

薬事・食品衛生審議会
医薬品部
議事第二次部会第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ページニオ錠50 mg、同錠100 mg及び同錠150 mg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 医薬品オブジーボ点滴静注20 mg及び同点滴静注100 mg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並びに医薬品オブジーボ点滴静注240 mg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 医薬品ビーリンサイト点滴静注用35 μ g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 医薬品ヤーボイ点滴静注液50 mg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 医薬品オデフシ配合錠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 医薬品トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「第一三共」及び同点滴静注用150 mg「第一三共」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 医薬品キュビシン静注用350mgの再審査期間延長の可否について
- 議題8 医薬品キザルチニブ塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「第一三共」及び同点滴静注用150 mg「第一三共」の製造販売承認について
- 議題2 医薬品トルツ皮下注80 mgシリンジ及び同皮下注80 mgオートインジェクターの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品タグリツノ錠40 mg及び同錠80 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品ポテリジオ点滴静注20 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医薬品オブジーボ点滴静注20 mg及び同点滴静注100 mgの製造販売承認事項一部変更承認並びに医薬品オブジーボ点滴静注240 mgの製造販売承認について
- 議題6 医薬品バリキサドライシロップ5000 mgの製造販売承認及び同錠450 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題7 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題8 医療用医薬品の再審査結果について
(ジスロマック錠250 mg)
(ジスロマック点滴静注用500 mg)
(ゾシン静注用2.25、同静注用4.5及び同配合点滴静注用バッグ4.5)

4. その他

- 議題1 最適使用推進ガイドラインについて
- 議題2 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公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

5 閉会

平成30年8月3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 | ベージニオ錠50 mg 同 錠100 mg 同 錠150 mg | 日本イーライリリー株式会社 | 製販製販 製販製販 | 承認承認 承認承認 | アペマシクリブ | ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌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) |
| 2 | 審議 | オブジーボ点滴静注20 mg 同 点滴静注100 mg 同 点滴静注240 mg | 小野薬品工業株式会社 | 製販製販 製販製販 | 一変一変 承認承認 | ニボルマブ(遺伝子組換え) | 切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫及び悪性黒色腫を効能効果とする新効能・新用量医薬品・剤形追加に係る医薬品 | 希少疾病用医薬品 | 悪性黒色腫(術後):残余(平成36年7月3日まで) 悪性胸膜中皮腫:10 | 原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み) |
| 3 | 審議 | ビーリンサイト点滴静注用35 µg | アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社 | 製販 | 承認 | ブリナツモマブ(遺伝子組換え) | 再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病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:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定) |
| 4 | 審議 | ヤーボイ点滴静注液50 mg | ブリストル・マイヤーズスクイブ㈱ | 製販 | 一変 | イビリムマブ(遺伝子組換え) | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を効能効果とする新効能・新用量医薬品 | 優先審査 | 5年10ヵ月 | 原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み) |
| 5 | 審議 | オデフシイ配合錠 | ヤンセンファーマ株式会社 | 製販 | 承認 | リルピヒリン塩酸塩/エムトリシタピン/テノホビル アラフェナミド fumarate | HIV-1感染症を効能効果とする新有効成分含有・新医療用配合剤 | 希少疾病用医薬品 | 残余(平成38年6月16日まで) | 原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み) |
| 1 | 報告 | トルツ皮下注80 mgシリンジ 同 皮下注80 mgオートインジェクター | 日本イーライリリー株式会社 | 製販製販 | 一変 | イクセキズマブ(遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能効果とする新用量医薬品 | - | 残余(平成36年7月3日まで) | 原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み) |
| 2 | 報告 | トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「第一三共」 同 点滴静注用150 mg「第一三共」 | 第一三共株式会社 | 製販製販 | 承認承認 | トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続2] | HER2過剰発現が確認された乳癌、HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌を効能効果とするバイオ後続品 | - | - | 原体:非該当 製剤:非該当 |
| 3 | 報告 | タグリツ錠40 mg 同 錠80 mg | アストラゼネカ株式会社 | 製販製販 | 一変 | オシメルチニブメシル酸塩 | EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌を効能効果とする新効能医薬品 | 優先審査 | 残余(平成36年3月27日まで) | 原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み) |
| 4 | 報告 | ボテリジオ点滴静注20 mg | 協和発酵キリン株式会社 | 製販 | 一変 | モガムリズマブ(遺伝子組換え) | CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫、再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫、再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ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36年3月16日まで) | 原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み) |

| 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 |
|-----|-------|--|------------|----------------|----------------|-------------------|---|---------------|--|------------------------------|
| 5 | 報告 | オプジーボ点滴静注20 mg 同 点滴静注100 mg 同 点滴静注240 mg | 小野薬品工業株式会社 | 製販 製販 製販 | 一変 一変 承認 | ニボルマブ (遺伝子組換え) | ①根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌及び②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を効能効果とする新用量医薬品・剤形追加に係る医薬品 | ①- ②優先審査 | 悪性黒色腫: 残余(平成36年7月3日まで) 古典的ホジキンリンパ腫: 残余(平成38年12月1日まで) その他の既承認効能・効果: 残余(平成33年10月16日まで) | 原体: 劇薬(指定済み) 製剤: 劇薬(指定済み) |
| 6 | 報告 | バリキサ錠450 mg 同 ドライシロップ5000 mg | 田辺三菱製薬株式会社 | 製販 製販 | 一変 承認 | バルガンシク ロピル塩酸塩 | 臓器移植(造血幹細胞移植を除く)におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制の効能効果に小児の用法用量を追加する新用量医薬品及びドライシロップ剤の剤形追加に係る医薬品 | 事前評価 済公知申請 | - | 原体: 毒薬(指定済み) 製剤: 毒薬(指定済み) |

申請品目の概要

| 申請者 | 販売名 | 取扱い |
|---------------|---|----------------------|
| 日本イーライリリー株式会社 | ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg | 新規承認 部会：審議/分科会：報告 |
| 一般名 | アベマシクリブ | |
| 効能・効果 | ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 | |
| 用法・用量 | 内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして 1 回 150 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 29 年 9 月 28 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 | |
| その他 | なし | |
| 概要 | <p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ホルモン受容体（以下、「HR」）陽性かつヒト上皮成長因子受容体 2（以下、「HER2」）陰性の手術不能又は再発乳癌患者。 ・ 本邦における、2012 年の乳癌の罹患数は 73, 997 人、2015 年の乳癌による死亡数は 13, 584 人であった（「がんの統計」編集委員会 2016）。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アベマシクリブ（以下、「本薬」）は、サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6（以下、「CDK4/6」）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、Rb タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ イブランス（パルボシクリブ）、アフィニトール（エベロリムス）、アバスチン（ペバシズマブ（遺伝子組換え））、ゼローダ（カペシタビン）、ジェムザール（ゲムシタビン）、カンプト（イリノテカン）等 <p style="text-align: right;">〔製剤名（一般名）〕</p> <p>[臨床上的位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HR 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。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2018 年 4 月時点において、本薬は、HR 陽性かつ HER2 陰性の乳癌に関する効能・効果にて、米国で承認されている。 | |

