

薬事・食品衛生審議会  
医薬品部  
第二次  
薬事  
品第  
事  
部  
次  
会  
第

## 1. 開 会

## 2. 審議事項

- 議題1 医薬品レフィキシア静注用500、同静注用1000及び同静注用2000の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ダフクリア錠200mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品イラリス皮下注用150mg及び同皮下注射液150mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品ガザイバ点滴静注1000mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品リムパーザ錠100mg及び同錠150mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

## 3. 報告事項

- 議題1 医薬品トレアキシン点滴静注用25mg及び同点滴静注用100mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品タフィンラーカプセル50mg及び同カプセル75mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品メキニスト錠0.5mg及び同錠2mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品イムブルピカカプセル140mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 条件付き早期承認制度の適用について

## 4. 閉 会



平成30年5月23日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	レフィキシア静注用500 同 静注用1000 同 静注用2000	ノボ ノルティス ク ファーマ㈱	製 販 製 販	承 認 承 認	ノナコグ ベータ ペグ ル(遺伝子組 換え)	血液凝固第IX因子欠乏患者に おける出血傾向の抑制を効 能・効果とする新有効成分含 有医薬品	-	8年	原体:非該当 製剤:非該当
2	審議	ダフクリア錠200mg	アステラス製薬 ㈱	製 販	承 認	フィダキソマイ シン	感染性腸炎(偽膜性大腸炎を 含む)を効能・効果とする新有 効成分含有医薬品	-	8年	原体:非該当 製剤:非該当
3	審議	スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」	サノフィ㈱	製 販	承 認	スピラマイシ ン	先天性トキソプラズマ症の発症 抑制を効能・効果とする新有効 成分含有医薬品	希少疾病 用医薬品	10年	原体:非該当 製剤:非該当
4	審議	イラリス皮下注用150mg 同 皮下注射液150mg	ノバルティス ファーマ㈱	製 販 製 販	一 変 一 変	カナキヌマブ (遺伝子組換 え)	既存治療で効果不十分な全身 型若年性特発性関節炎の効 能・効果を追加とする新効能・ 新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
5	審議	ガザイバ点滴静注1000mg	中外製薬㈱	製 販	承 認	オピズツズマ ブ(遺伝子組 換え)	CD20陽性の濾胞性リンパ腫を 効能・効果とする新有効成分 含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
6	審議	リムバーザ錠100mg 同 錠150mg	アストラゼネカ ㈱	製 販 製 販	一 変 一 変	オラパリブ	がん化学療法歴のあるBRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰 性の手術不能又は再発乳癌の 効能・効果を追加とする新効能 医薬品	希少疾病 用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
1	報告	トレアキシ点滴静注用25mg 同 点滴静注用100mg	シンバイオ製薬 ㈱	製 販 製 販	一 変 一 変	ベンダムスチ ン塩酸塩	低悪性度B細胞性非ホジキン リンパ腫及びびまん性細胞リン パ腫、慢性リンパ性白血病を効 能・効果とする新用量医薬品	-	残余 (平成 32年10 月26日 まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	報告	タフィンラーカプセル50mg 同 カプセル75mg	ノバルティス ファーマ㈱	製 販 製 販	一 変 一 変	ダブラフェニ ブメシル酸塩	BRAF遺伝子変異を有する悪 性黒色腫を効能・効果とする新 効能・新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (平成 38年3 月27日 まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
3	報告	メキニスト錠0.5mg 同 錠2mg	ノバルティス ファーマ㈱	製 販 製 販	一 変 一 変	トラメチニブ ジメチルスル ホキシド付加 物	BRAF遺伝子変異を有する悪 性黒色腫を効能・効果とする新 効能・新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (平成 38年3 月27日 まで)	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
4	報告	イムブルピカカプセル140mg	ヤンセンファ ーマ㈱	製 販	一 変	イブルチニブ	慢性リンパ性白血病(小リンパ 球性リンパ腫を含む)を効能・ 効果とする新効能医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (平成 38年3 月27日 まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)



## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノボ ノルディス ク ファーマ株式 会社	レフィキシア静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）	
効能・効果	血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制	
用法・用量	本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。	
	用法・用量	
	出 血 時 の 投 与	軽度から中等度 40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 IU/kg の追加投与ができる。
	重 度 又 は 生 命 を 脅 か す 出 血	80 IU/kg を投与する。
	手 術 時 の 投 与	小手術 術前に 40 IU/kg を投与する。 大手術 術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の FIX 活性が約 100%（1 IU/mL）に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の FIX 活性の目標値に応じて、術前投与の 24～48 時間後に 40 IU/kg を投与する術後最初の 7 日間は血中の FIX 活性が約 50%（0.5 IU/mL）を維持するように投与する。
定期的な投与	40 IU/kg を週 1 回投与する。	
申請年月日	平成 29 年 7 月 11 日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
承認条件	RMP、市販直後調査	
概要	[対象疾患] ・ 血友病 B（先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症）は、血液凝固第 IX 因子（以下、「FIX」）の量的又は質的な欠乏を特徴とする先天性の出血性疾患。 ・ 平成 28 年度血液凝固異常症全国調査において、血友病 B の患者数は 1,097 名と報告されている。 [開発の経緯] ・ 本薬は、遺伝子組換えヒト FIX 類縁体であり、活性化ペプチド内の N 結合型糖鎖に PEG 鎖（平均分子量：約 42,000）を付加することにより半減期を延長し、投与頻度を減少させることを目的として開発が行われた。 [作用機序・特徴] ・ 本薬の投与により、血漿中の FIX を補充し、機能不全に陥っていた血液凝固カスケードを進行させ、止血を誘導する。	

[類薬]

以下の FIX 製剤が本邦において承認されている。

製剤名	一般名
クリスマシン <sup>®</sup> M 静注用	乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子
ノバクト <sup>®</sup> M 静注用	
PPSB <sup>®</sup> -HT 静注用	乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体
ベネフィクス <sup>®</sup> 静注用	ノナコグ アルファ (遺伝子組換え)
リクスビス <sup>®</sup> 静注用	ノナコグ ガンマ (遺伝子組換え)
オルプロリクス <sup>®</sup> 静注用	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え) <sup>a)</sup>
イデルビオン <sup>®</sup> 静注用	アルプトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え) <sup>a)</sup>

a) 半減期延長を目的に開発された製剤

[臨床上の位置づけ]

- ・ 類薬と同様の位置付けで、選択肢の一つである。
- ・ 血漿中消失半減期の延長を目的に修飾した FIX 製剤としては、オルプロリクス<sup>®</sup>静注用及びイデルビオン<sup>®</sup>静注用に続いて3 剤目。

[海外の開発状況]

- ・ 米国 (2017 年 6 月)、欧州 (同 5 月)、スイス (同 9 月) 及びカナダ (同 11 月) にて承認されている。

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
アステラス製薬株式会社	ダフクリア錠 200 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	フィダキソマイシン	
効能・効果	<適応菌種> 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル <適応症> 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）	
用法・用量	通常、成人にはフィダキソマイシンとして1回 200 mg を1日2回経口投与する。	
申請年月日	平成29年7月31日	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <p>感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抗菌薬投与等により腸内細菌叢が影響を受けた結果、腸内で異常増殖した <i>C. difficile</i> に起因する感染性腸炎（クロストリジウム・ディフィシル感染症、「CDI」）であり、下痢、腸炎等の症状が認められる。CDIの重篤例では、中毒性巨大結腸症、敗血症、消化管穿孔を併発する等、致死的な病態に至ることある。</li> <li>・ 国内における単施設の各調査（2011年～2013年、2010年、2010～2012年）によると CDIの発症状況は、それぞれ0.8、1.6及び3.11症例/1万入院患者/日と報告されている。 【参考：厚労省「平成23年患者調査」の推定患者数の入院134.1万人から算出すると、国内の入院患者での症例数は、おおよそ106～406症例/日】</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本邦では、<i>C. difficile</i> による感染性腸炎に対する治療薬として、メトロニダゾール製剤及びバンコマイシン塩酸塩製剤が承認されているが、近年では <i>C. difficile</i> の両剤に対する感受性の低下、メトロニダゾール低感受性 <i>C. difficile</i> の臨床分離頻度の上昇に伴う無効例の増加、また両剤ともに、治療後に一定の割合で再発が認められることが報告されている。</li> <li>・ CDI患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施し、臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、申請者により製造販売承認申請が行われた。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ フィダキソマイシンは、細菌 RNA ポリメラーゼを阻害することにより抗菌活性を示す。</li> </ul>	

- ・ 本薬は *C. difficile* を含む *Clostridium* 属に対して抗菌活性を示し、また、その抗菌スペクトルは狭域であり、消化管からの吸収が少ない特徴を有する。

[類薬]

- ・ メトロニダゾール製剤（フラジール内服錠 250 mg、アネメトロ点滴静注液 500 mg 等）
- ・ バンコマイシン塩酸塩製剤（塩酸バンコマイシン散 0.5 g 等）

[臨床上の位置付け]

- ・ 欧州臨床微生物学会の CDI 診療ガイドラインでは、初発の非重症例にはメトロニダゾール、初発の重症例にはバンコマイシン、再発例にはバンコマイシン又はフィダキソマイシンの使用が推奨されている。また米国感染症学会及び米国医療疫学学会の CDI 治療に対する診療ガイドラインでは、初発・再発及び重症度にかかわらず、バンコマイシン又はフィダキソマイシンが推奨されており、本剤は CDI 治療の選択薬の一つとして支持されている。
- ・ 本剤は、既存の CDI 治療薬とは異なる作用機序を有する薬剤であり、治験及び海外における本剤の臨床上の位置付け等を踏まえると、本剤は既存の CDI 治療薬に加え、CDI に対する治療選択肢の一つとなりうる薬剤である。

[海外の開発状況]

- ・ 米国及び欧州では 2011 年 5 月及び同年 12 月に承認され、2018 年 2 月時点では 55 の国又は地域で承認されている。



## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
サノフィ株式会社	スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	スピラマイシン	
効能・効果	先天性トキソプラズマ症の発症抑制	
用法・用量	通常、妊婦には 1 回 2 錠（スピラマイシンとして 300 万国際単位）を 1 日 3 回経口投与する。	
申請年月日	平成 29 年 10 月 5 日	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	オーファン（「希少疾病用医薬品の指定について」〔平成 28 年 12 月 21 日付け薬生審査発第 1221 第 1 号、指定番号（28 薬）第 396 号〕）、未承認薬・適用外薬検討会議開発要請品目	
概要	<p>[対象疾患]</p> <p>先天性トキソプラズマ症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ トキソプラズマ症は、細胞内寄生原虫であるトキソプラズマ (<i>Toxoplasma gondii</i>) を病原体とする感染症であり、トキソプラズマに汚染された食物、水、土壌等からヒトに経口感染する。</li> <li>・ 妊婦がトキソプラズマに初感染した場合、トキソプラズマが胎盤を介して胎児に感染し、児が先天性トキソプラズマ症を発症する可能性がある。その重症度は妊娠初期の感染ほど高いとされ（Lancet 1999; 353:1829-33）、胎児にトキソプラズマが感染した場合、流死産や児に重大な臨床症状（水頭症、網脈絡膜炎による視力障害、脳内石灰化、精神運動機能障害等）が認められることがある。</li> <li>・ 妊婦を対象としたトキソプラズマ抗体検査（IgG 抗体及び IgM 抗体）の実施施設割合（48.5%）、スクリーニング調査でのトキソプラズマ抗体陽性率（1.2%）、IgG 抗体アヴィディティ*低値の患者の割合（13.9%）、日本人妊婦における妊娠中のトキソプラズマ初感染の割合は 0.25%と推定されたとする報告等を踏まえると、本剤の投与対象となり得る患者は約 1,500～2,500 例/年と推定される。</li> </ul> <p>* IgG 抗体アヴィディティ：トキソプラズマ感染時期を特定するための検査であり、トキソプラズマ感染から時間が経過するほど高値を示す。</p> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ スピラマイシン（以下、「本薬」）は、抗トキソプラズマ活性を有する 16 員環マクロライド骨格を有する化合物であり、フランスで 1983 年に「妊婦のトキソプラズマ症」の効能が取得されて以降、70 以上の国又は地域で「妊婦のトキソプラズマ症」の適応を有している。</li> </ul>	

- 海外では診療ガイドライン及び成書においてトキソプラズマに初感染した妊婦に対する本薬の投与が推奨されている。また、本邦では、トキソプラズマ症に関する適応で承認されている薬剤はないものの、診療ガイドラインにおいては、妊娠中のトキソプラズマの初感染が強く疑われる場合には、適応外ではあるが、本薬の誘導体であるスピラマイシン酢酸エステルが投与が推奨されている。
- このような状況を踏まえ、公益社団法人日本産科婦人科学会より、「妊婦のトキソプラズマ感染症」に対する本薬の開発要望が提出され、厚生労働省の第21回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、「医療上の必要性が高い」と評価され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成26年11月10日付け医政研発1110第2号及び薬食審査発1110第2号）により、申請者に対して本剤の開発要請がなされた。

