ダブラフェニブとトラメチニブの薬物相互作用
〔20160210〕
- 14) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験）
〔20160216〕
- 15) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験）
〔20160217〕
- * 16) 社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）
〔20170555〕
- 17) 社内資料：BRAF変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株の増殖に及ぼす影響
〔20160219〕
- * 18) 社内資料：BRAF変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響
〔20170556〕
- 19) King, A. J. et al. : PLoS One 8(7), e67583, 2013
〔20160221〕
- 20) 社内資料：MEK阻害作用 〔20160234〕
- 21) 社内資料：マウス異種移植モデルにおける薬理作用
〔20160235〕

【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下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(04)

製造販売
ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

6200000015921





(新聞発表用)

1	販 売 名	レンビマカプセル 4mg
2	一 般 名	レンバチニブメシル酸塩
3	申 請 者 名	エーザイ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	レンビマカプセル 4mg : 1 カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 4.90 mg (レンバチニブとして 4 mg) を含有
5	用 法 ・ 用 量	<u>根治切除不能な甲状腺癌</u> 通常, 成人にはレンバチニブとして1 日 1 回 24 mg を経口投与する。 なお, 患者の状態により適宜減量する。 <u>切除不能な肝細胞癌</u> 通常, 成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重 60 kg 以上の場合は 12 mg, 体重 60 kg 未満の場合は 8 mg を 1 日 1 回, 経口投与する。なお, 患者の状態により適宜減量する。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	<u>根治切除不能な甲状腺癌, 切除不能な肝細胞癌</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	添付文書は別紙のとおり。 本剤は, 腫瘍血管新生及び腫瘍増殖等に関与する, 血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体 (VEGFR1-3), 線維芽細胞増殖因子 (FGF) 受容体 (FGFR1-4), 血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) α , 幹細胞因子受容体 (KIT), Rearranged During Transfection がん原遺伝子 (RET) 等の受容体チロシンキナーゼを阻害することで腫瘍の増殖を抑制すると考えられている抗悪性腫瘍剤であり, 今回「切除不能な肝細胞癌」に関する効能効果について申請したものである。

**2018年3月改訂(第6版)
*2018年1月改訂

劇薬、処方箋医薬品[※]

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤

レンビマ[®]カプセル4mg
レンビマ[®]カプセル10mg LENVIMA[®]
〈レンバチニブメシル酸塩製剤〉

〔貯法〕 室温保存
〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。
〔注〕 注意-医師等の処方箋により使用すること

	カプセル4mg	カプセル10mg
承認番号	22700AMX00640000	22700AMX00641000
薬価収載	2015年5月	
販売開始	2015年5月	
** 効能追加	2018年3月	-
国際誕生	2015年2月	

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

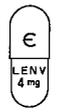
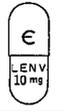
カプセル4mg: 本剤は、1カプセル中にレンバチニブメシル酸塩4.90mg(レンバチニブとして4mg)を含有する上下とも黄赤色不透明な硬カプセル剤である。

添加物として結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

カプセル10mg: 本剤は、1カプセル中にレンバチニブメシル酸塩12.25mg(レンバチニブとして10mg)を含有する上半分は黄赤色不透明、下半分は黄色不透明な硬カプセル剤である。

添加物として結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形	性状
レンビマ カプセル 4mg	硬カプセル		カプセル 上半分: 黄赤色 不透明 下半分: 黄赤色 不透明
	€ LENV 4mg	全長(mm)・質量(mg)・号数 14.3 137 4	内容物 白色の顆粒
レンビマ カプセル 10mg	硬カプセル		カプセル 上半分: 黄赤色 不透明 下半分: 黄色不 透明
	€ LENV 10mg	全長(mm)・質量(mg)・号数 14.3 137 4	内容物 白色の顆粒

【効能・効果】【用法・用量】

	効能・効果	用法・用量
レンビマカプセル4mg レンビマカプセル10mg	根治切除不能な甲状腺癌	通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
** レンビマカプセル4mg	切除不能な肝細胞癌	通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重60kg以上の場合は12mg、体重60kg未満の場合は8mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

**〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

＜根治切除不能な甲状腺癌＞

1. 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
〔「臨床成績」の項参照〕

**＜切除不能な肝細胞癌＞

1. 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
〔「臨床成績」の項参照〕

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 重度の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

(裏面につづく)

<根治切除不能な甲状腺癌>

副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1日1回20mg、14mg、10mg、8mg又は4mgに減量すること。

減量、休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
その他の副作用	忍容性がないGrade 2又はGrade 3の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする）	本剤の投与を中止する。

* : GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0に準じる。

**** <切除不能な肝細胞癌>**

1. 臨床試験において、中等度 (Child-Pughスコア7~8) の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は1日1回8mgであることが確認されている。中等度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対しては減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

[[慎重投与]の項参照]

2. 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。

減量段階基準

開始用量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
12mgを1日1回投与	8mgを1日1回投与	4mgを1日1回投与	4mgを隔日投与
8mgを1日1回投与	4mgを1日1回投与	4mgを隔日投与	投与を中止する

減量、休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。

副作用	程度*	処置
血液毒性及び蛋白尿	Grade 3の副作用が発現した場合（臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く）	本剤の投与開始前の状態又はGrade 2以下に回復するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、初回の副作用発現時は減量せず、2回目以降の副作用発現時は1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又はGrade 2以下に回復するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
その他の副作用	忍容性がないGrade 2の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態若しくはGrade 1以下に回復するまで休薬する、又は本剤の投与量を1段階減量して投与を継続する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬又は減量すること）。本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 3の副作用が発現した場合（臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く）	本剤の投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする）	本剤の投与を中止する。

* : GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

*****【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)高血圧症の患者
〔高血圧が悪化するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (2)重度の肝機能障害のある患者
〔血中濃度が上昇するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕

** (3)中等度の肝機能障害のある肝細胞癌患者
〔臨床試験において、中等度 (Child-Pughスコア7~8) の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は1日1回8mgであることが確認されている。また、中等度 (Child-Pughスコア9) 及び重度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者への使用経験はない。「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

- (4)脳転移のある患者
〔転移部位からの出血があらわれるおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕
- (5)血栓塞栓症又はその既往歴のある患者
〔血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕
- (6)外科的処置後、創傷が治癒していない患者
〔創傷治癒遅延があらわれることがある。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

(7)頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者

〔腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。〔重要な基本的注意〕及び〔重大な副作用〕の項参照〕

2.重要な基本的注意

(1)血圧の上昇が認められることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。

〔重大な副作用〕の項参照〕

(2)蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔重大な副作用〕の項参照〕

(3)骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症、出血傾向等の発現に留意すること。〔重大な副作用〕の項参照〕

** (4)AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査、血中アンモニア値の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

〔重大な副作用〕の項参照〕

(5)心機能不全があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に心エコー等の心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

〔重大な副作用〕の項参照〕

(6)創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。

〔重大な副作用〕の項参照〕

(7)疲労、無力症、めまい、筋痙縮等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

〔その他の副作用〕の項参照〕

(8)本剤を投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。

〔重大な副作用〕の項参照〕

(9)本剤を投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。

〔その他の副作用〕の項参照〕

** (10)甲状腺癌患者において、本剤投与中に腫瘍縮小・壊死に伴い、頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。また、頸動脈露出部位や皮膚瘻形成部位より大量出血した例が認められており、気管瘻や食道瘻を形成している場合には、咯血や吐血のおそれがある。本剤投与前には頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤を十分確認するとともに、本剤の投与期間中は患者の状態の観察や瘻孔形成の有無の確認を十分に行うこと。出血が認められた場合には、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、甲状腺未分化癌患者では、頸動脈・静脈への腫瘍浸潤例が多いので、特に注意すること。

3.相互作用

本剤はP糖蛋白 (P-gp) 及びCYP3Aの基質となる。

〔「薬物動態」の項参照〕

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
P-gp阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール リファンピシン アミオダロン クラリスロマイシン シクロスポリン キニジン ベラパミル等	P-gp阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤が消化管のP-gp活性を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A/P-gp誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	CYP3A及びP-gp誘導剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gp等を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