申請品目の概要

| 申請者 | 販売名 | 取扱い |
|-------------------------------------|--|--|
| ①小野薬品工業株式会社 ②ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 | ① (i) オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg (ii) オブジーボ点滴静注 240 mg ②ヤーボイ点滴静注液 50 mg | ① (i)、②一部変更 ① (ii) 新規承認 ① (悪性黒色腫、悪性胸膜中皮腫) 部会：審議/分科会：文書報告 ① (その他) 部会：審議/分科会：－ ②部会：審議/分科会：文書報告 |
| 一般名 | ①ニボルマブ (遺伝子組換え) ②イピリムマブ (遺伝子組換え) | |
| 効能・効果 | ①根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫 (下線部追加、取消線部削除) | |
| 用法・用量 | ①1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 <u>240 mg 3-mg/kg (体重)</u> を2週間間隔で点滴静注する。 <u>ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。</u> 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 <u>80 mg 1mg/kg (体重)</u> を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 <u>240 mg 3-mg/kg (体重)</u> を2週間間隔で点滴静注する。 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 <u>3 mg/kg (体重)</u> を2週間間隔又は1回 <u>2 mg/kg (体重)</u> を3週間間隔で点滴静注する。 | |
| | 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 <u>240 mg 3-mg/kg (体重)</u> を2週間間隔で点滴静注する。 <u>化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) とし</u> | |

| | |
|-------|--|
| | <p>て、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</p> <p>通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>②1. <u>根治切除不能な悪性黒色腫</u> 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。</p> <p>2. <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u> <u>ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部追加、取消線部削除）</p> |
| 申請年月日 | <p>① (i) 平成 29 年 12 月 22 日*、(ii) 平成 30 年 1 月 31 日*</p> <p>*：腎細胞癌に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に関する申請は、(i) 平成 30 年 1 月 15 日、(ii) 平成 30 年 3 月 27 日。</p> <p>②平成 30 年 1 月 15 日</p> |
| 申請区分 | <p>① (i) 1- (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品 (ii) 1- (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤型追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）</p> <p>②1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品</p> |
| 再審査期間 | <p>①悪性胸膜中皮腫：10 年 悪性黒色腫：残余期間（平成 36 年 7 月 3 日まで） 古典的ホジキンリンパ腫：残余期間（平成 38 年 12 月 1 日まで） その他の既承認効能・効果：残余期間（平成 33 年年 10 月 16 日まで）</p> <p>②5 年 10 カ月</p> |
| 承認条件 | <p>RMP、市販直後調査*</p> <p>*：腎細胞癌に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与について実施予定。</p> |
| その他 | <p>①希少疾病用医薬品（悪性黒色腫、悪性胸膜中皮腫）</p> |
| 概要 | <p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 切除不能な進行又は再発の (i) 悪性胸膜中皮腫患者、(ii) 悪性黒色腫の術後患者及び (iii) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（以下、「RCC」）患者。 本邦における (i) 悪性胸膜中皮腫、(ii) 悪性黒色腫及び (iii) 腎の悪性新生物（腎盂を除く）の総患者数は、それぞれ (i) 約 2,000 人、(ii) 約 4,000 人及び (iii) 約 23,000 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））。なお、RCC は腎悪性新生物の 85～90%を占めている（がん登録・統計（国立がん研究センターがん情報サービス））。 |

[開発の経緯]

- ニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「NIVO」) は、ヒト programmed cell death-1 (以下、「PD-1」) に対する IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。
- イピリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「IPI」) は、細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (以下、「CTLA-4」) に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

[作用機序・特徴]

- NIVO は、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンド (以下、「PD-L1」) との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。
- IPI は、T 細胞に発現している負 (T 細胞の活性化を抑制的に調節) の補助刺激受容体である CTLA-4 と、抗原提示細胞に発現している CD80 及び CD86 分子との結合を阻害し、腫瘍に対する T 細胞の免疫反応を亢進させること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

[類薬]

- 切除不能な進行又は再発の悪性胸膜中皮腫：
アリムタ (ペメトレキセドナトリウム水和物)、ランダ (シスプラチン) 等
- 悪性黒色腫の術後補助療法：
ペグイントロン (ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え))、フェロン (インターフェロン ベータ) 等
- 根治切除不能又は転移性の RCC：
スーテント (スニチニプリンゴ酸塩)、ヴォトリエント (パゾパニブ塩酸塩)、トリーセル (テムシロリムス) 等

[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切除不能な進行又は再発の悪性胸膜中皮腫患者 (NIVO 単独投与)、悪性黒色腫の術後患者 (NIVO 単独投与)、及び根治切除不能又は転移性の RCC 患者 (NIVO と IPI との併用 (以下、「NIVO/IPI」) 投与) に対する治療選択肢の一つ。

[海外の開発状況]

- 2018 年 4 月時点で、悪性胸膜中皮腫に対する NIVO 単独投与が承認されている国又は地域はない。悪性黒色腫に対する術後補助療法における NIVO 単独投与は 2 カ国で承認されている。RCC に対する NIVO/IPI 投与は米国で承認されている。また、NIVO の固定用量での用法・用量は、米国及び EU で承認されている。

申請品目の概要

| 申請者 | 販売名 | 取扱い |
|---------------------------------|---|----------------------|
| アステラス・アム ジェン・バイオフ アーマ株式会社 | ビーリンサイト点滴静注用 35 μg | 新規承認 部会：審議／分科会：報告 |
| 一般名 | ブリナツモマブ（遺伝子組換え） | |
| 効能・効果 | 再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病 | |
| 用法・用量 | <p>通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、14日間休薬する。これを1サイクルとし、最大5サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、56日間休薬する。これを1サイクルとし、最大4サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 体重が 45 kg 以上の場合： 1サイクル目の1～7日目は1日 9 μg、それ以降は1日 28 μg とする。 ○ 体重が 45 kg 未満の場合： 1サイクル目の1～7日目は1日 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$（体表面積）、それ以降は1日 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$（体表面積）とする。ただし、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。 | |
| 申請年月日 | 平成 30 年 1 月 5 日 | |
| 申請区分 | 1- (1) 新有効成分含有医薬品 | |
| 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 | |
| 概要 | <p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病（以下、「B-ALL」）患者。 ・ 急性リンパ性白血病患者数は 5,000 例と報告されており（厚生労働省 平成 26 年患者調査）、再発又は難治性かつB細胞性の患者数はさらに限定される。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ブリナツモマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト CD3 及び CD19 に対する2種のマウスモノクローナル抗体の可変領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換えタンパクである。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、T 細胞に発現する CD3 及び腫瘍細胞に発現する CD19 の両者に結合することにより、CD19 陽性の腫瘍に対してT細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベスポンサ（イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え））、アイクルシグ（ポナチニブ塩酸塩）、エボルトラ（クロファラビン）、キロサイド（シタラビン）、メトトレキセート（メトトレキサート）等 <p style="text-align: right;">[製剤名（一般名）]</p> | |