[作用機序・特徴]

- アピコプラストDNAの複製阻害、免疫系への影響等、様々な報告があるが、本薬のトキソプラズマに対する作用機序について明確にはなっていない。

[類薬]

なし

[臨床上の位置付け]

- トキソプラズマに初感染した妊婦からの出生児における先天性トキソプラズマ症の発症抑制を目的とした薬剤として、臨床的意義はある。

[海外の開発状況]

- 70以上の国又は地域で「妊婦のトキソプラズマ症」に関連する効能・効果にて承認されている。

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノバルティスファーマ株式会社	イラリス皮下注用 150 mg、同皮下注射液 150 mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎 <span style="float: right;">（追加効能部分抜粋）</span>	
用法・用量	通常、カナキヌマブ（遺伝子組換え）として1回 4 mg/kg を、4週毎に皮下投与する。 1回最高用量は 300 mg とする。 <span style="float: right;">（追加効能に係る用法・用量を抜粋）</span>	
申請年月日	平成 29 年 10 月 25 日	
申請区分	1-(4)新効能医薬品、1-(6)新用量医薬品	
再審査期間	10 年	
承認条件	RMP、全例調査、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品〔指定番号：(29 薬) 第 397 号〕	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・若年性特発性関節炎は、16 歳未満で発症する、6 週間以上持続する原因不明の関節炎と定義される自己免疫疾患であり、7 病型に分類される。</li> <li>・このうちの 1 病型である全身型は、1 カ所以上の関節炎と 2 週間以上（うち 3 日は連続）続く発熱を必須症状とし、紅斑、全身性リンパ節腫脹、肝脾腫又は漿膜炎といった全身症状を 1 つ以上伴うものとされている。</li> <li>・本邦における全身型若年性特発性関節炎（以下、「sJIA」）の患者数は 5,400 人と推定されている。</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・sJIA における発熱や発疹、血中 IL-6 を介する好中球数増加等の臨床症状の発現には IL-1β が関与すると考えられており、IL-1 のシグナル経路を阻害することで sJIA の臨床症状が改善したとの報告もされている。これらを踏まえ、本剤の sJIA に対する臨床開発が開始され、今般、国内臨床試験の成績等に基づき製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤はヒト IL-1β に対するモノクローナル抗体であり、炎症性サイトカインである IL-1β に結合してその活性を中和する。</li> </ul> <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg、同点滴静注用 400 mg〔トシリズマブ（遺伝子組換え）〕</li> </ul>	

[臨床上の位置づけ]

- ・sJIA に対する主要な治療薬はステロイドであり、ステロイドによる標準的な治療を行っても再燃する又は関節炎症状の持続が認められる難治例に対して、生物製剤が使用される。
- ・本邦において承認されている生物製剤はトシリズマブ（遺伝子組換え）のみであり、本剤もトシリズマブ（遺伝子組換え）と同じ臨床的位置付けとなると考えられる。

[海外の開発状況]

- ・sJIA に関する効能については米国で 2013 年 5 月、欧州で 2013 年 8 月に承認されている。

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
① 中外製薬株式会社 ② シンバイオ製薬株式会社	① ガザイバ点滴静注 1000 mg ② トレアキシ点点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg	① 新規承認 部会：審議／分科会：報告 ② 一部変更 部会：報告／分科会：－
一般名	① オビヌツズマブ（遺伝子組換え） ② ベンダムスチン塩酸塩	
効能・効果	① CD20 陽性の濾胞性リンパ腫 ② 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	
用法・用量	① 通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 1000 mg を点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1 サイクル目は 1、8、15 日目、2 サイクル目以降は 1 日目に投与する。維持療法では、単独投与により 2 カ月に 1 回、最長 2 年間、投与を繰り返す。 シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合： 3 週間を 1 サイクルとし、8 サイクル。 ベンダムスチン塩酸塩併用の場合： 4 週間を 1 サイクルとし、6 サイクル。 ② <u>1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</u> (1) <u>未治療抗 CD20 抗体併用の場合</u> リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 (2) <u>再発又は難治性単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）</u> 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 (②：本申請に関わる部分のみ抜粋、下線部追加、取消線部削除)	
申請年月日	①平成 29 年 8 月 23 日、②平成 29 年 8 月 30 日	
申請区分	① 1- (1) 新有効成分含有医薬品 ② 1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	①8 年、②残余（平成 32 年 10 月 26 日まで）	
承認条件	① RMP、市販直後調査 ② RMP	

概要

[対象疾患]

- CD20 陽性の濾胞性リンパ腫（以下、「FL」）患者。
- 平成 23 年患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）では、本邦における非ホジキンリンパ腫の総患者数は約 54,000 人と推計されている。FL は CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「B-NHL」）の代表的な組織型で、NHL の 7~15%程度を占めるとの報告（Pathology International 2000; 50: 696-702 等）から、FL の患者数は約 3,800~8,000 人と推定される。

[開発の経緯]

- ① ヒト CD20 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。
- ② ナイトロジェンマスタード構造を有するベンゾイミダゾール誘導体である。

[作用機序・特徴]

- ① オビヌツズマブ（遺伝子組換え）は B-NHL 細胞の細胞膜上に発現する CD20 に結合し、B-NHL 細胞に対して抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞食食（ADCP）活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。
- ② ベンダムスチン塩酸塩はアルキル化剤であり、アポトーシスの誘導及び有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

[類薬]

- ① リツキサンの（リツキシマブ（遺伝子組換え）
- ② オンコビン（ビンクリスチン硫酸塩）、アドリアシン注用 50（ドキシソルビシン塩酸塩）、エンドキサンの（シクロホスファミド水和物）等

[製剤名（一般名）]

[臨床上の位置づけ]

- CD20 陽性の FL 患者に対する治療選択肢の一つ。

[海外の開発状況]（2018 年 1 月時点）

- ① FL に関する効能・効果で、80 の国又は地域で承認されている。
- ② 低悪性度 B-NHL に関する効能・効果にて 87 の国又は地域で承認されている。

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
アストラゼネカ株式会社	リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg	一部変更 部会：審議／分科会：報告
一般名	オラパリブ	
効能・効果	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌 (下線部追加)	
用法・用量	通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請年月日	平成 30 年 3 月 6 日	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
担当チーム	抗悪性腫瘍剤	
再審査期間	10 年	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>がん化学療法後に増悪した乳癌感受性遺伝子（以下、「<i>BRCA</i> 遺伝子」）変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型（以下、「<i>HER2</i>」）陰性の手術不能又は再発乳癌。</li> <li>本邦における、乳癌の総患者数は約 208,000 人と報告されている（2014 年度厚生労働省患者調査）。本邦では、乳癌の年間発症者（約 8 万人）のうち約 3～5%（2,400～4,000 人）が <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の乳癌であるといわれていることから、<i>BRCA</i> 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性の乳癌の総患者数は約 6,000～10,000 人と推定される。</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>オラパリブ（以下、「本薬」）は、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（以下、「PARP」）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、PARP の DNA からの解離を阻害し、ポリ（ADP-リボース）鎖の形成を阻害することにより、二本鎖切断を生じさせる。相同組換え修復関連因子の一つである <i>BRCA</i> 遺伝子の変異等により、相同組換え修復を介した DNA 修復機構が破綻している腫瘍では二本鎖切断が修復されず、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍の増殖が抑制されると考えられている。</li> </ul>	

【類薬】

- ゼローダ（カペシタビン）、ナベルピン（ビノレルピン酒石酸塩）、ハラヴェン（エリブリンメシル酸塩）、ティーエスワン（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤）、ジェムザール（ゲムシタビン塩酸塩）、カンプト（イリノテカン塩酸塩水和物）

【製剤名（一般名）】

【臨床上の位置づけ】

- がん化学療法後に増悪した *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つ。

【海外の開発状況】

- 2018年2月時点において、本薬は、*BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性の乳癌に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。



## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノバルティス ファーマ株式会社	①ダフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg ②メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg	一部変更 部会：報告/分科会：－
一般名	①ダブラフェニブメシル酸塩 ②トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	
効能・効果	①② <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 (本申請に関わる部分のみ抜粋、取消線部削除)	
用法・用量	①通常、成人にはダブラフェニブとして1回 150 mg を1日2回、空腹時に経口投与する。 <u>ただし、術後補助療法の場合には、トラメチニブと併用し、投与期間は12カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> (下線部追加) ②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2 mg を1日1回、空腹時に経口投与する。 <u>ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> (下線部追加)	
申請年月日	①②平成 29 年 11 月 17 日	
申請区分	①②1- (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品	
再審査期間	①②残余期間 (平成 38 年 3 月 27 日まで)	
承認条件	RMP	
その他	①②希少疾病用医薬品	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 (以下、「<i>BRAF</i>」) のコドン 600 のアミノ酸であるバリンが他のアミノ酸に置換された変異 (以下、「<i>BRAF</i> V600 変異」) を有する悪性黒色腫の術後患者。</li> <li>本邦における、2014 年の悪性黒色腫の総患者数は、約 4,000 人であった (厚生労働省大臣官房統計情報部、患者調査 (平成 26 年))。</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ダブラフェニルメシル酸塩 (以下、「<i>DAB</i>」) は、<i>BRAF</i> のキナーゼ活性を阻害する作用を示す低分子化合物である。</li> <li>トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 (以下、「<i>TRA</i>」) は、分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼ (MEK) 1 及び 2 のキナーゼ活性を阻害する作用を示す低分子化合物である。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>DAB</i> は、<i>BRAF</i> のキナーゼ活性を阻害することにより、<i>BRAF</i> V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> <li><i>TRA</i> は、MEK1 及び MEK2 のキナーゼ活性を阻害することにより、<i>BRAF</i> V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul>	

[類薬]

- インターフェロン ベータ (フェロン)、ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) (ペグイントロン) 等

[製剤名 (一般名)]

[臨床上の位置づけ]

- *BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法の治療選択肢の一つ。

[海外の開発状況]

- 2018年2月時点で、DAB 及び TRA が *BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する術後補助療法に関する効能・効果にて承認されている国又は地域はない。

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ヤンセンファーマ株式会社	イムブルビカカプセル 140 mg	一部変更 部会：報告／分科会：－
一般名	イブルチニブ	
効能・効果	1. 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 2. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 <div style="text-align: right;">（取消線部削除）</div>	
用法・用量	1. 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状況により適宜減量する。 2. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 通常、成人にはイブルチニブとして 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状況により適宜減量する。 <div style="text-align: right;">（取消線部削除）</div>	
申請年月日	平成 29 年 11 月 21 日	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余期間（平成 38 年 3 月 27 日まで）	
承認条件	RMP	
その他	希少疾病用医薬品	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 未治療の慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）（小リンパ球性リンパ腫（以下、「SLL」）を含む）。</li> <li>・ 平成 26 年人口動態統計・患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）の報告では、CLL の患者数は約 2,000 人と推計されている。</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ イブルチニブ（以下、「本薬」）はブルトン型チロシンキナーゼ（以下、「BTK」）に対する阻害作用を示す低分子化合物である。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本薬は、BTK 活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖等を抑制すると推測されている。</li> </ul> <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ トレアキシシ（ベンダムスチン塩酸塩）、フルダラ（フルダラビンリン酸エステル）等</li> </ul> <div style="text-align: right;">[製剤名（一般名）]</div>	

[臨床上の位置づけ]

- 未治療の CLL 及び SLL (以下、「CLL/SLL」) に対する治療選択肢の一つ。

[海外の開発状況]

- 2018年2月時点において、未治療の CLL/SLL に関する効能・効果にて、75の国又は地域で承認されている。

(新聞発表用)

1	販売名	① トレアキシシ点滴静注用25mg ② トレアキシシ点滴静注用100mg
2	一般名	ベンダムスチン塩酸塩
3	申請者名	シンバイオ製薬株式会社
4	成分・含量	① トレアキシシ点滴静注用25mg (1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩25mg含有) ② トレアキシシ点滴静注用100mg (1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩100mg含有)
5	用法・用量	<p>1. <u>低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫</u></p> <p>(1) <u>抗CD20抗体併用の場合</u></p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として <math>90 \text{ mg/m}^2</math> (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(2) <u>単独投与の場合 (再発又は難治性の場合に限る)</u></p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として <math>120 \text{ mg/m}^2</math> (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>2. <u>マントル細胞リンパ腫</u></p> <p>(1) <u>未治療の場合</u></p> <p>リツキシマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として <math>90 \text{ mg/m}^2</math> (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(2) <u>再発又は難治性の場合</u></p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として <math>120 \text{ mg/m}^2</math> (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>3. <u>慢性リンパ性白血病</u></p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として <math>100 \text{ mg/m}^2</math> (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部は今回変更)</p>
6	効能・効果	1. 低悪性度B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 2. 慢性リンパ性白血病
7	備考	



\*\* 201X年XX月改訂(第8版)