4.副作用

<根治切除不能な甲状腺癌>

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験 (無作為化期) において、本剤が投与された261例 (日本人30例を含む) 中254例 (97.3%) に副作用が認められた。

主な副作用は、高血圧177例 (67.8%)、下痢159例 (60.9%)、食欲減退135例 (51.7%)、体重減少123例 (47.1%)、悪心107例 (41.0%)、疲労104例 (39.8%)、口内炎96例 (36.8%)、蛋白尿85例 (32.6%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群83例 (31.8%) 等であった。(甲状腺癌承認時)

** <切除不能な肝細胞癌>

切除不能な肝細胞癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された476例 (日本人81例を含む) 中447例 (93.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧189例 (39.7%)、下痢143例 (30.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群126例 (26.5%)、食欲減退122例 (25.6%)、蛋白尿114例 (23.9%)、疲労111例 (23.3%)、発声障害104例 (21.8%) 等であった。(肝細胞癌効能追加承認時)

** 重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験 (無作為化期) 及び切除不能な肝細胞癌を対象にした国際共同第Ⅲ相試験の集計に基づき記載した。なお、これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

(1)重大な副作用

** 1) 高血圧 高血圧 (49.7%)、高血圧クリーゼ (頻度不明) 等があらわれることがある。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。なお、コントロールできない高血圧が認められた場合には減量・休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

** 2) 出血 鼻出血、血尿、咯血、肺出血、消化管出血、脳出血、腫瘍出血等の出血 (14.9%) があらわれることがある。また、甲状腺癌患者において、腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。重篤な出血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。

****3) 動脈血拴塞栓症** 心筋梗塞、脳血管発作、脾臓梗塞等の動脈血拴塞栓症 (2.0%) があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

****4) 静脈血拴塞栓症** 肺塞栓症、深部静脈血拴症、網膜静脈血拴症、門脈血拴症等の静脈血拴塞栓症 (2.4%) があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

****5) 肝障害** AST、ALT等の上昇を伴う肝障害 (16.8%)、アルブミン低下 (6.5%)、肝性脳症 (2.4%)、肝不全 (0.8%) 等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

***6) 急性胆嚢炎** 無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎 (頻度不明) があらわれることがあり、胆嚢穿孔に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。

****7) 腎障害** 蛋白尿 (27.0%)、腎機能障害 (0.8%)、腎不全 (0.4%)、ネフローゼ症候群 (0.3%) 等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

****8) 消化管穿孔、瘻孔形成** 腸管穿孔 (頻度不明)、痔瘻 (0.1%)、腸膀胱瘻 (0.1%) 等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。

****9) 可逆性後白質脳症症候群** 可逆性後白質脳症症候群 (0.3%) があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

****10) 心障害** 心電図QT延長 (5.0%)、駆出率減少 (1.8%)、心房細動・粗動 (0.5%)、心不全 (0.3%) 等があらわれることがある。十二誘導心電図検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

****11) 手足症候群** 手掌・足底発赤知覚不全症候群 (28.4%) 等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

****12) 感染症** 気道感染 (1.6%)、肺炎 (1.2%)、敗血症 (0.4%) 等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

****13) 骨髄抑制** 血小板減少 (17.9%)、白血球減少 (9.0%)、好中球減少 (8.7%)、リンパ球減少 (3.7%)、貧血 (3.5%) 等があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