[臨床上の位置づけ]

- 再発又は難治性の B-ALL 患者に対する治療選択肢の一つ。

[海外の開発状況]

- 2018 年 4 月時点において、本薬は再発又は難治性の B-ALL に係る効能・効果で、米国及び欧州を含む 56 カ国で承認されている。

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 | オデフシイ配合錠 | 新規 部会：審議／分科会：報告 |
| 一般名 | リルピビリン塩酸塩／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 | |
| 効能・効果 | HIV-1 感染症 | |
| 用法・用量 | 通常、成人及び12歳以上かつ体重35 kg以上の小児には1回1錠（リルピビリンとして25 mg、テノホビル アラフェナミドとして25 mg 及びエムトリシタビンとして200 mg を含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。 | |
| 申請年月日 | 平成30年5月22日 | |
| 申請区分 | (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤 | |
| 再審査期間 | テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する「ゲンボイヤ配合錠」の残余期間（平成38年6月16日まで） | |
| 承認条件 | <p>RMP、市販直後調査</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。 2. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 3. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 4. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。 | |
| その他 | <p>希少疾病用医薬品 [平成16年10月13日付（エムトリシタビン）、平成27年11月19日付（テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）平成23年11月16日付（リルピビリン塩酸塩）] 事前評価対象品目（平成10年11月12日付）</p> | |
| 概要 | <p>[対象疾患] HIV-1 感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症により、HIVの増殖とともに、CD4陽性リンパ球数等が減少し、免疫能が低下する。CD4陽性Tリンパ球数が一定数を下回ると免疫不全状態となり、日和見感染症、日和見腫瘍等を併発する後天性免疫不全症候群（AIDS）を発症する。 ・ 現在の抗HIV療法では、HIVの排除は困難であり、抗HIV療法により血中HIV RNA量を一定以下に維持することが治療目標となる。 ・ 2017年12月までに国内で報告されたHIV感染症患者及びAIDS患者の累積報告例数はそれぞれ19,842及び8,908例。 | |

[開発の経緯]

- ・ オデフシイ配合錠（以下、「本剤」）は、既承認の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤であるリルピビルン（RPV）、ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤であるエムトリシタビン（FTC）、及びテノホビルのプロドラッグであるテノホビルアラフェナミド（TAF）フマル酸塩を有効成分とする配合剤として開発された。

[作用機序・特徴]

- ・ 既承認の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤である RPV、ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤である FTC 及び TAF を有効成分とする配合剤。

[類薬]

- ・ 本邦で承認されている RPV、FTC 又は TAF を含有する HIV 感染症に対する治療薬は以下のとおり。
 - ✓ エジュラント錠 25 mg（RPV 製剤）
 - ✓ エムトリバカプセル 200 mg（FTC 製剤）
 - ✓ ツルバダ配合錠（FTC/TDF 配合剤）
 - ✓ デシコビ配合錠（FTC/TAF 配合剤）
 - ✓ コムプレラ配合錠（RPV/FTC/TDF 配合剤）
 - ✓ スタリビルド配合錠（EVG/COBI/FTC/TDF 配合剤）
 - ✓ ゲンボイヤ配合錠（EVG/COBI/FTC/TAF 配合剤）

[臨床上の位置付け]

- ・ 本剤はキードラッグ及びバックボーンを含む抗 HIV 治療薬であり、他の抗 HIV 薬の併用を必要としない。
- ・ 抗 HIV 治療ガイドライン（2018 年 3 月版）で推奨されている他の HIV 治療薬と同様に、HIV 感染症患者に対する治療選択肢の一つになり得る。

[海外の開発状況]

- ・ 2016 年 3 月及び同年 6 月にそれぞれ米国及び欧州で承認され、2018 年 3 月時点で 35 以上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 |
|---------------|--|---------------------|
| 日本イーライリリー株式会社 | トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター | 一部変更 部会：報告／分科会：— |
| 一般名 | イクセキズマブ（遺伝子組換え） | |
| 効能・効果 | 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症（変更なし） | |
| 用法・用量 | 通常、成人にはイクセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。 <u>なお、12 週時点で効果が不十分な場合は、1 回 80 mg の 2 週間隔皮下投与を継続することができる。（下記部追加）</u> | |
| 申請年月日 | 平成 29 年 9 月 19 日 | |
| 申請区分 | 1- (6) 新用量医薬品 | |
| 再審査期間 | 残余（平成 36 年 7 月 3 日まで） | |
| 承認条件 | なし | |
| 概要 | <p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乾癬は臨床症状から、紅斑局面、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とし、国内乾癬患者の約 90% を占める尋常性乾癬、全身性の炎症性関節炎を合併する関節症性乾癬、全身性の無菌性膿疱及び発熱等の全身症状を伴う膿疱性乾癬、全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴う乾癬性紅皮症、並びに小型の皮疹が全身に多発する滴状乾癬に分類される。 ・国内の乾癬患者数は 10～20 万人と推定されている（皮膚科臨床アセット 10. 中山書店；2012）。本剤の推定使用患者数は 2018 年 5 月末時点で 1,500 人と見積もられている。 ・新たに投与対象となる患者数は年間約 240 人と想定されている。 <p>[開発の経緯]</p> <p>本邦において、本剤は、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対して、初回に 160 mg、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔（Q2W）、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与する用法・用量で 2016 年 7 月に承認されている。</p> <p>当時の審査において、12 週時にレスポndaーと判定された患者のうち、その後の Q4W 投与ではその有効性が維持できなかった患者が一部認められており、12 週以降の Q2W 投与の有効性は、実施中の I1F-MC-RHBP 試験（RHBP 試験）結果も踏まえて検討すべき課題との認識があった。これに対し、申請者は、RHBP 試験の結果から Q2W 投与の有効性が示された場合には、用法・用量の製造販売承認事項一部変更承認申請を行う予定である旨を説明していた。</p> <p>今般、治験の成績等に基づき、用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。</p> | |

[作用機序・特徴]

ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体

[類薬]

- ・ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL/ 40 mg シリンジ 0.8 mL/ 40 mg シリンジ 0.4 mL/ 80 mg シリンジ 0.8 mL/ 40 mg ペン 0.4 mL (アダリムマブ (遺伝子組換え))
- ・レミケード点滴静注用 100 (インフリキシマブ (遺伝子組換え))
- ・ステラール皮下注 45 mg シリンジ (ウステキヌマブ (遺伝子組換え))
- ・コセンティクス皮下注 150 mg ペン/ 150 mg シリンジ (セクキヌマブ (遺伝子組換え))
- ・ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ (プロダルマブ (遺伝子組換え))
- ・トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ (グセルクマブ (遺伝子組換え))

[臨床上の位置づけ]

本剤を 2 週間隔で 12 週間投与しても効果不十分な乾癬患者に対して、新たな治療選択肢を提供するもの。

[海外の開発状況]