\* 2016年12月改訂

貯 法:遮光,室温保存

使用期限:外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること。  
劇薬,処方箋医薬品<sup>注1</sup>

### 抗悪性腫瘍剤

## トレアキシン点滴静注用 25 mg

## トレアキシン点滴静注用 100 mg

## TREAKISYM Injection ベンダムスチン塩酸塩

注1:注意—医師等の処方箋により使用すること

#### 【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻りに血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

#### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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】

販売名	トレアキシン点滴静注用 25 mg	トレアキシン点滴静注用 100 mg
成分・含量	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25 mg 含有	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100 mg 含有
添加物	D-マンニトール 30 mg	D-マンニトール 120 mg
剤形	凍結乾燥注射剤	
色・形状	白色の結晶性粉末又は塊	
pH	2.5~3.5(本剤1バイアルを注射用水10 mLに溶解したとき)	2.5~3.5(本剤1バイアルを注射用水40 mLに溶解したとき)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.9 [100 mg 製剤1バイアルに注射用水40 mLを加えて内容を溶かした後、生理食塩液に添加希釈し、250 mLとした液(0.4 mg/mL)]	

#### \*【効能又は効果】

- 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病

#### \*【効能又は効果に関連する使用上の注意】

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病  
「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

日本標準商品分類番号
874219

	点滴静注用 25 mg	点滴静注用 100 mg
承認番号	22800AMX00700000	22200AMX00964000
薬価収載	2016年11月	2010年12月
販売開始	2017年1月	2010年12月
効能追加	2016年12月	
国際誕生	2010年7月	

\*\*

#### \*【用法及び用量】

##### 1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

###### (1) 抗 CD20 抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

###### (2) 単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

##### 2. マントル細胞リンパ腫

###### (1) 未治療の場合

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

###### (2) 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

##### 3. 慢性リンパ性白血病

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。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】

- 抗 CD20 抗体の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗 CD20 抗体の添付文書を熟読すること。
- 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合、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。
- 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

	投与間隔又は投与量の調節	指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上 及び

		血小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合	好中球数 500/mm <sup>3</sup> 未滿 又は 血小板数 25,000/mm <sup>3</sup> 未滿
	・前サイクル投与量 120mg/m <sup>2</sup> の場合： 90 mg/m <sup>2</sup> に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m <sup>2</sup> の場合： 60 mg/m <sup>2</sup> に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/m <sup>2</sup> の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合	
・前サイクル投与量 100mg/m <sup>2</sup> の場合： 75 mg/m <sup>2</sup> に減量 ・前サイクル投与量 75 mg/m <sup>2</sup> の場合： 50 mg/m <sup>2</sup> に減量 ・前サイクル投与量 50 mg/m <sup>2</sup> の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。		

(4) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

	投与間隔又は投与量の調節	指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 <sup>注2</sup> 以下の非血液毒性 総ビリルビン： 2.0 mg/dL 未滿 血清クレアチニン： 2.0 mg/dL 未滿
	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
減量 又は 中止	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合	Grade 3 <sup>注2</sup> 以上の非血液毒性
	・前サイクル投与量 120 mg/m <sup>2</sup> の場合： 90 mg/m <sup>2</sup> に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m <sup>2</sup> の場合： 60 mg/m <sup>2</sup> に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/m <sup>2</sup> の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合	
	・前サイクル投与量 100 mg/m <sup>2</sup> の場合： 75 mg/m <sup>2</sup> に減量 ・前サイクル投与量 75 mg/m <sup>2</sup> の場合： 50 mg/m <sup>2</sup> に減量 ・前サイクル投与量 50 mg/m <sup>2</sup> の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注2: NCI-CTCAE Version 4.0

(5) 1日用量の調製方法

100 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40 mL、25 mg 製剤

の場合には 1 バイアルあたり 10mL の注射用水で溶解する患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を 250 mL に調製すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者  
[骨髄抑制が増強されるおそれがある]
- (2) 感染症を合併している患者  
[骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある(「重大な副作用」の項参照)]
- (3) 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者  
[心疾患を悪化させるおそれがある]
- (4) 肝障害のある患者  
[副作用が強くあらわれるおそれがある]
- (5) 腎障害のある患者  
[副作用が強くあらわれるおそれがある]

\* 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻りに血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。「警告」、「重大な副作用」の項参照。
- (2) 本剤の投与により、リンパ球減少が高頻度にあられ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻りに臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシステス等による重症日和見感染に注意すること。また、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること。「重大な副作用」の項参照。
- (3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。
- (4) 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

\* 4. 副作用

再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78 例中 78 例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は、悪心 85.9%(67 例)、食欲不振 65.4%(51 例)、便秘 47.4%(37 例)、嘔吐 41.0%(32 例)、疲労 39.7%(31 例)、発疹 37.2%(29 例)、発熱 34.6%(27 例)、体重減少 33.3%(26 例)、静脈炎 30.8%(24 例)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、リンパ球数減少 98.7%(77 例)、白血球数減少 97.4%(76 例)、好中球数減少 87.2%(68 例)、血小板数減少 76.9%(60 例)、CD4 リンパ球減少 69.2%(54 例)、ヘモグロビン減少 69.2%(54 例)、赤血球数減少 69.2%(54 例)、LDH 増加 50.0%(39 例)、C-反応性蛋白増加 47.4%(37 例)、IgM 低下 43.6%(34 例)、AST(GOT)上昇 38.5%(30 例)、ALT(GPT)上昇 35.9%(28 例)、IgA 低下 30.8%(24 例)等であった。

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 69 例中 69 例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は悪心 66.7%(46 例)、便秘 62.3%(43 例)、倦怠感 53.6%(37 例)、食欲不振 43.5%(30 例)、注入に伴う反応 40.6%(28



例)発疹 39.1%(27例),貧血 34.8%(24例),静脈炎 34.8%(24例)等であった。また,主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は,白血球数減少 100%(69例),リンパ球数減少 97.1%(67例),好中球数減少 94.2%(65例),CD4リンパ球減少 92.8%(64例),血小板数減少 55.1%(38例),低γグロブリン血症 52.2%(36例),AST(GOT)上昇 31.9%(22例),LDH増加 30.4%(21例)等であった。

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査(全例調査)の安全性評価対象例 583例中 565例(96.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自覚症状[10%以上を記載]は,貧血 19.7%(115例),悪心 19.4%(113例),発熱 11.0%(64例)等であった。また,主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は,リンパ球数減少 73.9%(431例),好中球数減少 61.4%(358例),白血球数減少 60.0%(350例),血小板数減少 42.7%(249例),C-反応性蛋白増加 12.3%(72例)等であった。

未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において,本剤の投与を受けた安全性評価対象例 161例中 137例(85.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自覚症状[10%以上を記載]は,発熱 23.6%(38例),悪心 19.3%(31例),貧血 18.6%(30例),嘔吐 14.9%(24例)等であった。また,主な臨床検査値異常[10%以上を記載]は,好中球数減少 27.3%(44例),血小板数減少 24.2%(39例),白血球数減少 17.4%(28例)等であった。

慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において,本剤の投与を受けた安全性評価対象例 10例中 10例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自覚症状[30%以上を記載]は,悪心 80.0%(8例),便秘 70.0%(7例),倦怠感 50.0%(5例),食欲不振 50.0%(5例),静脈炎 30.0%(3例),そう痒症 30.0%(3例),斑状丘疹皮膚疹 30.0%(3例)等であった。また,主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は,CD4リンパ球減少 100%(10例),好中球数減少 100%(10例),リンパ球数減少 90.0%(9例),血小板数減少 90.0%(9例),白血球数減少 90.0%(9例),低γグロブリン血症 50.0%(5例),AST(GOT)上昇 30.0%(3例)等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は,「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78例」,「未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 69例」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 10例」の計 157例の結果に基づき記載した。

\*(1)重大な副作用

1) 骨髄抑制

リンパ球減少(97.5%),白血球減少(98.1%),好中球減少(91.1%),血小板減少(68.2%),CD4リンパ球減少(81.5%),ヘモグロビン減少(40.1%),赤血球減少(41.4%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので,頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い,異常が認められた場合には減量,休薬等の適切な処置を行うこと[「警告」,「重要な基本的注意」,「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照]。

2) 感染症

肺炎(2.5%),敗血症(頻度不明<sup>※3</sup>)等の重度の感染症があらわれることがある。また,B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎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[「重要な基本的注意」の項参照]。

3) 間質性肺疾患(1.3%)

間質性肺炎があらわれることがあるので,観察を十分に行い,発熱,咳嗽,呼吸困難,胸部X線検査異常等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。

4) 腫瘍崩壊症候群(1.9%)

腫瘍崩壊症候群があらわれ,急性腎不全に至るおそれがあるので,体内水分量を適切に維持し,血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること,異常が認められた場合には直ちに投与を中止し,適切な処置を行うこと。

5) 重篤な皮膚症状(頻度不明<sup>※3</sup>)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN),皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので,観察を十分に行い,発熱,口腔粘膜の発疹,口内炎等の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。

6) ショック,アナフィラキシー(頻度不明<sup>※3</sup>)

ショック,アナフィラキシーがあらわれることがあるので,観察を十分に行い,異常が認められた場合には投与を中止し,適切な処置を行うこと。

\* (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には,症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>※3</sup>
血液	貧血,好酸球増加,イムノグロブリン(IgA,IgM,IgG)低下	CD4/CD8比低下,発熱性好中球減少症,ヘマトクリット減少,ヘモグロビン増加,溶血性貧血,リンパ球数増加,単球数減少,好中球増加,網状赤血球数減少,白血球増加,CD4/CD8比上昇	無顆粒球症,播種性血管内凝固,汎血球減少
心・血管障害	静脈炎,血管障害(血管痛)	不整脈(房室ブロック,洞性頻脈,上室性期外収縮,心室性期外収縮等),心不全,心電図QT延長,心電図T波振幅減少,潮紅,高血圧,低血圧,動悸,脈拍異常,静脈血栓症,左室機能不全,心電図ST-T部分異常,ほてり	循環虚脱,心筋梗塞,心嚢液貯留,頻脈,心肺不全,出血
眼		結膜炎,眼瞼紅斑,角膜炎,流涙増加,眼充血,閃輝暗点,強膜出血,眼そう痒症	
消化器	便秘,下痢,悪心,口内炎,嘔吐	胃不快感,腹部膨満,腹痛,下腹部痛,口唇炎,口内乾燥,消化不良,おくび,胃炎,胃食道逆流性疾患,舌炎,痔核,口腔内潰瘍形成,食道痛,舌障害,肛門出血,消化管運動過剰,びらん性十二指腸炎,口腔障害	胃腸出血,イレウス,潰瘍性食道炎
肝臓	ALT(GPT)上昇,AST(GOT)上昇,血中ビリルビン上昇,γ-GTP上昇等の肝機能異常	胆石症,胆囊ポリープ,血中ビリルビン減少	
感染症	鼻咽頭炎	蜂巣炎,膀胱炎,サイトメガロウイルス感染,真菌感染,胃腸炎,ヘルペスウイルス感染,带状疱疹,インフルエンザ,リンパ節炎,口腔カンジダ症,爪囲炎,副鼻腔炎,皮膚感染,上気道感染,尿路感染,水痘,ウイルス性咽頭炎,外陰部炎,外陰部腫瘍カンジダ症,口腔感染,好中球減少性感染,細菌感染	
代謝・栄養系	LDH上昇,総蛋白低下,ALP上昇,食欲不振	尿中ブドウ糖陽性,クローラ上昇,高血糖,カリウム上昇,高トリグリセリド血症,低アルブミン血症,低カルシウム血症,カリウム低下,ナトリウム低下,低リン酸血症,低比重リポ蛋白増加,ALP低下,高アミラーゼ血症	高カルシウム血症

	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注3</sup>
筋骨格系		関節痛,背部痛,筋肉痛,頸部痛,四肢痛,筋骨格硬直	
精神神経系	味覚異常,頭痛,不眠症	無感情,浮動性めまい,体位性めまい,知覚過敏,感覚鈍麻,気分変化,末梢性ニューロパチー,錯感覚,嗅覚錯乱,感覚障害,回転性めまい	抗コリン作動性症候群,失声症,運動失調,脳炎,眠気
泌尿器	クレアチニン上昇	β2ミクログロブリン増加,BUN低下,BUN上昇,高尿酸血症,腎結石症,頻尿,蛋白尿,尿中ウロビリゲン陽性	腎機能障害
呼吸器		アレルギー性細胞隔炎,咳嗽,呼吸困難,鼻出血,しゃっくり,胸水,湿性咳嗽,アレルギー性鼻炎,鼻漏,上気道の炎症,口腔咽頭不快感,口腔咽頭痛	原発性異型肺炎,肺線維症,肺機能異常
皮膚 <sup>注4</sup>	そう痒症,発疹(36.3%)	脱毛症,ざ瘡様皮膚炎,剥脱性皮膚炎,湿疹,紅斑,多形紅斑,多汗症,皮膚疼痛,手掌・足底発赤知覚不全症候群,点状出血,全身性皮疹,斑状丘疹状皮疹,そう痒性皮疹,皮膚びらん,皮膚剥脱,皮膚乳頭腫,蕁麻疹,乾皮症,色素沈着障害	皮膚炎
注射部位	注射部位反応(発赤,疼痛,硬結等)	注射部位血管外漏出	
その他	C-反応性蛋白増加,疲労,倦怠感,発熱,体重減少,注入に伴う反応	無力症,胸痛,悪寒,耳管閉塞,熱感,尿潜血,過敏症,血清アルブミン低下,低体温,不規則月経,寝汗,浮腫,疼痛,サルコイドーシス,耳鳴,腫瘍疼痛,体重増加,ラクナ梗塞,節足動物刺傷アレルギー,外耳の炎症	無月経,不妊症,粘膜の炎症,多臓器不全