****14) 低カルシウム血症** 低カルシウム血症 (2.7%) があらわれることがあり、副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて、減量、休薬又は中止を考慮すること。

****15) 創傷治癒遅延** 治癒不良 (0.4%)、創離開 (0.1%) があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。

(2)その他の副作用

	30%以上	10~30%未満	5~10%未満	5%未満 ^(注)	頻度不明
**消化器	下痢	悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	口腔咽頭痛、口腔内乾燥、便秘、消化不良	嚥下障害、舌痛	肺炎、血中リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇
**全身症		疲労、無力症、浮腫	発熱	創傷	
**精神神経系		発声障害、頭痛	味覚異常、めまい	睡眠障害	
**代謝	食欲減退			脱水、血中コレステロールの上昇、血中カリウムの低下	
**筋骨格系			筋肉痛、関節痛、四肢痛	背部痛、筋痙攣	
**呼吸器				咳嗽	
**皮膚	発疹		皮膚病変、皮膚乾燥、脱毛症	皮膚炎、そう痒症	
**その他		体重減少、甲状腺機能低下			CRP上昇

****注)** 分化型甲状腺癌患者又は肝細胞癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験それぞれ単独にて発現頻度5%以上の副作用

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。

[外国臨床試験において、本剤の投与終了後に妊娠が判明し、自然流産となったことが報告されている。ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が報告されている。なお、ラットでは臨床曝露量以下で認められた。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

[ラットにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯の異形成及び骨の短小など成長を阻害する影響が認められ、成熟ラットに比較し、致死量での死亡がより早期にみられた。

8. 過量投与

****1) 徴候、症状**

臨床試験において、手掌・足底発赤知覚不全症候群の悪化、口腔乾燥、口内炎、急性腎障害、嘔吐及び腎尿管壊死が認められた。

(2)処置

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、休薬し観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法や本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

9.適用上の注意

薬剤交付時

- (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)
- (2)本剤は湿気に不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

10.その他の注意

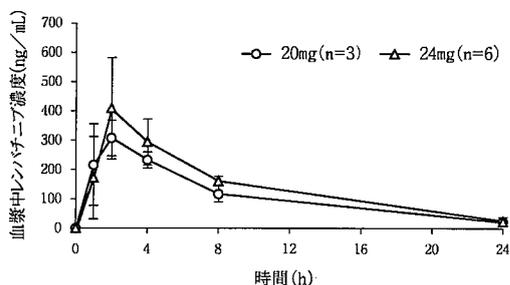
- (1)反復投与毒性試験(ラット、イヌ及びサル)の病理組織学的検査において、精巣(精上皮細胞の減少)及び卵巣(卵胞閉鎖)の変化が認められており、生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。
- (2)反復投与毒性試験において、ラット及びサル(成長板が残存する場合)に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。
- (3)ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、副腎の出血(イヌ)及び副腎皮質壊死(ラット)が認められた。

****【薬物動態】**

1.血中濃度

(1)反復投与(日本人固形がん患者における成績)

日本人固形がん患者9例に本剤20又は24mgを1日1回経口投与したときの、初回投与時の血漿中レンバチニブ濃度推移を以下の図に示した。初回投与時及び1日1回反復投与した15日目の薬物動態パラメータを表に示した。レンバチニブのC_{max}及びAUC_(0-24h)には用量比例性が認められた。反復投与15日後の薬物動態は、初回投与の結果から推測可能であり、C_{max}及びAUC_(0-24h)の累積係数の平均値は、20mg投与群で1.27及び1.44、24mg投与群で1.42及び1.32であった。(1)



日本人固形がん患者に本剤を経口投与したときの血漿中レンバチニブ濃度(1日目)(平均値±標準偏差)

日本人固形がん患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中レンバチニブの薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	t _{max} ^c (h)
		20mg/日	1日目 (n=3)	309±60.1
	15日目 (n=3)	415±267	3690±1790	2(2-2)
24mg/日	1日目 (n=6)	418±167	3150±352 ^a	2(2-4)
	15日目 (n=6)	518±209	4140±1350 ^b	2(2-4)

平均値±標準偏差

a: n=4, b: n=5, c: 中央値(最小値-最大値)

注) 本剤の「根治切除不能な甲状腺癌」の承認された用法・用量は、24mg/日である。

** (2)反復投与(日本人及び外国人肝細胞癌患者における成績)

国際共同第Ⅲ相試験において、開始用量として本剤8mg(体重60kg未満)又は12mg(体重60kg以上)を1日1回反復経口投与したときのレンバチニブの血漿中トラフ濃度を開始用量ごとに表に示した。開始用量8mgとした場合と12mgとした場合との間でレンバチニブの血漿中トラフ濃度に明確な差異は認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験におけるレンバチニブの血漿中トラフ濃度