本剤は 2018 年 5 月時点で、本邦を含め世界 54 の国又は地域で承認されているが、米国及び欧州において乾癬に対して承認されている用法・用量は、本邦既承認用法・用量と同一である。

申請品目の概要

| 申請者 | 販売名 | 取扱い |
|----------|--|---------------------|
| 第一三共株式会社 | トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「第一三共」 及び 同点滴静注用 150 mg 「第一三共」 | 新規承認 部会：報告/分科会：- |
| 一般名 | トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 2] | |
| 効能・効果 | HER2 過剰発現が確認された乳癌 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌 | |
| 用法・用量 | <p>HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 法を使用する。</p> <p>HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。</p> <p>A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 4 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 8 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> | |
| 申請年月日 | 平成 29 年 10 月 31 日 | |
| 再審査期間 | なし | |
| 承認条件 | RMP | |
| その他 | バイオ後続品 (先行バイオ医薬品：ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150 (中外製薬株式会社)) | |
| 概要 | <p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HER2 過剰発現が確認された乳癌 (年間約 18,000 人) ・ HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (年間約 4,500 人) <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は、ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150 (中外製薬株式会社) を先行バイオ医薬品として開発されたバイオ後続品である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) に特異的に結合し、HER2 シグナル伝達阻害、ADCC 作用等により HER2 陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150 (トラスツズマブ (遺伝子組換え)) ・ トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「NK」 及び同点滴静注用 150 mg 「NK」、トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「CTH」 及び同点滴静注用 150 mg 「CTH」 (トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1]) | |

| | |
|--|--|
| | <p>[臨床上的位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none">・ バイオ後続品であることから、ハーセプチン注射用及びトラスツズマブ BS 点滴静注用「NK」「CTH」と同様である。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none">・ 2018年6月現在、本剤が承認されている国又は地域はないが、EU（2017年3月1日申請）において承認勧告済み（平成30年3月22日）である。 <p>[その他]</p> <p><用法・用量について></p> <p>先行バイオ医薬品の用法・用量のうち、「HER2 過剰発現が確認された乳癌」に対する B 法は、本申請からは除かれている。</p> |
|--|--|

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 | タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg | 一部変更 部会：報告/分科会：－ |
| 一般名 | オシメルチニブメシル酸塩 | |
| 効能・効果 | EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M/EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 (取消線部削除、下線部追加) | |
| 用法・用量 | 通常、成人にはオシメルチニブとして 80 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者に状態により適宜減量する。 (追加・変更なし) | |
| 申請年月日 | 平成 29 年 11 月 27 日 | |
| 申請区分 | 1- (4) 新効能医薬品 | |
| 再審査期間 | 残余期間 (平成 36 年 3 月 27 日まで) | |
| 承認条件 | RMP、流通管理 | |
| その他 | 優先審査 | |
| 概要 | <p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 患者。 本邦における肺癌の総患者数は 146,000 人と報告されている (厚生労働省における平成 26 年患者調査 [厚生労働省大臣官房統計情報部])。また、肺癌患者全体に占める NSCLC 患者の割合は、約 80~85% であり (独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター)、うち、腺癌の割合は 60%、非腺癌の割合は 40% (JJCO 2017; 1-7) と報告されている。EGFR 遺伝子変異陽性の患者は、腺癌患者の約 45% (Am J Cancer Res 2015; 5: 2892-911)、非腺癌患者の約 4% (J Natl Cancer Inst 2005; 97: 339-46) であることから、EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者数は、約 33,405 ~ 35,493 人 ($146,000 \times 0.8 \sim 0.85 \times (0.6 \times 0.45 + 0.4 \times 0.04)$) と推測される。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> オシメルチニブメシル酸塩 (以下、「本薬」) は、上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」) チロシンキナーゼ阻害剤である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、EGFR チロシンキナーゼのリン酸化を阻害し、下流の細胞内シグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> タルセバ (エルロチニブ塩酸塩、以下、「エルロチニブ」)、ジオトリフ (アフアチニブマレイン酸塩)、イレッサ (ゲフィチニブ) 等 <p style="text-align: right;">[製剤名 (一般名)]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> 化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つ。 | |

[海外の開発状況]

- 米国及びEUでは、2017年10月に本薬の化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに関する承認申請が行われ、米国では2018年4月に承認された。本薬は、2018年4月時点において、EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCの効能・効果にて2カ国で承認されている。

申請品目の概要

| 申請者 | 販売名 | 取扱い |
|-------------|--|---------------------|
| 協和発酵キリン株式会社 | ポテリジオ点滴静注 20 mg | 一部変更 部会：報告/分科会：－ |
| 一般名 | モガムリズマブ（遺伝子組換え） | |
| 効能・効果 | CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫 <div style="text-align: right;">（取消線部削除）</div> | |
| 用法・用量 | CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1 mg/kg を 1 週間 間隔で 8 回点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換 え）として、1 回量 1 mg/kg を 2 週間間隔で 8 回点滴静注する。 なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1 mg/kg を 1 週間 間隔で 8 回点滴静注する。 <u>再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫</u> <u>通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1 mg/kg を 1 週間間</u> <u>隔で 5 回点滴静注し、その後は 2 週間間隔で点滴静注する。</u> <div style="text-align: right;">（下線部追加、取消線部削除）</div> | |
| 申請年月日 | 平成 29 年 11 月 30 日 | |
| 申請区分 | 1- (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品 | |
| 再審査期間 | 残余期間（平成 36 年 3 月 16 日まで） | |
| 承認条件 | RMP | |
| その他 | 希少疾病用医薬品 | |
| 概要 | [対象疾患] <ul style="list-style-type: none"> • 再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）患者。 • 平成 23 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、「ホジキン病」、「非ホジキンリンパ腫」及び「その他のリンパ系組織、造血組織及び関連組織の悪性新生物」の総患者数は、約 71,000 人と集計されている。また、リンパ系腫瘍患者に占める CTCL の割合は、約 1%と報告されている（Pathol Int 2008; 58: 174-82 等）。以上より CTCL の総患者数は、約 710 人と推定され、再発又は難治性の CTCL 患者は更に限定される。 | |