注3: 国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した。

注4: 必要に応じて,皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

#### 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,患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

#### 6. 妊婦,産婦,授乳婦等への投与

(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,妊娠する可能性のある女性患者には,本剤の投与期間中及び治療終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。本剤を投与されている男性患者には,投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また,投与後6カ月までは避妊することが望ましい[妊娠動物(マウス及びラット)において,胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。また,動物(マウス及びラット)において受胎能の低下,精巣毒性及び優性致死試験で陽性結果が認められたとの報告がある。]

(2) 授乳中の婦人に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[使用経験がない]。

#### 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[使用経験がない]。

#### 8. 過量投与

国内外の臨床経験において,報告されている最高単回投与量は280 mg/m<sup>2</sup>である。

##### (1) 徴候・症状

280 mg/m<sup>2</sup>を投与した患者4例中3例で,投与後7及び21日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた。この変化は,QT延長(1例),洞性頻脈(1例),ST及びT波の偏位(2例),左前枝ブロック(1例)等であった。

##### (2) 処置

過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて支持療法を行うこと。

#### 9. 適用上の注意

##### (1) 調製時

1) 本剤が体部に付着した場合には,直ちに石鹼及び多量の水で十分に洗い,眼は水で洗浄すること。  
2) 本剤の溶解に際しては,必ず注射用水を使用し,溶解液の希釈に際しては,必ず生理食塩液を使用すること。

##### (2) 投与时

1) 点滴静注に際し,投与液が血管外に漏れると,投与部位に紅斑,腫脹,疼痛,壊死を起こすことがあるので,投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は,速やかに投与を中止し,適切な処置を行うこと。  
2) 調製後は,3時間以内に投与を終了すること。

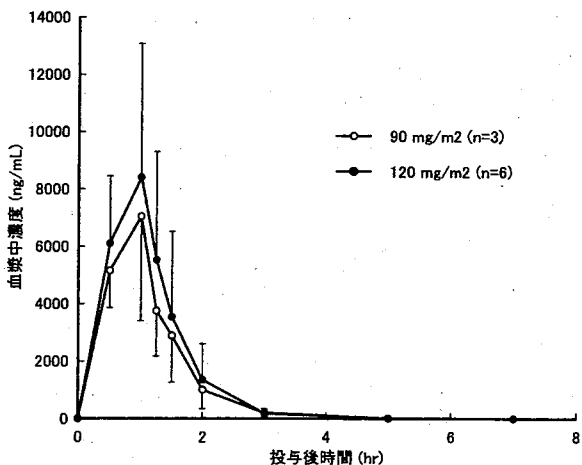
#### 【薬物動態】

##### 1. 血漿中濃度<sup>1)</sup>

日本人患者に,本剤90又は120 mg/m<sup>2</sup>/日を1時間かけて点滴静注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[本剤の承認用量は,「用法及び用量」の項参照]。

Dose (mg/m <sup>2</sup> )	例数	t <sub>1/2</sub> (hr)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	V <sub>z</sub> (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ± 0.09	0.8 ± 0.3	7250 ± 3303	8327 ± 3626	15075 ± 4491	20246 ± 8185
120	6	0.47 ± 0.05	0.9 ± 0.2	8616 ± 4488	10212 ± 5759	17532 ± 10578	25963 ± 15531

(平均値±標準偏差)



(平均値±標準偏差)

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者にベンダムスチン塩酸塩90又は120 mg/m<sup>2</sup>/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

2. 分布<sup>2)</sup>

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は *in vitro* 試験で約 94~96%であり、 $\alpha_2$  酸性糖蛋白 (< 6%) よりもアルブミン (80~92%) への結合率が高かった。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソームによる *in vitro* 試験において、本剤は CYP1A2 によって gamma-hydroxybendamustine [M3] 及び N-des-methylbendamustine [M4] に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された<sup>3)</sup>。

日本人患者に本剤 120 mg/m<sup>2</sup>/日を点滴静注したとき、M3 及び M4 の平均 AUC は、M3 で未変化体の 6.3%、M4 で 1.2% であった<sup>1)</sup>。本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている<sup>4,5)</sup> [本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

4. 排泄<sup>1)</sup>

日本人患者に本剤 120 mg/m<sup>2</sup>/日を点滴静注したとき、未変化体、M3 及び M4 の 24 時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の 1.6%、0.2% 及び 0.1% であった [本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

(参考)

ラットに [<sup>14</sup>C] ベンダムステンを静脈内投与後 168 時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中 36.5%、糞中 49.0% であり、イヌにおいては尿中 22.2%、糞中 66.4% であった。

5. 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態<sup>6)</sup>

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害 (肝への浸潤・転移が 30%~70%) 又は腎機能障害 (クレアチンクリアランスが 60 mL/min 以下) がある場合を比較するために、本剤 120 mg/m<sup>2</sup>/日を 30 分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった (海外データ) [本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

	例数	T <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (min)	AUC <sub>0-t</sub> (hrng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6 ±7.2	10780 ±7024	28.2 ±15.9	11654 ±10590
肝機能障害 <sup>注5)</sup>	12	29.6 ±4.0	9893 ±3335	26.9 ±7.6	8868 ±4260
腎機能障害 <sup>注6)</sup>	12	31.3 ±10.0	9749 ±2542	26.4 ±6.4	8013 ±3404

(平均値±標準偏差)

注5: 総ビリルビン 0.5~2.0 mg/dL の患者

注6: 透析患者 5 例を含む、クレアチンクリアランスが 9.05~35.73 mL/min の患者

\*\*

\*【臨床成績】

(1) 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

< 国内臨床試験成績 (2007002 試験)<sup>7)</sup>>

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で最大 6 サイクルまで投与された臨床成績は以下のとおりであった。

国内臨床試験 (2007002 試験) の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解/例数)	1 年無増悪生存率
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	58 例	89.7% (52/58 例)	65.5% (38/58 例)	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11 例	100% (11/11 例)	72.7% (8/11 例)	90.0%

(2) 未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

< 国内臨床試験成績 (2011002 試験)<sup>8)</sup>>

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用して (4 週間を 1 サイクルとして、本剤 90 mg/m<sup>2</sup> を Day 1 及び Day 2 に、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> を第 1 サイクルは Day 0、第 2 サイクル以降は Day 1 に点滴静脈内投与し、その後少なくとも 26 日間休業する)、最大 6 サイクルまで投与した結果、完全寛解率は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 67.8% (40/59 例) 及びマントル細胞リンパ腫 70.0% (7/10 例) であった。

< 海外第 3 相臨床試験成績 (NHL 1-2003 試験)<sup>9)</sup>>

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用<sup>注7)</sup>と R-CHOP<sup>注8)</sup>を比較した。

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間 (PFS) の最終解析時の成績は、R-CHOP 群の 31.3 カ月 (中央値) に対して、本剤群では 61.4 カ月 (中央値) であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP 群に対する本剤群の優越性は検証されていない。

海外第 3 相臨床試験 (NHL 1-2003 試験) の有効性成績の要約

	本剤群 <sup>注7)</sup> N=274	R-CHOP群 <sup>注8)</sup> N=275
PFS (医師判定) <sup>注9)</sup>	61.4 (45.3-NA)	31.3 (25.4-40.7)
中央値 (月) (95%信頼区間)	0.607 (0.43-0.86)	
ハザード比 (99%信頼区間)	p<0.0001	
PFS (独立評価委員会判定) <sup>注9)</sup>	N=182 <sup>注11)</sup>	N=171 <sup>注11)</sup>
中央値 (月) (95%信頼区間)	30.6 (23.6-33.3)	23.3 (16.5-26.0)
ハザード比 (99%信頼区間)	0.735 (0.5-1.08)	
P 値 <sup>注10)</sup>	p=0.0420	
全生存期間	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
中央値 (月) (95%信頼区間)	0.846 (0.61-1.17)	
ハザード比 (95%信頼区間)	p=0.3101	
P 値 <sup>注10)</sup>		

NA: 該当なし

注7: 4 週間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 90 mg/m<sup>2</sup> を Day 1 及び 2 に静脈内投与、並びにリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> を Day 1 に静脈内投与。なお、第 1 サイクルはリツキシマブを Day 0 に投与した。

注8: 3 週間を 1 サイクルとして、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド 750 mg/m<sup>2</sup>、ドキシソリン塩酸塩 50 mg/m<sup>2</sup> 及びビンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m<sup>2</sup> (最大 2 mg) を Day 1 に静脈内投与、並びにプレドニゾン (国内未承認) 100 mg を Day 1~5 に経口投与。なお、第 1 サイクルはリツキシマブを Day 0 に投与した。

注9: PFS の評価は第 3 サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。

注10: 優越性検定での P 値

注11: 独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

(3) 未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

< 国際共同第 3 相臨床試験成績 (GALLIUM 試験)<sup>10)</sup>>

未治療の CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 1,401 例 (日本人 129 例を含む) を対象とした非盲検無作為化比較試験<sup>注12)</sup> の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ (遺伝子組換え) と化学療法<sup>注13)</sup> (CHOP<sup>注14)</sup>、CVP<sup>注15)</sup> 又は本剤<sup>注16)</sup> との併用<sup>注17)</sup> (オビヌツズマブ/化学療法群) とリツキシマブと化学療法との併用<sup>注18)</sup> (対照群) を比較した。

濾胞性リンパ腫患者<sup>注19)</sup> (1,202 例、日本人 123 例を含む) において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定による PFS の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.66 [0.51~0.85], [層別 Log-rank 検定: P=0.0012 (有意水準両側 0.012)], 2016 年 1 月 31 日データカットオフ)、中央値 [95%信頼区間] はオビヌツズマブ/化学療法群では未達 [推定不能]、対照群では未達 [47.1 カ月~推定不能] であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者 686 例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定による PFS のハザード比 [95%信頼区間] は 0.61 [0.43~0.86] であった。

注 12: 導入療法期(最大 8 サイクル)と導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。

注 13: CHOP, CVP 又は本剤のいずれかとの併用。

注 14: 21 日間を 1 サイクルとして、シクロホスファミド 750 mg/m<sup>2</sup>、ドキシルビシン塩酸塩 50 mg/m<sup>2</sup> 及びビンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m<sup>2</sup> (最大 2 mg) を Day 1 に静脈内投与、並びにプレドニゾン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾン 80 又は 100 mg を Day 1~5 に経口投与。

注 15: 21 日間を 1 サイクルとして、シクロホスファミド 750 mg/m<sup>2</sup> 及びビンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m<sup>2</sup> (最大 2 mg) を Day 1 に静脈内投与、並びにプレドニゾン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾン 80 又は 100 mg を Day 1~5 に経口投与。

注 16: 28 日間を 1 サイクルとして、本剤 90 mg/m<sup>2</sup> を Day 1 及び Day 2 に静脈内投与、並びに第 1 サイクルの Day 1 にプレドニゾン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾン 80 又は 100 mg を経口又は静脈内投与。

注 17: CHOP, CVP 又は本剤との併用で、オビヌズマブ 1 日 1 回 1000 mg を第 1 サイクルは Day 1, 8 及び Day 15, 第 2 サイクル以降は Day 1 に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌズマブ 1 日 1 回 1000 mg を 2 カ月間隔で最長 2 年間静脈内投与した。

注 18: CHOP, CVP 又は本剤との併用で、リツキシマブ 1 回 375 mg/m<sup>2</sup> を各サイクルの Day 1 に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ 1 回 375 mg/m<sup>2</sup> を 2 カ月間隔で最長 2 年間静脈内投与した。

注 19: オビヌズマブの承認効能・効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫である。

#### (4) 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

<海外第 3 相臨床試験成績(GADOLIN 試験)<sup>11)</sup>>

リツキシマブ治療抵抗性<sup>注 20</sup>の CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 413 例を対象とした非盲検無作為比較試験<sup>注 21</sup>の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌズマブとの併用<sup>注 22</sup>(本剤/オビヌズマブ併用群)と本剤単独投与<sup>注 23</sup>(対照群)を比較した<sup>注 19</sup>。