測定時点	開始用量			
	8mg		12mg	
	n	C _{trough} (ng/mL)	n	C _{trough} (ng/mL)
第1サイクル 第15日目	136	37.70±25.58	299	40.83±34.97
第2サイクル 第1日目	128	36.80±33.01	275	37.30±28.19
第3サイクル 第1日目	62	32.46±33.83	139	40.95±40.39
第4サイクル 第1日目	65	29.74±28.01	136	38.25±36.82
第5サイクル 第1日目	65	36.07±40.59	129	34.02±27.09
第6サイクル 第1日目	59	38.73±50.49	128	32.94±25.89

平均値±標準偏差

(3)食事の影響(外国人における成績)

健康成人16例に本剤10mgをクロスオーバー法により、空腹時又は食後(高脂肪食)に単回経口投与した。空腹時と比較して、食後投与のC_{max}及びAUC_(0-inf)の臨床的に意味のある変化は認められなかった。(2)

2.代謝(外国人における成績)

本剤は主にアルデヒドオキシダーゼ、CYP3Aにより代謝され、グルタチオンが非酵素的に結合する(*in vitro*試験)。(3)

外国人固形がん患者6例に¹⁴C標識-レンバチニブ24mgを単回経口投与した結果、血漿中の放射能の大部分は未変化体であった。(4)

3.分布

レンバチニブの蛋白結合率は97.9~98.6%(*in vitro*試験)、96.6~98.2%(日本人固形がん患者)であった。主な結合蛋白はアルブミンであった。(5)(6)

4.排泄(外国人における成績)

外国人固形がん患者6例に¹⁴C標識-レンバチニブ24mgを単回経口投与したとき、投与10日後までに投与した総放射能の25%が尿中に、64%が糞中に回収された。また、尿及び糞中に排泄された未変化体は投与量のそれぞれ0.38%及び2.5%であった。未変化体の血漿中消失半減期は、約35.4時間であった。(4)

5.肝機能障害患者(外国人における成績)

本剤10mgを肝機能が正常な被験者(n=8)、軽度(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する被験者(各6例)に単回投与した。また、本剤5mgを重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害を有する被験者(6例)に単回投与した。軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における投与量補正したC_{max}は健康被験者のそれぞれ0.97、0.79及び1.1倍であり、投与量補正したAUC_(0-inf)は健康被験者のそれぞれ1.2、1.1及び1.8倍であった。(7)

6.腎機能障害患者(外国人における成績)

レンバチニブ24mgを腎機能が正常な被験者(クレアチニンクリアランス[CL_{cr}]: ≥90mL/min, n=8)、軽度(CL_{cr}: 60~89mL/min)、中等度(CL_{cr}: 30~59mL/min)及び重度(CL_{cr}: 15~29mL/min)の腎機能障害を有する被験者(各6例)に単回投与した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者におけるC_{max}は健康被験者のそれぞれ1.0、0.61及び0.87倍であり、AUC_(0-inf)は、健康被験者のそれぞれ1.0、0.90及び1.2倍であった。(8)

(裏面につづく)

7. 薬物相互作用 (外国人における成績)

外国人健康成人16例に、レンバチニブをケトコナゾールと併用投与した際のC_{max}及びAUC_(0-inf)は、レンバチニブをプラセボと併用した場合と比べてそれぞれ19%及び15%上昇した。(9)

外国人健康成人15例に、レンバチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した際のC_{max}及びAUC_(0-inf)は、レンバチニブを単独投与した場合と比べてそれぞれ33%及び31%上昇した。リファンピシンの反復投与後に、レンバチニブをリファンピシンと同時に併用投与した際のC_{max}及びAUC_(0-inf)は、レンバチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した場合と比べてそれぞれ24%及び37%減少した。(10)