| | |
|--|---|
| | <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> モガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト化抗CCケモカイン受容体4（以下、「CCR4」）モノクローナル抗体である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、CCR4と結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を介すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ゾリンザカプセル 100 mg（ポリノスタット）、イムノマックス-γ 注 50、同注 100（インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え））、タルグレチンカプセル 75 mg（ベキサロテン）等 <p style="text-align: right;">[製剤名（一般名）]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性のCTCL患者に対する治療選択肢の一つ。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> 2018年4月時点において、再発又は難治性のCTCLに関する効能・効果で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 |
|------------|---|---------------------------------|
| 田辺三菱製薬株式会社 | ①バリキサ錠 450 mg ②同ドライシロップ 5000 mg | ①一部変更 ②新規承認 ①②部会：報告/分科会：－ |
| 一般名 | バルガンシクロビル塩酸塩 | |
| 効能・効果 | <p>下記におけるサイトメガロウイルス感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・後天性免疫不全症候群 ・臓器移植（造血幹細胞移植も含む） ・悪性腫瘍 <p>臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制 (変更なし)</p> | |
| 用法・用量 | <p>サイトメガロウイルス感染症の場合</p> <p><初期治療> 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg を1日2回、食後に経口投与する。</p> <p><維持治療> 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg を1日1回、食後に経口投与する。</p> <p>臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制の場合 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg を1日1回、食後に経口投与する。</p> <p>通常、小児にはバルガンシクロビルとして次式により算出した投与量を1日1回、食後に経口投与する。ただし、1日用量として900 mg を超えないこと。推定糸球体ろ過量が150 より高値の場合は150 を用いること。</p> <p style="text-align: center;"><u>投与量 (mg) = 7 × 体表面積 (m²) × 推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m²)</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p> | |
| 申請年月日 | ① ②平成 30 年 2 月 28 日 | |
| 申請区分 | ①1 - (6) : 新用量医薬品 ②1 - (6) : 新用量医薬品、1- (8 の 2) : 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの) | |
| 再審査期間 | なし | |
| 承認条件 | なし | |
| その他 | 迅速審査 | |

| | |
|-----------|--|
| <p>概要</p> | <p>[対象疾患]</p> <p>臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臓器移植では免疫抑制を行うため、サイトメガロウイルス（以下、「CMV」）感染症が発症しやすい状態にあり、発症した場合、重篤な転帰に至ることもある。特に抗CMV抗体検査でドナー陽性/レシピエント陰性の患者等では発症に至るリスクが高い。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・バルガンシクロビル塩酸塩（以下、「本薬」）を有効成分として含有するバリキサ錠 450 mg（以下、「錠剤」）は、2004年11月に後天性免疫不全症候群患者におけるCMV網膜炎の治療に関する効能・効果で承認され、2009年5月に臓器移植におけるCMV感染症の効能・効果が追加された。 ・「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩 サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制（成人）」に基づき、平成28年2月26日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、錠剤に対する事前評価がなされ、平成28年8月に、臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるCMV感染症の発症抑制の効能・効果が追加された。 ・さらに、一般社団法人小児腎臓学会から、本薬の臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるCMV感染症の発症抑制の小児での適応拡大に関する要望が提出され、平成24年12月26日に開催された第14回検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、申請者に対して開発要請がなされた。 ・「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩 サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児（固形臓器）移植後のサイトメガロウイルス感染予防」（以下、「公知申請の該当性報告書」）に基づき、平成30年2月2日に開催された医薬品第二部会にて、錠剤の臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるCMV感染症の発症抑制に対する小児用量に係る有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている用法・用量で、本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断され、本申請に至った。 ・小児の用法・用量での投与には用量調節が可能な製剤が必要となるため、ドライシロップ剤の開発も行われ、錠剤と同時に申請された。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬は、2'-デオキシグアノシンの合成誘導体であるガンシクロビルへと代謝され、CMVをはじめとするヘルペス科ウイルスに対し、抗ウイルス活性を有する。 |
| | <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本邦では、臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるCMV感染症の発症抑制を効能・効果とし、小児の用法・用量を有する薬剤は承認されていない。 <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海外の診療ガイドラインにおいて、ハイリスクの固形臓器移植小児患者のCMV感染症の発症抑制を目的として、本剤の投与が標準的な療法として推奨されている。 |

[海外の開発状況]

- ・本薬を有効成分とする製剤が、小児に対する固形臓器移植における CMV 感染症の発症抑制を効能・効果として、欧米等で承認されている。

再審査期間の延長について

1 キュビシン静注用 350mg について

一般名 ダプトマイシン

承認取得者 MSD 株式会社

効能・効果 <適応菌種>

ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

用法・用量 [敗血症、感染性心内膜炎の場合]

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回 6mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

[深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合]

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回 4mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

承認日 平成23年7月1日

再審査期間 平成31年6月30日まで(承認日から8年)

延長期間 小児の用法・用量設定に係る試験の実施期間を踏まえ、2年延長する。

(平成33年6月30日まで、承認日から10年)

希少疾病用医薬品の概要

| | |
|--|--|
| 名 称 | キザルチニブ塩酸塩 |
| 申 請 者 | 第一三共株式会社 |
| 予定される効能・効果 | <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病 |
| 疾 病 の 概 要 | 急性骨髄性白血病 (AML) は、幼若骨髄系細胞の異常増殖を主徴とする血液腫瘍で、未治療の場合、好中球減少症による感染性合併症や血小板減少症の出血性合併症を呈し、短期間で致死的となる重篤な疾患である。FMS-like tyrosine kinase 3 (<i>FLT3</i>) は、主に幼若造血細胞に発現し、AML では高頻度に変異が認められている。 <i>FLT3</i> に活性化変異を有していると (<i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性)、5 年全生存率は野生型患者と比較して低く、再発率は有意に高いことが知られている。 |
| ○希少疾病用医薬品の指定条件 | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 | |
| 対 象 患 者 数 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 平成 26 年人口動態統計・患者調査による AML の総患者数は約 7,000 名と報告されている。また、AML の約 30%が <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性と報告されていることから、本邦における <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の AML 患者数は、約 2,100 人 ($7,000 \times 0.30$) と推計される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p> |
| 医 療 上 の 必 要 性 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 未治療の AML に対する治療は、<i>FLT3</i> 遺伝子変異の有無にかかわらず、シタラビンとアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用化学療法等が推奨されている。 ・ 予後不良な集団である <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の AML に対しては、化学療法により寛解が得られた後に同種造血幹細胞移植の実施が推奨されているが、再発率が高く生存期間が短いことが報告されている。 ・ また、再発又は難治性の AML に対する治療は、シタラビンを含む多剤併用化学療法等が実施されているが、標準的な治療は確立されていないことから、新たな治療薬の開発が望まれている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> |
| 開 発 の 可 能 性 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は難治性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象とした試験が実施された。 ・ また、未治療の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象として、試験が実施中である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p> |