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 396 例において、本剤/オビヌズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定による PFS の有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]: 0.55[0.40~0.74])、[層別 Log-rank 検定: P=0.0001(有意水準両側 0.015)]、2014 年 9 月 1 日データカットオフ、中央値[95%信頼区間]は本剤/オビヌズマブ併用群では未達[22.5 カ月~推定不能]、対照群では 14.9 カ月[12.8~16.6 カ月]であった。また、濾胞性リンパ腫患者<sup>注 19</sup>321 例において、本剤/オビヌズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定による PFS のハザード比[95%信頼区間]は 0.48 [0.34~0.68]であった。

注 20: リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者(直近のリツキシマブ療法(単剤療法か化学療法との併用のいずれか)に対して不応、又は治療終了後 6 カ月以内に病勢の進行が認められた患者)が対象とされた。

注 21: 導入療法期(最大 6 サイクル)と導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。

注 22: 導入療法期では 28 日間を 1 サイクルとし、第 1 サイクルでは Day 1, 8 及び 15, 第 2~6 サイクルでは Day 1 にオビヌズマブ 1 回 1000 mg を静脈内投与、各サイクルの Day 1 及び Day 2 に本剤 1 回 90 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与し、最大 6 サイクル繰り返した。また、第 1 サイクルの Day 1 にプレドニゾン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾン 80 又は 100 mg を経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌズマブ 1000 mg を 2 カ月間隔で最長 2 年間静脈内投与した。

注 23: 導入療法期では 28 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 及び Day 2 に本剤 1 回 120 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与し、最大 6 サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 及び Day 2 に本剤 1 回 120 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与する」である(【用法および用量】の項参照)。

#### (5) 慢性リンパ性白血病

<海外第 3 相臨床試験成績(O2CLL III 試験)<sup>12)</sup>>

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤(100 mg/m<sup>2</sup> を 2 日間投与し、最大 6 サイクルまで繰り返す)とクロラムブシル<sup>注 24</sup>(0.8 mg/kg, 1 回/2 週間経口投与を最大 6 サイクルまで繰り返す)を比較した。

奏効率はクロラムブシル群の 39.2%(49/125 例)に対して、本剤群では 67.6%(94/139 例)であった。無増悪生存期間(PFS)ではクロラムブシル群の 9.3 カ月(中央値)に対して、本剤群では 21.7 カ月(中央値)であった。

海外第 3 相臨床試験(O2CLL III 試験)の有効性成績の要約

	本剤群 <sup>注 26</sup> N=139	クロラムブシル群 <sup>注 27</sup> N=125
最良総合効果		
奏効率 <sup>注 25</sup>	67.6%	39.2%
オッズ比 (95%信頼区間)	0.3005 (0.1799-0.5020)	
P 値 <sup>注 28</sup>	p<0.0001	
PFS		
中央値(月) (95%信頼区間)	21.7 カ月 (18.7-25.9)	9.3 カ月 (8.6-11.7)
P 値 <sup>注 29</sup>	p<0.0001	

注 24: 国内未承認

注 25: NCI-WG の基準(CR+PR)

注 26: 4 週間を 1 サイクルとし、本剤 100 mg/m<sup>2</sup> を Day 1 及び Day 2 に静脈内投与

注 27: 4 週間を 1 サイクルとし、クロラムブシル 0.8 mg/kg を Day 1 及び Day 15 に経口投与

注 28: 優越性検定での P 値

注 29: 層別因子により調整した Log-rank 検定での P 値

\*\*

#### \*【薬効薬理】

##### 1. 抗腫瘍作用<sup>13),14)</sup>

ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro* 試験において、ヒト低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)、マントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138, REC-1)、慢性リンパ性白血病由来細胞株(HG-3)及び前リンパ球性白血病由来細胞株(JVM-3)に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、SCID 及び SCID-Beige マウスの皮下に、それぞれ DOHH-2 及び HG-3 細胞株を異種移植した *in vivo* 試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

##### 2. 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用により DNA を損傷<sup>15)</sup>、p53 依存性<sup>16),17)</sup> 及び非依存性<sup>18),19)</sup> のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導<sup>20)</sup> といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

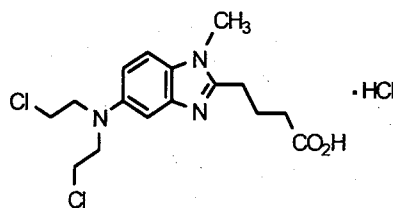
一般名: ベンダムスチン塩酸塩

(Bendamustine Hydrochloride) (JAN)

化学名: 4-[5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1H-

-benzimidazol-2-yl]butanoic acid monohydrochloride

構造式:



分子式: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl

分子量: 394.72

性状: ベンダムスチン塩酸塩は、白色~灰白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

#### 【取扱い上の注意】

1. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

2. 調製時には、手袋を着用することが望ましい。

**【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】**

25mg: 1 包装あたり 1 バイアル

100 mg: 1 包装あたり 1 バイアル

\*\*

**\*【主要文献】**

文献請求番号

- 1) 社内資料:薬物動態[国内第 1 相臨床試験(2006001 試験)]  
TRA-0100
- 2) 社内資料:薬物動態[海外非臨床試験(KLG/06 試験)] TRA-0002
- 3) 社内資料:薬物動態[海外非臨床試験(DM-2008-006 試験)]  
TRA-0106
- 4) Teichert J. et al.: Drug Metab. Dispos., 33, 984 (2005) TRA-0058
- 5) Teichert J. et al.: Drug Metab. Dispos., 37, 292 (2009) TRA-0075
- 6) 社内資料:薬物動態[海外臨床試験(98B03 試験)] TRA-0003
- 7) Ohmachi K. et al.: Cancer Sci., 101, 2059 (2010) TRA-0087
- 8) Ogura M. et al.: Int. J. Hematol., 105, 470 (2017) TRA-0843
- 9) 社内資料:海外第 3 相臨床試験(NHL 1-2003 試験) TRA-0837
- 10) Marcus R. et al. : N. Engl. J. Med., 377, 1331 (2017) TRA-0933
- 11) Sehn LH. et al. : Lancet Oncol., 17, 1081 (2016) TRA-0785
- 12) 社内資料:海外第 3 相臨床試験(02CLL III 試験) TRA-0793
- 13) 社内資料:薬効薬理[ベンダムスチンのヒト低悪性度 B 細胞性非  
ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫  
由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用] TRA-0099
- 14) 社内資料:薬効薬理[ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細  
胞株に対する細胞増殖抑制作用] TRA-0794
- 15) Strumberg D. et al.: Anticancer Drugs, 7, 415 (1996) TRA-0012
- 16) Leoni LM. et al.: Clin. Cancer Res., 14, 309 (2008) TRA-0010
- 17) Gaul L. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245 (2008) TRA-0013
- 18) Roue G. et al.: Clin. Cancer Res., 14, 6907 (2008) TRA-0014
- 19) Alonso R. et al.: Blood, 114, 1563 (2009) TRA-0015

**【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**

シンバイオ製薬株式会社

東京都港区虎ノ門 3-2-2

**販売元**

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川 4-6-10



様式 3

(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	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。 <u>ただし、術後補助療法の場合には、トラメチニブと併用し、投与期間は12ヵ月間までとする。</u> 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。 <p style="text-align: right;">(下線部：追記)</p>
6	効能・効果	1. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 2. <i>BRAF</i> 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 <p style="text-align: right;">(取消し線：削除)</p>
7	備考	添付文書(案)は別紙として添付 本剤は、 <i>BRAF</i> キナーゼ ( <i>BRAF</i> : B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase) 阻害剤であり、今回、 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法に関する効能・効果について申請したものである。





[部会用]

日本標準商品分類番号	874291
------------	--------

貯法：  
室温保存

**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)

使用期限：  
包装に表示の使用期限内に  
使用すること

**タフィンラ<sup>®</sup>カプセル50mg**  
**タフィンラ<sup>®</sup>カプセル75mg**

**Tafinlar, Capsules**

ダブラフェニブメシル酸塩カプセル

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	20XX年XX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。

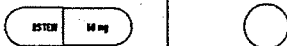

(赤字・赤枠)

**【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）

(赤枠)

**【組成・性状】**

タフィンラ 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
	大きさ (約)	長径：18.0mm 短径：6.4mm 質量：0.242g
タフィンラ 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：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. 非小細胞肺癌の場合、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】**

**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。ただし、術後補助療法の場合には、トラメチニブと併用し、投与期間は12カ月間までとする。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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>2)</sup>	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。

(1) 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)	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A 阻害作用	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本

承認) クラリスロマイシン リトナビル等	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)	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 ゲムフィプロジル (国内未承認) 等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、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ため、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。
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/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (F2301試験) のトラメチニブとの併用投与群において、435例 (日本人患者3例を含む) 中398例 (91.5%) 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244例 (56.1%)、疲労170例 (39.1%)、悪寒155例 (35.6%) であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

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 (日本人患者1例を含む) 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、F2301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 (0.5%、1.6%)、ケラトアカントーマ (0.3%、3.7%)、ポーエン病 (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 (0.1%、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 (0.1%、0.5%)、左室機能不全 (0.2%、1.4%)、駆出率減少 (5.7%、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) (10.9%、1.6%)、AST (GOT) (10.2%、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、膿疱性皮膚疹	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、ぶどう膜炎	視力障害、網膜色素上皮剥離、網脈絡膜症、網膜剥離、眼底周囲浮腫
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	肺炎
消化器	-	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	痔炎
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、皮膚亀裂、光線過敏症	-
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	-	-	-	腎炎、腎不全、尿管間質性腎炎、急性腎障

				害
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	肺炎
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。

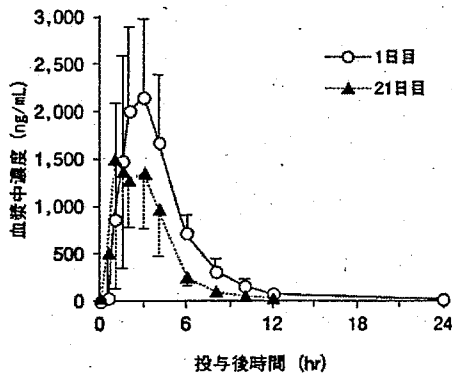
#### 9. その他の注意

- (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。<sup>1)</sup> 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例にダブルフェニブ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、血漿中ダブルフェニブ濃度は投与1.0~4.0時間後に最大となった。<sup>2)</sup> その後、血漿中ダブル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<sub>0-12h</sub>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ルフェニブのAUC<sub>0-12h</sub>は単回投与時と比べて約40%減少し、ダブルフェニブ代謝の自己誘導が示唆された。血漿中ダブルフェニブ濃度は、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、ダブルフェニブ150mgを単回経口投与した時の、<sup>14</sup>Cダブルフェニブ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。<sup>3)</sup>



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 <sub>0-12h</sub> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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) <sup>a</sup>
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<sup>4)</sup>

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は絶食下と比べてそれぞれ約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<sup>5)</sup>

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<sup>6)</sup>

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)。<sup>7)</sup> 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)。<sup>2,7)</sup>

## 5. 排泄<sup>7)</sup>

外国人固形癌患者4例に [<sup>14</sup>C]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。<sup>8)</sup> また、ダブラフェニブはCYP2C8及び2C19を阻害した(IC<sub>50</sub>値:それぞれ8.2及び22.4 μmol/L)。<sup>9)</sup> ダブラフェニブはPgp及びBCRPの基質であった。<sup>10)</sup>

### (2) In vivo

#### 1) ترامチニブ<sup>11)</sup>

外国人固形癌患者17例に ترام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<sup>12)</sup>

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) ゲムフィプロジル<sup>13)</sup>

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プロジル(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<sup>14)</sup>

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<sup>15)</sup>

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<sup>16)</sup>

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600 mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ150 mg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<sup>17)</sup>

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150 mg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、ダブルフェニブ150 mgを1日2回14日間反復投与した後にロスバスタチン10 mgを単回経口投与したとき、ダブル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<sup>16)</sup>

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ルフェニブ150mgの1日2回反復経口投与と併用したとき、ダブルフェニブ単独投与に比べてダブルフェニブの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. 根治切除不能な悪性黒色腫

(1) 日本人における成績

国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）<sup>18)</sup>

BRAF V600E/K変異を有する<sup>注3)</sup> 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）を対象にダブルフェニブ（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<sup>注4)</sup>は83%（5/6例）であった。

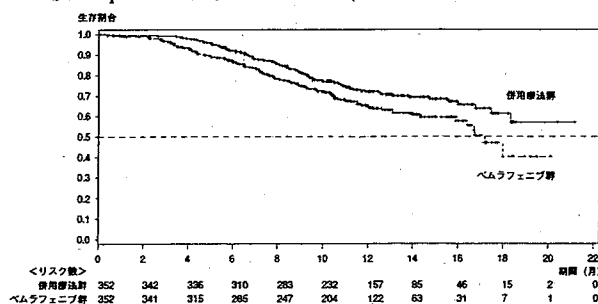
注3) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

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）<sup>19)</sup>

BRAF V600E/K変異を有する<sup>注3)</sup> 根治切除不能な悪性黒色腫患者704例を対象に、ダブルフェニブ（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）