In vitroにおいて、レンバチニブは、乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質となること、及びUGT1A1を阻害すること(IC₅₀値: 10.6μmol/L)が示されている。(3)(11)

**【臨床成績】

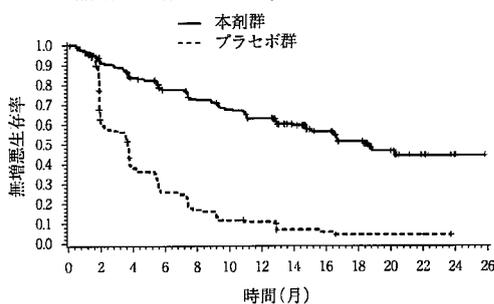
<根治切除不能な甲状腺癌>

1. 国際共同第Ⅲ相試験

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性(ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後12ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が600mCi [22GBq]を超える放射性ヨウ素治療を受けている)の分化型甲状腺癌患者(乳頭癌、濾胞癌、Hürthle細胞癌、及び低分化癌)392例(本剤群261例[日本人患者30例]、プラセボ群131例[日本人患者10例])において、プラセボを比較対照として本剤24mgを1日1回投与した場合の有効性と安全性を評価した。

なお、心不全の既往、心血管系疾患の既往、不整脈、出血性疾患、血栓性疾患又は活動性の喀血がある患者、抗凝固剤を投与されている患者、3週間以内に大手術を受けた患者、及びQTc間隔が480ms超の患者は除外された。主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)の中央値は本剤投与群で18.3ヵ月、プラセボ群で3.6ヵ月であり、本剤はプラセボ群に対してPFSを有意に延長した(P<0.0001; 層別Log Rank検定、ハザード比:0.21、99%信頼区間:0.14、0.31)。(12)

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



2. 国内第Ⅱ相試験

甲状腺癌(放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌[ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後12ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が600mCi [22GBq]を超える放射性ヨウ素治療を受けている]、切除不能の甲状腺髄様癌及び切除不能の甲状腺未分化癌)43例に対し、本剤24mgを1日1回投与した場合の安全性と有効性を評価した。主要評価項目を安全性とし、副次評価項目として有効性を評価した。有効性解析対象例はそれぞれ23例、8例及び11例であった。(13)

n (%)	分化型甲状腺癌 (N=23)	甲状腺髄様癌 (N=8)	甲状腺未分化癌 (N=11)
完全奏効(CR)	0	0	0
部分奏効(PR)	16 (69.6)	1 (12.5)	3 (27.3)
安定(SD)	7 (30.4)	7 (87.5)	7 (63.6)
病勢進行(PD)	0	0	1 (9.1)

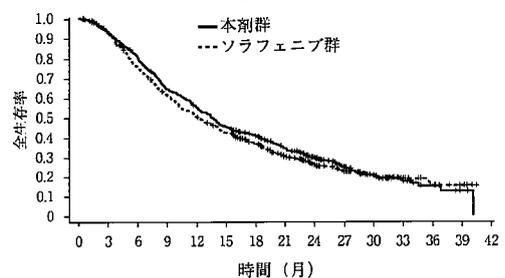
**<切除不能な肝細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者954例(本剤群478例[日本人患者81例]、ソラフェニブ群476例[日本人患者87例])において、ソラフェニブを比較対照として本剤の有効性と安全性を評価した。本剤群では体重60kg以上の患者には本剤12mgを1日1回、体重60kg未満の患者には本剤8mgを1日1回投与した。

なお、局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる患者は除外された。主要評価項目である全生存期間(OS)において、ハザード比(95%信頼区間)は0.92(0.79, 1.06)であり、95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンの1.08を下回ったことから、本剤群のソラフェニブ群に対する非劣性が統計的に検証された(OSの中央値:本剤群13.6ヵ月、ソラフェニブ群12.3ヵ月)。(14)