平成30年8月3日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

| 番号 | 販売名 | 申請者名 | 一般名又は有効成分名 | 再審査に係る効能・効果 | 承認年月日 | 再審査期間 | 再審査結果 | 備考 |
|----|---|------------|------------------|--|---|--|--------|----|
| 1 | ジスロマック錠250mg | ファイザー株式会社 | アジスロマイシン水和物 | <p><適応菌種>アジスロマイシンに感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、クラミジア属、マイコプラズマ属</p> <p><適応症>深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p> | <p>①平成12年3月10日（各種細菌感染症等）</p> <p>②平成16年5月21日（尿道炎、子宮頸管炎）</p> <p>③平成23年7月1日（適応菌種の追加）</p> <p>④平成24年6月22日（骨盤内炎症性疾患）</p> | <p>① 6年</p> <p>② ①の残余期間（平成18年3月9日まで）</p> <p>③ なし</p> <p>④ 4年</p> | カテゴリー1 | — |
| 2 | ジスロマック点滴静注用500mg | ファイザー株式会社 | アジスロマイシン水和物 | <p><適応菌種>アジスロマイシンに感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、クラミジア属、マイコプラズマ属</p> <p><適応症>肺炎、骨盤内炎症性疾患</p> | <p>① 平成23年7月1日（肺炎）</p> <p>② 平成24年6月22日（骨盤内炎症性疾患）</p> | <p>① 6年</p> <p>② ①の残余期間（平成29年6月30日まで）</p> | カテゴリー1 | — |
| 3 | ①ゾシン静注用 2.25 ②ゾシン静注用 4.5 ③ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5 | 大鵬薬品工業株式会社 | タゾバクタム/ピペラシリン水和物 | <p>1. 一般感染症</p> <p><適応菌種>本剤に感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロピデシシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p><適応症>敗血症、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、複発性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p> | <p>1. a. ①② 平成 20 年 7 月 16 日</p> <p>1. b. ①② 平成 24 年 9 月 28 日</p> <p>③ 平成 26 年 12 月 26 日（剤形追加）</p> <p>2. ①②③ 平成 27 年 6 月 26 日（効能・効果の追加）</p> <p>1. c. ①②③ 平成 29 年 5 月 18 日（適応症の追加）</p> | <p>1. a. 6年</p> <p>1. b. ①② 4年</p> <p>③ 平成 26 年 12 月 26 日から平成 28 年 9 月 27 日</p> <p>1. c. なし</p> <p>2. 4年</p> | カテゴリー1 | — |

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

1. 販 売 名： テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg、同点滴静注用 100 mg
一 般 名： テモゾロミド
予定される適応： 再発・難治性ユーイング肉腫

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「第一三共」 トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg 「第一三共」 |
| 2 | 一 般 名 | トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 2] |
| 3 | 申 請 者 名 | 第一三共株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | 1 バイアル中にトラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 2] 65 mg 又は 156 mg を含有する。 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | <p>HER2 過剰発現が確認された乳癌には A 法を使用する。 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。</p> <p>A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 2] として初回投与時には 4 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。 B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 2] として初回投与時には 8 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | <p>HER2 過剰発現が確認された乳癌 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌</p> |
| 7 | 備 考 | <p>取扱い区分：1- (7) バイオ後続品 添付文書 (案) を別紙として添付</p> <p>本剤は、遺伝子組換え技術を応用して製造される HER2 に親和性を持つヒト化モノクローナル抗体であり、先行バイオ医薬品ハーセプチンのバイオ後続品である。</p> <p>規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品</p> |

| | |
|------|---------------------|
| 貯法 | 2~8°Cに保存すること |
| 使用期限 | 包装に表示の使用期限内に使用すること。 |

| | | |
|------|-------------|--------------|
| | 点滴静注用 60 mg | 点滴静注用 150 mg |
| 承認番号 | | |
| 薬価収載 | | |
| 販売開始 | | |
| 国際誕生 | | |

抗HER2[®] ヒト化モノクローナル抗体
抗悪性腫瘍剤

生物由来製品、処方箋医薬品*

トラスツズマブBS点滴静注用60mg「第一三共」

トラスツズマブBS点滴静注用150mg「第一三共」

TRASTUZUMAB BS FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSIONS 60 mg・150 mg "DAIICHI SANKYO"

トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続2〕製剤

※注意—医師等の処方箋により使用すること

注) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: c-erbB-2)

【 警 告 】

1. 本剤を含むがん化学療法は、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。
2. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も先行バイオ医薬品[†]において報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、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)を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行うこと(【原則禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)。
 - (1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
 - (2) 胸部へ放射線を照射中の患者
 - (3) 心不全症状のある患者
 - (4) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
 - (5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
3. 投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品[†]において報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又は他のトラスツズマブ製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

次の患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価すること。

重篤な心障害のある患者(【警告】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)

【組成・性状】

| 販売名 | | トラスツズマブBS点滴静注用60mg「第一三共」 | トラスツズマブBS点滴静注用150mg「第一三共」 |
|-------------------------------|------|--|---|
| 成分・含有量(1バイアル中) ^{注1)} | 有効成分 | トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続2〕 ^{注2)} 65 mg | トラスツズマブ(遺伝子組換え)〔トラスツズマブ後続2〕 ^{注2)} 156 mg |
| | 添加物 | L-ヒスチジン 0.94 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.45 mg、トレハロース水和物 59.1 mg、ポリソルベート 20 0.26 mg | L-ヒスチジン 2.25 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.49 mg、トレハロース水和物 142 mg、ポリソルベート 20 0.62 mg |
| 性状 | | 白色〜微黄色の塊又は粉末 | |
| 剤形 | | 注射剤(バイアル) | |
| 溶解液 ^{注3)} | | 日本薬局方注射用水 3.0 mL | 日本薬局方注射用水 7.2 mL |
| 浸透圧比(生理食塩液に対する比) | | 1.0(日本薬局方注射用水及び日本薬局方生理食塩液にて調製後) | |
| pH ^{注4)} | | 5.7~6.5 | |

注1) バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて製造される。

注3) 添付溶解液は1アンプル中日本薬局方注射用水20 mLを含有する。

注4) トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「第一三共」1バイアルを日本薬局方注射用水3.0 mLに、又はトラスツズマブBS点滴静注用150 mg「第一三共」1バイアルを日本薬局方注射用水7.2 mLに溶解した時。

【効能・効果】

HER2過剰発現が確認された乳癌

HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
2. HER2過剰発現が確認された胃癌の場合
 - (1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安

全性は確立していない。

- (2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法を使用する。

HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕として初回投与時には4 mg/kg（体重）を、2回目以降は2 mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続2〕として初回投与時には8 mg/kg（体重）を、2回目以降は6 mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

- HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法においては、以下の点に注意すること。
 - 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - 本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。
- HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌においては、以下の点に注意すること。
 - 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
 - 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。
 - 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2 mg/kgを、B法では6 mg/kgを投与する。
 - 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では4 mg/kg、B法では8 mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では2 mg/kgを1週間間隔で、B法では6 mg/kgを3週間間隔で投与する。
- 本剤の投与時には、添付の日本薬局方注射用水20 mLより3.0 mL（点滴静注用60 mgの場合）、又は7.2 mL（点滴静注用150 mgの場合）を抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ〔トラスツズマブ後続2〕21 mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方生理食塩液250 mLに希釈し、点滴静注する。〔ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるおそれがある（「適用上の注意」の項参照）。〕

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕
 - 胸部へ放射線を照射中の患者〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕
 - 心不全症状のある患者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。〕
 - 左室駆出率（LVEF）が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者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。又は心不全等の心障害があらわれやすい。〕
 - 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕
 - 安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者〔Infusion reactionが重篤化しやすい（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参

照）。〕

- (8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（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、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。また、胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること（【原則禁忌】、「慎重投与」、「副作用」の項参照）。
- 投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれる Infusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等）が約40%の患者において報告されている（先行バイオ医薬品¹のHER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時）。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- Infusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等）が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品¹において報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない（【警告】、「重大な副作用」の項参照）。
- Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等）に関する有用性は確認されていない。
- HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法（A法）、術後補助化学療法（A法）に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書」¹⁾²⁾等）を熟読すること。
- 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ エムタンジンとの取り違えに注意すること（【用法・用量】の項参照）。