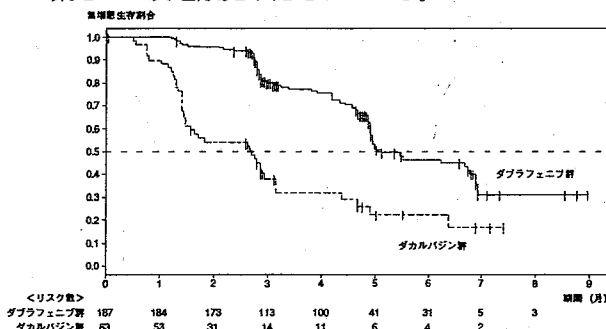
2) 海外第III相臨床試験（MEK115306試験、COMBI-d）<sup>20)</sup>

BRAF V600E/K変異を有する<sup>注3)</sup> 根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、ダブルフェニブ（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、ダブルフェニブ（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[Hazard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）<sup>21)</sup>

BRAF V600E変異を有する<sup>注5)</sup> 根治切除不能な悪性黒色腫患者250例を対象に、ダブルフェニブ（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/m<sup>2</sup>（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ル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：ダブルフェニブ投与群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。



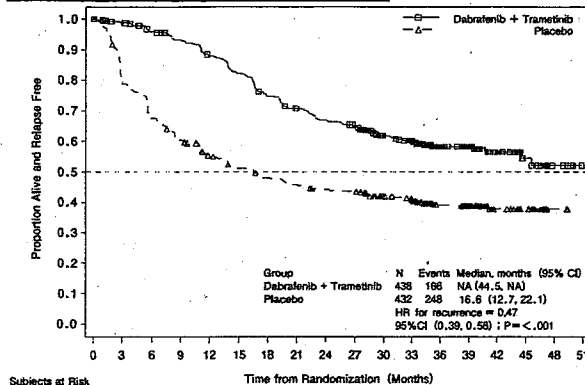
無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線  
（BRF113683試験ITT集団、2011年12月19日カットオフ）

2. 悪性黒色腫の術後補助療法

国際共同第III相臨床試験（F2301試験、COMBI-AD）<sup>22)</sup>

BRAF V600E/K変異を有する<sup>注3)</sup> 再発ハイリスク（American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma of the Skin Staging version 7に基づく病期IIIa：リンパ節転移1mm超、IIIb、IIIc）の悪性黒色腫の術後患者870例（日本人患者5例を含む）を対象に、ダブルフェニブ（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438例) とプラセボ群 (432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。併用療法もしくはプラセボの投与期間は12ヵ月間とした。無再発生存期間 (RFS) の解析において、プラセボ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RFSの中央値: 併用療法群未到達、プラセボ群16.6ヵ月、ハザード比0.47 (95%信頼区間: 0.39-0.58)、層別log-rank検定  $p=1.53 \times 10^{-14}$ ]。



無再発生存期間 (RFS) のKaplan-Meier曲線  
(2017年6月30日カットオフ)

### 3. 非小細胞肺癌

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2201試験) <sup>23)</sup>

BRAF V600E変異を有する<sup>26)</sup> 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150 mgを1日2回連日投与) とトラメチニブ (2 mg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 (日本人患者1例を含む)、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<sup>24)</sup> (%) 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、SKMEL-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。<sup>24, 25)</sup>

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。<sup>24, 25)</sup>

(2) *In vivo*

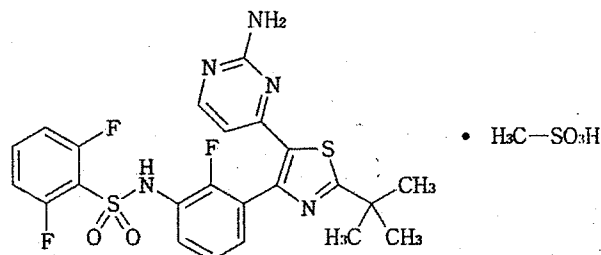
ダブラフェニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。<sup>26)</sup> また、ダブラフェニブとトラメチニブを併用投与することにより、各薬剤単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強した。<sup>27)</sup>

#### 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。<sup>28)</sup> 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。<sup>27)</sup>

#### 【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:  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \cdot CH_4O_3S$

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の薬物相互作用  
[20160210]
- 12) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用 [20160211]
- 13) 社内資料：ゲムフィロジルとの薬物相互作用 [20160212]
- 14) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用 [20160213]
- 15) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 [20160214]
- 16) 社内資料：リファンピシ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III相臨床試験 (F2301試験) [20180229]
- 23) 社内資料：国際共同第II相臨床試験 (E2201試験) [20170555]
- 24) 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]
- 25) 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]
- 26) 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]
- 27) King,A.J.et al. : PLoS One 8 (7) ,e67583,2013 [20160221]
- 28) 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

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



様式 3

(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。 <u>ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は 12 ヶ月間までとする。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。 <p style="text-align: right;">(下線部：追記)</p>
6	効能・効果	1. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 2. <i>BRAF</i> 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 <p style="text-align: right;">(取消し線：削除)</p>
7	備考	添付文書(案)は別紙として添付 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</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法に関する効能・効果について申請したものである。



〔部会用〕

日本標準商品分類番号 874291

貯法：  
遮光して2～8℃で保存する。  
（【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	20XX年XX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。



（赤字・赤枠）

【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

（赤枠）

【組成・性状】

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）
メキニスト錠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  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、三酸化鉄 性状 淡紅色円形のフィルムコーティング錠 外形  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. 非小細胞肺癌の場合、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。ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。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 <sup>(注1)</sup> 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 <sup>(注2)</sup>	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/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）のダブルフェニブとの併用投与群において、435例（日本人患者3例を含む）中398例（91.5％）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244例（56.1％）、疲労170例（39.1％）、悪寒155例（35.6％）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

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（日本人患者1例を含む）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、F2301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（0.1％、0.5％）、左室機能不全（0.2％、1.4％）、駆出率減少（5.7％、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）（10.9％、4.3％）、AST（GOT）（10.2％、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**（0.4％、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。

**ダブラ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、膿疱性皮膚疹	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、ぶどう膜炎	視力障害、網膜色素上皮剥離、眼窩周囲浮腫、網脈絡膜炎、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	肺炎
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、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	-
腎	-	-	-	腎炎、腎不全、尿細管間質性腎炎、急性腎障害
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、膿疱性皮膚疹	-
血液	-	-	貧血	-
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、網脈絡膜炎、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	肺炎	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、ざ瘡様皮膚炎、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	-
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**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。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。〕

(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。〕

## 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為、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

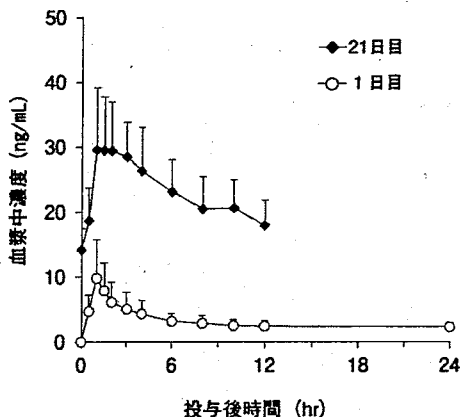
- ラットの0.016mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少がみられたことから、受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。
- マウスの0.25mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約3倍）以上の群で心臓の病理組織学的変化を伴わない左室機能の低下並びに心拍数及び心重量の低値、ラットの1mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.5～0.8倍）群で血清リンの高値を伴う心筋の鈣質沈着及び壊死がみられた。
- In vitro* 3T3 NRU光毒性試験において、本剤は光毒性を有する可能性が示唆された。

## 【薬物動態】

### 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。<sup>1)</sup>

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<sup>14</sup>C]トラメチニブ5 $\mu$ g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。<sup>2)</sup>



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)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sup>#1</sup> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
1日目	6	7.82 (112)	0.97 (0.9-23.8)	376 <sup>#2</sup> (23.1)	82.9 <sup>#2</sup> (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%）、T<sub>max</sub>は中央値（最小値-最大値）

#1：1日目はAUC<sub>inf</sub>、21日目はAUC<sub>0-24h</sub>

#2：n=5

### 2. 食事の影響<sup>3)</sup>

外国人固形癌患者24例にトラメチニブ2mgを高脂肪・高カロリー食摂食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C<sub>max</sub>は絶食下に比べて、それぞれ約10及び70%低下した。

### 3. 分布<sup>4,5)</sup>

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*<sup>6,7)</sup>

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 vivo*

外国人固形癌患者2例に<sup>14</sup>C]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<sup>8)</sup>

外国人固形癌患者2例に<sup>14</sup>C]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 vitro*<sup>9-12)</sup>

トラメチニブはCYP2C8、2C9及び2C19を阻害し（IC<sub>50</sub>：それぞれ0.34、4.1及び5.0 $\mu$ M）、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（IC<sub>50</sub>：それぞれ5.5、1.1、1.3、0.94、1.34、2.58及び0.0609 $\mu$ M）。

#### (2) *In vivo*

##### 1) ダブラフェニブ<sup>13)</sup>

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C<sub>max</sub>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. 根治切除不能な悪性黒色腫**

**(1) 日本人における成績**

国内第I/II相臨床試験 (MEK116885試験)<sup>1)</sup>  
 BRAF V600E/K変異を有する<sup>注3)</sup> 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<sup>注4)</sup> は83% (5/6例) であった。

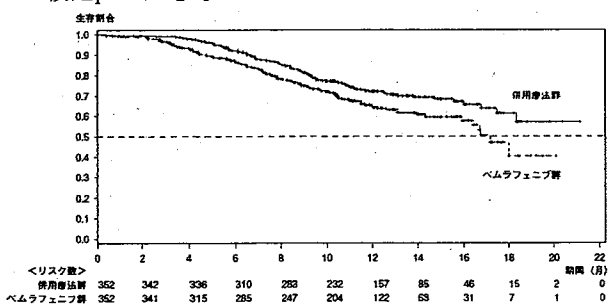
注3) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

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)<sup>14)</sup>**

BRAF V600E/K変異を有する<sup>注3)</sup> 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)<sup>15)</sup>**

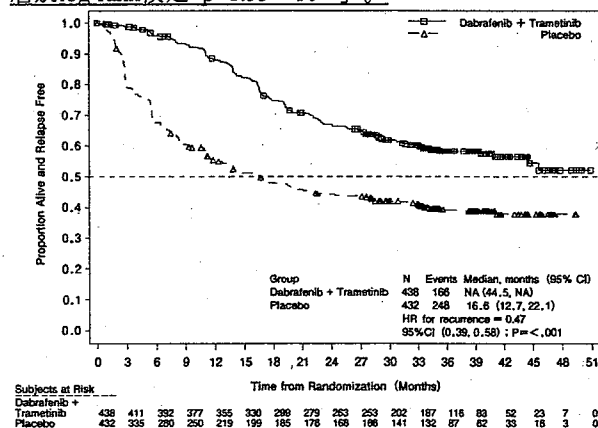
BRAF V600E/K変異を有する<sup>注3)</sup> 根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、トラメチニブ (2mgを1日1回連日投与) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) を併用する群 (併用療法群211例) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) を投与する群 (単剤療法群212例) を比較した第III相二重盲検無作為化比較試験を実施した。無増悪生存期間 (PFS) の解析において、単剤療法群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた [Kaplan-Meier法で推定した中央値: 併用療法群9.3ヵ月、単剤療法群8.8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. 悪性黒色腫の術後補助療法**

**国際共同第III相臨床試験 (F2301試験、COMBI-AD)<sup>16)</sup>**

BRAF V600E/K変異を有する<sup>注3)</sup> 再発ハイリスク (American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma of the Skin Staging version 7に基づく病期IIIa: リンパ節転移1mm超、IIIb、IIIc) の悪性黒色腫の術後患者870例 (日本人患者5例を含む) 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438例) とプラセボ群 (432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。併用療法もしくはプラセボの投与期間は12ヵ月間とした。無再発生存期間 (RFS) の解析において、プラセボ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RFSの中央値: 併用療法群未到達、プラセボ群16.6ヵ月、ハザード比0.47 (95%信頼区間: 0.39-0.58)、層別log-rank検定  $p=1.53 \times 10^{-14}$ ]。



無再発生存期間 (RFS) のKaplan-Meier曲線 (2017年6月30日カットオフ)

**3. 非小細胞肺癌**

**国際共同第II相臨床試験 (E2201試験)<sup>17)</sup>**

BRAF V600E変異を有する<sup>注5)</sup> 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 (日本人患者1例を含む)、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<sup>注4)</sup> (%) 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) ترام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。<sup>18,19)</sup>
- 2) ترام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。<sup>18,19)</sup>