全生存期間のKaplan-Meier曲線



**【薬効薬理】

**1. 作用機序

レンバチニブは、腫瘍血管新生及び腫瘍増殖等に関与する、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体(VEGFR1-3)、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体(FGFR1-4)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)α、幹細胞因子受容体(KIT)、Rearranged During Transfectionがん原遺伝子(RET)等の受容体チロシンキナーゼを阻害した。また、レンバチニブは、VEGF及びFGFによって誘導される血管内皮細胞の血管様管腔構造の形成を阻害した。(15)(16)

**2. 抗腫瘍効果

レンバチニブは、ヒト甲状腺乳頭癌由来細胞株(K1)、ヒト甲状腺濾胞癌由来細胞株(RO82-W-1)、ヒト甲状腺髄様癌由来細胞株(TT)、ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株(8305C)、ヒト甲状腺由来扁平上皮癌由来細胞株(SW579)、ヒト肝細胞癌由来細胞株(Hep 3B2.1-7、LIXC-012及びPLC/PRF/5)及び肝細胞癌患者の腫瘍組織片(LI0050及びLI0334)を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。(17)(18)

【有効成分に関する理化学的知見】

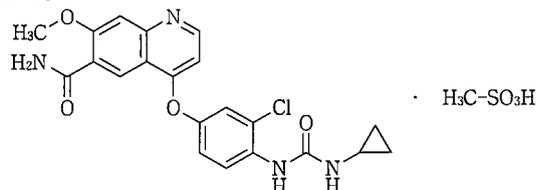
一般名: レンバチニブメシル酸塩(Lenvatinib Mesilate)

化学名: 4-[3-Chloro-4-[(cyclopropylcarbonyl)amino]phenoxy]-7-methoxyquinoline-6-carboxamide monomethanesulfonate

分子式: C₂₁H₁₉ClN₄O₄ · CH₃SO₃H

分子量: 522.96

構造式:



性 状：レンバチニブメシル酸塩は白色～うすい帯赤黄色の粉末である。

本品は水、メタノール又は*N*-メチルピロリドンに溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融 点：221～224℃（分解）

分配係数：log P=3.30（1-オクタノール／水系）

**【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。

<根治切除不能な甲状腺癌>

国内での治験症例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。

【包 装】

レンビマカプセル 4 mg……………20カプセル(PTP10C×2)

レンビマカプセル10mg……………20カプセル(PTP10C×2)

**【主要文献】

文献請求番号

- | | |
|--|----------|
| ① 社内資料：固形がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（国内試験） | LEN-0001 |
| ② Shumaker, R. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 52, 284 (2014) | LEN-0002 |
| ③ 社内資料：代謝（ <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> ） | LEN-0003 |
| ④ 社内資料：がん患者を対象としたマスマバランス試験（外国試験） | LEN-0004 |
| ⑤ 社内資料：血漿蛋白結合率（ <i>in vitro</i> ） | LEN-0005 |
| ⑥ Yamada, K. et al. : Clin. Cancer Res., 17, 2528 (2011) | LEN-0006 |
| ⑦ 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（外国試験） | LEN-0008 |
| ⑧ 社内資料：腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（外国試験） | LEN-0009 |
| ⑨ 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（外国試験） | LEN-0010 |
| ⑩ 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（外国試験） | LEN-0011 |
| ⑪ 社内資料：トランスポーター（ <i>in vitro</i> ） | LEN-0018 |
| ⑫ 社内資料： ¹³¹ I 難治性の甲状腺分化癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験） | LEN-0012 |
| ⑬ 社内資料：進行性甲状腺癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験） | LEN-0014 |
| **⑭ 社内資料：切除不能な肝細胞癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験） | LEN-0168 |
| ⑮ 社内資料： <i>In vitro</i> 薬理試験(1) | LEN-0015 |
| **⑯ 社内資料： <i>In vitro</i> 薬理試験(2) | LEN-0169 |
| ⑰ 社内資料： <i>In vivo</i> 薬理試験(1) | LEN-0016 |
| **⑱ 社内資料： <i>In vivo</i> 薬理試験(2) | LEN-0170 |

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

D34428-1



CODE DI-T-LEN107