3. 副作用

＜手術可能なHER2陽性の乳癌患者における臨床試験＞

海外で実施した第III相臨床試験のうち本剤が投与された535例において、副作用が124例（23.2%）に認められた。主な副作用は、好中球減少症18例（3.4%）、白血球減少症15例（2.8%）、貧血13例（2.4%）、無力症10例（1.9%）、関節痛8例（1.5%）等であった。〔申請時〕

（1）重大な副作用

- 心障害（0.4%³⁾¹⁾：心不全（症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等）、心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等が本剤又は先行バイオ医薬品¹において報告されているので、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて必ず心機能検査（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）を十分に観察すること。また、アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者では先行バイオ医薬品¹投与により心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) アナフィラキシー (頻度不明^{註2)}): 低血圧、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (【警告】、「重要な基本的注意」の項参照)。
- 3) 間質性肺炎・肺障害 (頻度不明^{註2)}): 間質性肺炎、肺線維症、肺炎 (アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促進症候群等の肺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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (【警告】、「重要な基本的注意」の項参照)。
- 4) 白血球減少 (頻度不明^{註2)})、好中球減少 (頻度不明^{註2)})、血小板減少 (頻度不明^{註2)})、貧血 (頻度不明^{註2)}): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) 肝不全 (頻度不明^{註2)})、黄疸 (頻度不明^{註2)})、肝炎 (頻度不明^{註2)})、肝障害 (頻度不明^{註2)}): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害 (頻度不明^{註2)}): 腎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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) 昏睡 (頻度不明^{註2)})、脳血管障害 (頻度不明^{註2)})、脳浮腫 (頻度不明^{註2)}): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) 敗血症 (頻度不明^{註2)}): 敗血症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

| | 副作用の頻度 | | |
|-------|---------------------|-----------------------------------|---|
| | 1%以上 ^{註1)} | 1%未満 ^{註1)} | 頻度不明 ^{註2)} |
| 精神神経系 | 頭痛、ニューロパチー | 浮動性めまい、味覚異常 | 運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、錯感覚、不眠症、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、感覚鈍麻、振戦、嗜眠、回転性めまい |
| 消化器 | | 悪心、下痢、嘔吐、便秘、上腹部痛、消化不良、口内炎、胃炎、食欲不振 | 腸炎、腹痛、口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸、嚥下障害 |
| 循環器 | | 高血圧、起立性低血圧、動悸、頻脈、ほてり | 血管拡張(潮紅、熱感、発赤)、低血圧、リンパ浮腫 |
| 呼吸器 | | 鼻乾燥、鼻出血、鼻炎、呼吸困難、胸水 | 咳嗽、喘息、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻潰瘍、鼻部不快感、鼻漏、咽喉頭疼 |

| | | | |
|-----|-------------|---|--|
| | | | 痛、気管支炎、しゃっくり |
| 血液 | | リンパ球数減少 | プロトンピン減少、ヘモグロビン減少 |
| 皮膚 | | 皮膚乾燥、脱毛症、爪の障害、紅斑、発疹、そう痒症 | 皮膚炎、発汗、ざ瘡、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、爪破損、皮膚亀裂、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害 |
| 肝臓 | 肝機能異常 | | |
| 腎臓 | | | 腎機能異常、排尿困難、腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー、急性腎障害 |
| 眼 | | 視力障害 | 流涙増加、結膜炎 |
| その他 | 関節痛、筋肉痛、無力症 | 発熱、筋痙縮、骨痛、筋骨格痛、四肢痛、疲労、悪寒、膀胱炎、尿路感染、低カリウム血症、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少、高クレアチニン血症、背部痛、インフルエンザ様疾患 | 疼痛、胸痛、末梢性浮腫、感染症、倦怠感、浮腫、頸部痛、難聴、上気道感染(鼻炎、鼻咽喉頭炎、咽喉炎等)、帯状疱疹、乳房痛、蜂巣炎、体重増加、冷感、粘膜乾燥、霧視、筋骨格硬直、胸部不快感、粘膜の炎症、インフルエンザ、丹毒、脱水、低ナトリウム血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症、低アルブミン血症 |

注1) 副作用の頻度は、手術可能なHER2陽性の乳癌患者における臨床試験に基づき算出した。

注2) 本剤の手術可能なHER2陽性の乳癌患者における臨床試験では認められておらず、先行バイオ医薬品¹⁾の副作用情報であるため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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、本剤投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることを十分説明し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低7カ月間は避妊するよう指導すること。[先行バイオ医薬品¹⁾を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。先行バイオ医薬品¹⁾の動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25 mg/kg反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[先行バイオ医薬品¹⁾の動物実験(サル)において、乳汁への

移行 (25 mg/kg反復投与) が報告されている]

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. 適用上の注意

(1) 調整時

- 1) 本剤の調製時には、下記の換算式により投与に必要な抜き取り量を算出すること。

《体重あたりの換算式》

A法:

$$\text{初回 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 4 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 2 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

B法:

$$\text{初回 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 6 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

- 2) 調製時には、日本薬局方注射用水、日本薬局方生理食塩液以外は使用しないこと。
- 3) 溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。[本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。]
- 4) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 1) 他剤との混注をしないこと。
- 2) ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。[本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるおそれがある。]
- 3) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告 (364例中2例) があるが、当該症例において副作用は認められなかった。
- (2) 先行バイオ医薬品^{注1)}と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。
- (3) 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に先行バイオ医薬品^{注1)}を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

【薬物動態】

海外において、日本人を含む健康成人157例に本剤及び先行バイオ医薬品^{注1)}を6 mg/kgで約90分かけて単回静脈内投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態 (PK) パラメータ (AUCinf及びCmax) の幾何平均値の比の90%信頼区間は、生物学的同等性の基準範囲 (0.80~1.25) 内であり、3剤の同等性が確認された³⁾。

図 本剤及び先行バイオ医薬品^{注1)}の血清中濃度

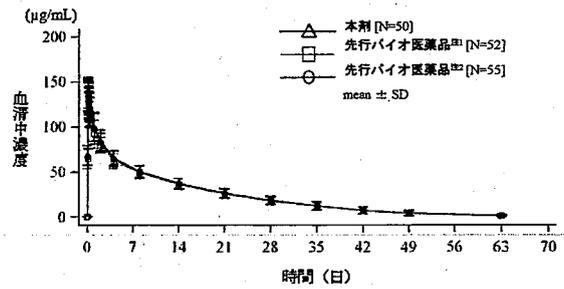


表 本剤及び先行バイオ医薬品の薬物動態パラメータ

| | Cmax | | AUCinf | | AUClast | | T _{1/2} | |
|-------------------------|------|----------------|--------|-----------------|---------|-----------------|------------------|----------------|
| | n | µg/mL | n | µg·h/mL | n | µg·h/mL | n | h |
| 本剤 | 50 | 139.94 (13) | 50 | 35223.8 (18) | 50 | 34945.4 (17) | 50 | 166.14 (18) |
| 先行バイオ医薬品 ^{注1)} | 52 | 134.60 (13) | 48 | 33341.9 (17) | 48 | 33160.0 (17) | 48 | 152.02 (16) |
| 先行バイオ医薬品 ^{注2)} | 54 | 140.49 (12) | 46 | 35122.6 (18) | 46 | 34896.5 (17) | 46 | 151.03 (22) |