#### (2) *In vivo*<sup>20)</sup>

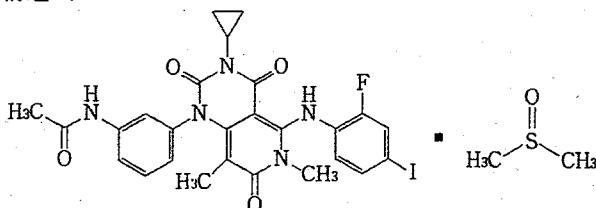
トラメチニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。また、トラメチニブとダブラフェニブを併用投与することにより、各薬剤単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強した。

### 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。<sup>21)</sup> 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。<sup>22)</sup>

## 【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：C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>・C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OS

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。

## 【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間相互作用 [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III相臨床試験 (F2301試験) [20180229]
- 17) 社内資料：国際共同第II相臨床試験 (E2201試験) [20170555]
- 18) 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]
- 19) 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]
- 20) King,A.J.et al. : PLoS One 8 (7) ,e67583,2013 [20160221]
- 21) 社内資料：MEK阻害作用 [20160234]
- 22) 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

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



(新聞発表用)

1	販売名	イムブルビカカプセル 140 mg
2	一般名	イブルチニブ
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・含量	1 カプセル中イブルチニブ 140 mg 含有
5	用法・用量	<p>1) 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)</p> <p>通常、成人にはイブルチニブとして 420 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。</p> <p>2) 再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫</p> <p>通常、成人にはイブルチニブとして 560 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。</p> <p>(取消線部削除)</p>
6	効能・効果	<p>1) 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)</p> <p>2) 再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫</p> <p>(取消線部削除)</p>
7	備考	イブルチニブは、ブルトン型チロシンキナーゼに対して阻害作用を示す低分子化合物の抗悪性腫瘍剤であり、今回、未治療の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の効能追加について申請した。



抗悪性腫瘍剤(フルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)

劇薬  
処方箋医薬品\*

## イムブルビカ®カプセル 140mg(案)

IMBRUVICA® Capsules

イブルチニブカプセル

\*注意一医師等の処方箋により使用すること

※※

承認番号	22800AMX00387000
薬価収載	2016年5月
販売開始	2016年5月
国際誕生	2013年11月
効能追加	2018年X月


## 【警告】

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・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) 中等度以上の肝機能障害のある患者〔血中濃度が著しく上昇する(「薬物動態」の項参照)。〕
- 3) ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 4) 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】

販売名	イムブルビカカプセル 140 mg
成分・含量 (1カプセル中)	イブルチニブ 140 mg
添加物	(内容物) 結晶セルロース、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、ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) 酸化チタン、ゼラチン
色・剤形	白色不透明の0号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ: 21.7 mm 直径: 7.6 mm 重量: 426 mg
識別記号	ibr 140 mg

## ※※【効能・効果】

- 1) 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 2) 再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫

## ※※《効能・効果に関連する使用上の注意》

未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

## ※※【用法・用量】

- 1) 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)  
通常、成人にはイブルチニブとして420 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。
- 2) 再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫  
通常、成人にはイブルチニブとして560 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。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 1) Grade 3<sup>※</sup>以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。

注) CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0に準じる。

## 用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量	
	慢性リンパ性白血病	マンツル細胞リンパ腫
1回	1日1回420 mg	1日1回560 mg
2回	1日1回280 mg	1日1回420 mg
3回	1日1回140 mg	1日1回280 mg
4回	投与中止	

- 2) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇すると報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、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。(「薬物動態」の項参照)
- 3) 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。
- 4) ポリコナゾールと併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして140 mgを1日1回経口投与すること(「相互作用」、「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) 抗凝固剤又は抗血小板剤を投与中の患者〔出血のおそれがある。〕
  - 2) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。〕
  - 3) 重篤な骨髄機能低下のある患者〔血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。〕
  - 4) 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者〔心房細動等の不整脈があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。〕
  - 5) 重度の腎機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
  - 6) 軽度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇する(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)。〕
2. 重要な基本的注意
  - 1) 本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。
  - 2) 肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
  - 3) 貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。
  - 4) 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。
  - 5) 肝不全、ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビン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、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。
3. 相互作用
 

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A により代謝

される。

1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール (経口剤：国内未発売) イトラコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>CYP3A 阻害作用を有する薬剤</b>	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル コピシタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル テラブレビル		
ボリコナゾール フルコナゾール エリスロマイシン シプロフロキサシン ジルチアゼム ベラパミル アミオダロン アプレピタント		
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。摂取しないよう注意すること。	食品中に CYP3A 阻害作用を有する成分が含まれている。
<b>CYP3A 誘導作用を有する薬剤</b>	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。CYP3A 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)	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン		
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。摂取しないよう注意すること。	食品中に CYP3A 誘導作用を有する成分が含まれている。

※※ 4. 副作用

再発又は難治性の成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験において、本剤が投与された 15 例全例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 8 例 (53.3%)、貧血 7 例 (46.7%)、発疹 6 例 (40.0%)、血中ビリルビン増加 6 例 (40.0%)、白血球減少症 5 例 (33.3%)、下痢 5 例 (33.3%)、口内炎 5 例 (33.3%) 等であった。(承認時)

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験において、本剤が投与された 195 例中 177 例 (90.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 70 例 (35.9%)、悪心 35 例 (17.9%)、好中球減少症 31 例 (15.9%)、関節痛 28 例 (14.4%)、発疹 24 例 (12.3%) 等であった。(承認時)

未治療の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした国内第 I 相試験において、本剤が投与された 8 例全例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少 6 例 (75.0%)、リンパ球数増加 4 例 (50.0%)、肺炎 3 例 (37.5%)、好中球減少 2 例 (25.0%)、貧血 2 例 (25.0%)、下痢 2 例 (25.0%)、関節痛 2 例 (25.0%) 等であった。(承認時)

未治療の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験において、本剤が投与された 135 例中 114 例 (84.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 44 例 (32.6%)、悪心 18 例 (13.3%)、好中球減少症 16 例 (11.9%)、発疹 14 例 (10.4%) 等であった。(承認時)

再発又は難治性のマンデル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験において、本剤が投与された 16 例中 15 例 (93.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 5 例 (31.3%)、口内炎 4 例 (25.0%)、貧血 4 例 (25.0%)、血小板減少症 3 例 (18.8%)、食欲減退 3 例 (18.8%)、発疹 3 例 (18.8%)、疲労 3 例 (18.8%) 等であった。(承認時)

再発又は難治性のマンデル細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験において、本剤が投与された 139 例中 115 例 (82.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 27 例 (19.4%)、疲労 22 例 (15.8%)、血小板減少症 20 例 (14.4%)、好中球減少症 18 例 (12.9%)、貧血 15 例 (10.8%)、発疹 14 例 (10.1%)、筋痙

縮 14 例 (10.1%) 等であった。(承認時)

副作用の頻度については、海外第 III 相試験の本剤群の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

※※ 1) 重大な副作用

- (1) 出血：脳出血 (頻度不明)、消化管出血 (0.2%) 等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (2) 白血球症 (頻度不明)：頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球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、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (3) 感染症：肺炎 (8.5%)、敗血症 (1.9%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルス、結核、带状疱疹等の再活性化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、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (4) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)：進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (5) 骨髄抑制：貧血 (9.2%)、好中球減少症 (13.9%)、血小板減少症 (10.0%) 等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (6) 不整脈：心房細動 (2.6%)、心房粗動 (0.6%)、心室性不整脈 (頻度不明) 等の重篤な不整脈があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査 (十二誘導心電図検査等) を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (7) 腫瘍崩壊症候群 (0.2%)：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。
- (8) 過敏症 (0.2%)：アナフィラキシー等の重篤な過敏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。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (9) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) 肝不全、肝機能障害 (頻度不明)：肝不全、ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビン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、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (11) 間質性肺疾患 (頻度不明)：間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患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。

※※ 2) その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			上気道感染、皮膚感染、尿路感染、副鼻腔炎	

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)			扁平上皮癌、基底細胞癌	前立腺癌、悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群
血液およびリンパ系障害			白血球増加症、リンパ球増加症、発熱性好中球減少症	
代謝および栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、脱水、低ナトリウム血症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	
眼障害 <sup>注)</sup>			眼乾燥、霧視、流涙増加、視力低下、結膜炎	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽	鼻出血、呼吸困難	
胃腸障害	下痢、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚および皮下組織障害	発疹、挫傷	点状出血	そう痒症、爪破損、紅斑、蕁麻疹、血管浮腫	脂肪織炎
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋痙攣、筋骨格痛		関節障害
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫、無力症、硬膜下血腫	

注) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

#### 5. 高齢者への投与

海外臨床試験において、65歳以上の患者で、Grade 3<sup>注)</sup>以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かった。

注) CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0に準じる。

#### 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、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。[動物実験で胚致死作用(ラット及びウサギ)、及び催奇形性(ラット:心血管系の奇形、ウサギ:胸骨分節の癒合)が報告されている。]

2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトにおける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、幼児又は小児における安全性は確立していない(使用経験がない)。

#### 8. 過量投与

徴候・症状:

海外臨床試験において、1680 mgを投与後にGrade 4<sup>注)</sup>の肝酵素上昇(AST(GOT)及びALT(GPT))が報告されている。また、本剤の推奨用量を超える用量を投与した際に、敗血症、ヘモグロビン減少、白血球数減少、疲労、下痢、悪心、便秘、消化不良、胃食道逆流性疾患、喀血、挫傷等が認められている。

処置:

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、十分に観察を行い、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。

注) CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0に準じる。

#### 9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### 10. その他の注意

イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。

### 【薬物動態】

#### 1. 吸収・血漿中濃度

##### 1) 単回及び反復投与<sup>1)</sup>

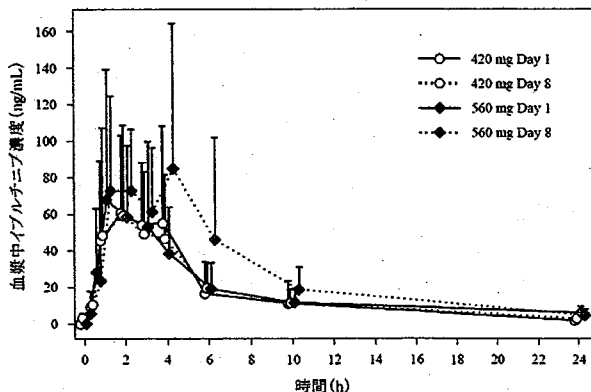
再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ140 mg<sup>注)</sup>~560 mgを単回又は反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後1~2時間(中央値)に最高濃度に達し、4~9時間(平均値)の消失半減期で消失した。血漿中イブルチニブのC<sub>max</sub>及びAUCは個体間変動が大きいが、用量の増加に伴って増加した。反復経口投与による累積率は1.6未満であった。

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブを単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

[平均値(標準偏差)]

測定日	用量(mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1日目	140	3	42.53 ±23.74	2.02 (1.98, 3.95)	203.64 ±128.60	3.90 ±1.67
	280	3	68.47 ±14.09	1.82 (1.00, 1.97)	339.21 ±72.42	5.64 ±1.50
	420	9	87.33 ±62.15	1.97 (1.00, 3.98)	381.73 ±265.26	6.99 <sup>*2</sup> ±3.34
	560	6	94.57 ±65.43	1.48 (0.98, 3.92)	419.09 ±238.74	7.35、5.33 <sup>*3</sup>
8日目	420	8	77.50 ±58.11	2.00 (0.95, 3.97)	383.17 ±189.61	4.60 <sup>*2</sup> ±1.86
	560	6	105.47 ±68.60	2.00 (0.97, 4.00)	638.96 ±476.16	6.39、4.23 <sup>*3</sup>

算術平均値±標準偏差、\*1:中央値(範囲)、\*2:n=6、\*3:個別値(n=2)



再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ420 mg又は560 mgを単回(Day 1)又は反復(Day 8)経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

##### 2) 絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響(外国人成績)

健康成人にイブルチニブ560 mgを絶食時<sup>\*</sup>及び食前30分に経口投与し、経口投与の2時間後に<sup>13</sup>C-イブルチニブ(100 µg)を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それぞれ、2.9%(90%CI:2.1~3.9%)及び7.6%(90%CI:6.4~9.0%)であった<sup>2)</sup>。

健康成人にイブルチニブ420 mgを経口投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>は、食前30分、食後30分又は食後2時間に投与したときと比較して絶食時<sup>\*</sup>にはそれぞれ約30~40%及び約60%に低下した<sup>3)</sup>。再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420 mgを経口投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は、食事の30分以上前又は2時間以上後に経口投与(modified fasting投与)したときと比較して絶食時<sup>\*</sup>にはそれぞれ約40%及び約60~70%に低下した<sup>4)</sup>。

\*一晩絶食後にイブルチニブを経口投与し、その後4時間絶食

##### 2. 分布(外国人成績)

イブルチニブのヒト血漿蛋白結合率は97.3%であり、検討された濃度域(in vitro、50~1000 ng/mL)で概ね一定であった<sup>5)</sup>。健康成人に<sup>13</sup>C-イブルチニブ(100 µg)を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は683 L<sup>2)</sup>、再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420 mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積(V<sub>d</sub>/F)は10837 Lであった<sup>4)</sup>。

##### 3. 代謝

イブルチニブは主にCYP3A4/5により代謝される(in vitro)<sup>6),7)</sup>。主な代謝物であるジヒドロジオール体は、プルチニブ型キナーゼ(BTK)に対してイブルチニブの約1/15の阻害活性を

示す<sup>8)</sup>。ジヒドロジオール体の定常状態における曝露量は、イ  
ブルチニブと同程度であった<sup>1)</sup>。

#### 4. 排泄 (外国人成績)

健康成人に<sup>14</sup>C-イブルチニブ 1480 kBq を含むイブルチニブ 140 mg<sup>2)</sup>を単回経口投与したとき、放射能の約90%が168時間以内に回収され、糞中では80%、尿中では10%以下であった。イブルチニブの回収率は、糞中で1%、尿中には認められなかった<sup>9)</sup>。

健康成人に<sup>13</sup>C-イブルチニブ (100 µg) を静脈内投与したときの全身クリアランス (CL) は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ62及び76 L/hであった<sup>2)</sup>。健康成人にイブルチニブ 560 mg を経口投与したときのみかけの全身クリアランス (CL/F) は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ1572及び875 L/hであった<sup>2)</sup>。

#### 5. 肝機能障害患者 (外国人成績)<sup>10)</sup>

軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) 患者6例、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) 患者10例及び重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者8例にイブルチニブ 140 mg<sup>2)</sup>を単回経口投与したときの AUC<sub>last</sub> の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して2.7、8.2及び9.8倍高かった。また、非結合分画も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブルチニブの AUC<sub>last</sub> はそれぞれ4.1、9.8及び13倍増加すると推定される。

#### 6. 相互作用

##### <ケトコナゾール> (外国人成績)<sup>11)</sup>

健康成人 (18例) に CYP3A の阻害作用を有するケトコナゾール (経口剤: 国内未発売) 400 mg (4~9日目に投与) とイブルチニブ 120 mg 及び 40 mg<sup>2)</sup> (それぞれ1日目及び7日目に投与) を併用投与 (絶食時) したとき、イブルチニブの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ約29及び24倍増加した。

##### <ボリコナゾール> (外国人成績)<sup>12)</sup>

B細胞性腫瘍患者 (26例) に CYP3A の阻害作用を有するボリコナゾール 200 mg 1日2回とイブルチニブ 140 mg 1日1回<sup>2)</sup>を併用投与したとき、イブルチニブの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した。

##### <エリスロマイシン> (外国人成績)<sup>13)</sup>

B細胞性腫瘍患者 (25例) に CYP3A の阻害作用を有するエリスロマイシン 500 mg 1日3回とイブルチニブ 140 mg 1日1回<sup>2)</sup>を併用投与したとき、イブルチニブの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した。

##### <リファンピシン> (外国人成績)<sup>13)</sup>

健康成人 (18例) に CYP3A の誘導作用を有するリファンピシン 600 mg (4~13日目に投与) とイブルチニブ 560 mg (1日目及び11日目に投与) を併用投与 (絶食時) したとき、イブルチニブの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ約1/13及び1/10以下に減少した。

##### <グレープフルーツジュース> (外国人成績)<sup>2)</sup>

健康成人 (8例) に CYP3A の阻害作用を有するグレープフルーツジュースとイブルチニブ 140 mg<sup>2)</sup>を併用投与 (非絶食時) したとき、イブルチニブの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ約3.6及び2.1倍増加した。

##### <オメプラゾール> (外国人成績)<sup>14)</sup>

健康成人 (20例) にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール 40 mg (3~7日目に投与) とイブルチニブ 560 mg (1日目及び7日目に投与) を併用投与 (絶食時) したとき、イブルチニブの C<sub>max</sub> は約38%に減少したが、AUC に顕著な変化は認められなかった。

##### <生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション><sup>15)</sup>

イブルチニブ 140 mg<sup>2)</sup> と CYP3A 阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン及びジルチアゼムを併用投与 (非絶食時) した場合、イブルチニブの AUC はそれぞれ、約15、11及び4.4倍増加することが推定された。

イブルチニブ 560 mg と CYP3A 阻害作用を有するフルボキサミン及びアジスロマイシンを併用投与 (非絶食時) した場合、イブルチニブの AUC はそれぞれ、約1.7及び1.5倍増加することが推定された。

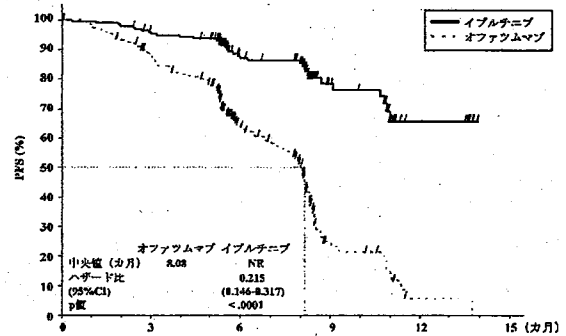
イブルチニブ 560 mg と CYP3A 誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファピレンツを併用投与 (非絶食時) した場合、イブルチニブの AUC はそれぞれ、約1/6及び1/3に減少することが推定された。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「420 mg 又は 560 mg を1日1回経口投与する」である。

### 【臨床成績】

#### 1. 海外臨床試験成績 (第III相試験: PCYC-1112-CA 試験)<sup>16)</sup>

1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者を対象とし、オフアツムマブを対照として本剤 420 mg を1日1回、食事の30分以上前又は2時間以上後に投与 (modified fasting 投与) した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が185例、小リンパ球性リンパ腫患者が10例であった。



例数	イブルチニブ: 195	183	116	38	7		
オフアツムマブ:	196	161	83	15	1	0	0

NE: Not Estimable

無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線

#### 2. 国内臨床試験成績 (第I相試験: PCI-32765-JPN-101 試験)<sup>1)</sup>

再発又は難治性成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とし、本剤を経口投与した。このうち本剤 420 mg を1日1回投与した慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者 (8例) では、7例がカットオフ時点<sup>2)</sup>で本剤の投与を継続していた。奏効率は62.5% (5/8例) であった (95% CI: 24.5~91.5%)。

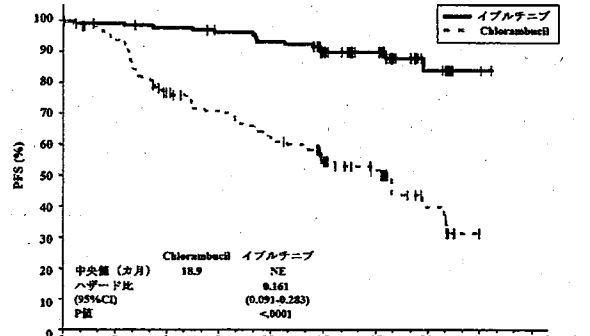
注) 最終登録患者が175日間の投与を完了した時点

#### 3. 海外臨床試験成績 (第III相試験: PCYC-1115-CA 試験)<sup>17)</sup>

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者<sup>注1)</sup>を対象とし、chlorambucil<sup>注2)</sup>を対照として本剤 420 mg を1日1回投与した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が123例、小リンパ球性リンパ腫患者が13例であった。

注1) フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ (遺伝子組換え) の併用投与の適応とならず、かつ17番染色体短腕欠失を有さない患者。

注2) 本邦では、承認されていない。



例数	イブルチニブ: 136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
Chlorambucil:	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

NE: Not Estimable

無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線

#### 4. 国内臨床試験成績 (第I相試験: 54179060LEU1001 試験)<sup>18)</sup>

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者<sup>注)</sup>を対象とし、本剤 420 mg を1日1回投与した。奏効率は75.0% (6/8例) であった (95% CI: 34.9~96.8%)。

注) フルダラビンリン酸エステル投与の適応とならない患者。

#### 5. 海外臨床試験成績 (第III相試験: PCI-32765-MCL3001 試験)<sup>19)</sup>

1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、テムシロリムス<sup>注)</sup>を対照として本剤 560 mg を1日1回投与した。主要評価項目とされた独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.6ヵ月 (95% CI: 10.4~NE)、テムシロリムス群で6.2ヵ月 (95% CI: 4.2~7.9) であり、本剤群で統計学的に有意な延長が認められた (ハザード比 0.43 (95% CI: 0.32~0.58)、p<0.0001 (層別 log-rank

検定)、2015年4月22日データカットオフ)。

注) 本邦では、テムシロリムスはマントル細胞リンパ腫に関する適応で承認されていない。

6. 国内臨床試験成績 (第II相試験: PCI-32765-MCL2002 試験)<sup>20)</sup>  
1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、本剤 560 mg を 1 日 1 回投与した。奏効率は 87.5% (14/16 例) であった (90% CI: 65.6~97.7%)。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) は、B 細胞性腫瘍の発症、増殖等に関与する B 細胞受容体 (BCR)、及び B 細胞の遊走、接着等に関与するケモカイン受容体の下流に位置するシグナル分子である。イブルチニブは、BTK の活性部位にあるシステイン残基 (Cys-481) と共有結合し、BTK のキナーゼ活性を阻害した。

#### 2. 抗腫瘍効果

*In vitro* 試験において、イブルチニブは、慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者由来の CLL 細胞及びヒトマントル細胞リンパ腫 (MCL) 由来細胞株 (Mino、Jeko-1 等) の増殖を抑制した<sup>21)、22)</sup>。また、CLL 患者由来の CLL 細胞並びにヒト MCL 由来細胞株 (Mino 及び Jeko-1) の遊走及び接着を阻害した<sup>22)、23)</sup>。  
*In vivo* 試験において、イブルチニブは、マウス CLL 由来 TCL1-192 細胞を腹腔内移植した重症複合免疫不全 (SCID) マウスにおいて、末梢血中の TCL1-192 細胞の増殖を抑制した<sup>21)</sup>。また、Mino 細胞株を静脈内に移植した SCID マウスにおいて、Mino 細胞数を減少させた<sup>24)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

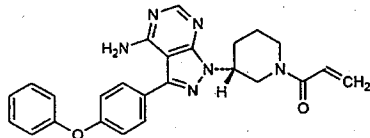
一般名: イブルチニブ (JAN)、Ibrutinib (JAN)

化学名: 1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-one

分子式: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 440.50

化学構造式:



性状: 白色の固体

溶解性: ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 149~158 °C

分配係数: 3.97 (Log P, 1-オクタノール/pH7 緩衝液)

### 【取扱い上の注意】

小児の手の届かないところに保管すること。

### 【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。

<再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)>

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。

<再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫>

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。

### 【包装】

イムブルピカカプセル 140mg: 14 カプセル (14 カプセル×1)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 〈主要文献〉

- 1) イブルチニブの国内第I相試験 (社内資料 PCI-32765-JPN-101)
- 2) イブルチニブのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討 (社内資料 PCI-32765CLL1011)
- 3) イブルチニブの食事の影響の検討 (社内資料 PCI-32765CLL1001)
- 4) イブルチニブの海外第II相試験 (社内資料 PCYC-1102-CA)
- 5) イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討 (社内資料 12-083-Hu-X-PB)
- 6) ヒト CYP 発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討 (社内資料 12-013-Hu-X-MT)
- 7) ヒト肝ミクロソーム及び CYP 特異的阻害剤を用いたイブルチニブの代謝の検討 (社内資料 12-014-Hu-X-MT)
- 8) イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討 (社内資料 13-047-Hu-X-ENZ)
- 9) イブルチニブのマスバランスの検討 (社内資料 PCI-32765CLL1004)
- 10) 肝機能障害被験者におけるイブルチニブの薬物動態の検討 (社内資料 PCI-32765CLL1006)
- 11) イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討 (社内資料 PCI-32765CLL1002)
- 12) イブルチニブとボリコナゾール及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討 (社内資料 PCI-32765LYM1003)
- 13) イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討 (社内資料 PCI-32765CLL1010)
- ※※ 14) イブルチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討 (社内資料 PCI-32765CLL1005)
- 15) 生理学的薬物動態モデルによるイブルチニブの薬物相互作用の検討 (社内資料)
- 16) Byrd, J. C., et al.: N. Engl. J. Med., 371, 213, 2014
- ※※ 17) イブルチニブの海外第III相試験 (社内資料 PCYC-1115-CA)
- ※※ 18) イブルチニブの国内第I相試験 (社内資料 54179060LEU1001)
- 19) イブルチニブの海外第III相試験 (社内資料 PCI-32765-MCL3001)
- 20) イブルチニブの国内第II相試験 (社内資料 PCI-32765-MCL2002)
- 21) Ponader, S., et al.: Blood, 119, 1182, 2012
- 22) ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対するイブルチニブの作用 (社内資料)
- 23) de Rooij MFM., et al.: Blood, 119, 2590, 2012
- 24) ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株の異種移植マウスモデルに対するイブルチニブの作用 (社内資料)

#### 〈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ください。

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120-275-831

受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

共同開発

Pharmacyclics LLC

Janssen

pharmacyclics  
An AbbVie Company