幾何平均値 (CV%)

注1) 先行バイオ医薬品: 米国において承認されたトラスツズマブ製剤

注2) 先行バイオ医薬品: EUにおいて承認されたトラスツズマブ製剤

【臨床成績】

1. 本剤の試験成績

(1) 手術可能なHER2陽性の乳癌患者における臨床試験<海外臨床試験における成績>

手術可能なHER2陽性 (IHC法3+又はFISH法陽性) の乳癌女性患者を対象とした第III相二重盲検試験を実施した。導入化学療法 (エピルビシン及びシクロホスファミド) 完了後、本剤又は先行バイオ医薬品^{注1)}に1:1の比で無作為化し、術前補助化学療法期にパクリタキセルを併用下で本剤又は先行バイオ医薬品^{注1)}を3週間間隔で4サイクル (初回投与は、いずれも8 mg/kgを90分以上かけて静脈内投与し、その後は6 mg/kgを3週間間隔で3サイクル) 静脈内投与した²⁾。術前補助化学療法期の最終投与3~7週間後に外科手術を実施し、本剤の治療効果を、乳房組織及び腋窩リンパ節の病理学的完全奏効 (pCR) の割合の差により評価した。

手術後は、術前補助化学療法期の初回投与日から最長1年間、本剤又は先行バイオ医薬品^{注1)}を3週間間隔で投与した。術前補助化学療法期に本剤を投与された被験者は、術後補助化学療法期も本剤の3週間間隔投与を継続し (本剤/本剤、364例)、術前補助化学療法期に先行バイオ医薬品^{注1)}を投与された被験者は、術後補助化学療法期には先行バイオ医薬品^{注1)}の3週間間隔投与を継続 (先行バイオ医薬品^{注1)}/先行バイオ医薬品^{注1)}、180例) 又は本剤の3週間間隔投与への切替え (先行バイオ医薬品^{注1)}/本剤、181例) のいずれかに無作為化された。層別因子で補整したpCR割合の先行バイオ医薬品^{注1)}群に対する本剤群の群間差 (95%信頼区間) は7.3% (0.0%~14.6%) であった。この両側95%信頼区間の上限は、事前に規定した同等性の基準範囲 (-13%~13%) の上限をわずかに上回った。(外国人データ)

注1) 先行バイオ医薬品: EUにおいて承認されたトラスツズマブ製剤

注2) 本剤の効能・効果「HER2過剰発現が確認された乳癌」の用法・用量は「A法」である。

2. 先行バイオ医薬品^{注1)}の臨床成績

(1) HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法

<国際共同臨床試験 (HERA試験) における成績>

HER2過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全身的な術前又は術後補助化学療法及び放射線療法 (適応となる場合) を完了した患者を対象²⁾とし、先行バイオ医薬品^{注1)}を初回8 mg/kg (体重)、2回目以降6 mg/kgを3週間間隔で1年間投与した群又は2年間投与した群と、先行バイオ医薬品^{注1)}を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、先行バイオ医薬品^{注1)}投与群においては、定期的なLVEF評価に基づき、先行バイオ医薬品^{注1)}

214個のアミノ酸残基からなり、2つの鎖内ジスルフィド結合が存在する。重鎖の糖鎖コンセンサス配列である300番目のアスパラギン残基 (Asn³⁰⁰) にN結合型糖鎖が付加している。

分子式：軽鎖 (C₁₀₃₂H₁₅₉₉N₂₇₇O₃₃₅S₆)

重鎖 (C₂₁₉₂H₃₃₇₉N₅₈₃O₆₇₁S₁₆)

分子量：約 148,000

【承認条件】

【包装】

トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「第一三共」 1バイアル
(溶解液：日本薬局方注射用水20 mL 1アンプル添付)
トラスツズマブBS点滴静注用150 mg「第一三共」 1バイアル
(溶解液：日本薬局方注射用水20 mL 1アンプル添付)

【主要文献】

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としての A 法（1 週間間隔投与）の用法・用量の追加
- 3) 社内資料：健康被験者を対象とした第 I 相単盲検試験
- 4) 社内資料：手術可能な HER2 陽性の乳癌患者を対象とした第 III 相二重盲検試験
- 5) Goldhirsch, A., et al.: Lancet 2013; 382: 1021
- 6) Coussens, L., et al.: Science 1985; 230: 1132-9.
- 7) Lewis, G.D., et al.: Cancer Immunol. Immunother. 1993; 37: 255-63.
- 8) Pietras, R.J., et al.: Oncogene 1998; 17: 2235-49.
- 9) 社内資料：抗腫瘍効果試験
- 10) 社内資料：生物活性試験

【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。

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL: 0120-189-132

(参考)

溶解後バイアルからの抜き取り量 (mL) の目安

| 体重 (kg) | A 法 | | B 法 | |
|---------|---------|-------------|---------|-------------|
| | 初回 (mL) | 2 回目以降 (mL) | 初回 (mL) | 2 回目以降 (mL) |
| 35 | 6.7 | 3.3 | 13.3 | 10.0 |
| 40 | 7.6 | 3.8 | 15.2 | 11.4 |
| 45 | 8.6 | 4.3 | 17.1 | 12.9 |
| 50 | 9.5 | 4.8 | 19.0 | 14.3 |
| 55 | 10.5 | 5.2 | 21.0 | 15.7 |
| 60 | 11.4 | 5.7 | 22.9 | 17.1 |
| 65 | 12.4 | 6.2 | 24.8 | 18.6 |
| 70 | 13.3 | 6.7 | 26.7 | 20.0 |
| 75 | 14.3 | 7.1 | 28.6 | 21.4 |

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1
提携
AMGEN[®]

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名 | トルツ皮下注 80mg シリンジ トルツ皮下注 80mg オートインジェクター |
| 2 | 一般名 | イクセキズマブ (遺伝子組換え) |
| 3 | 申請者名 | 日本イーライリリー株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | トルツ皮下注 80 mg シリンジ:1 シリンジ中イクセキズマブ (遺伝子組換え) 80 mg 含有 トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター:1 シリンジ中イクセキズマブ (遺伝子組換え) 80 mg 含有 |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはイクセキズマブ (遺伝子組換え) として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週間後から 12 週間後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、 <u>1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。</u> (下線部は今回追加) |
| 6 | 効能・効果 | 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 (変更なし) |
| 7 | 備考 | 「添付文書 (案)」は別紙として添付 本剤は、遺伝子組換えヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤の注射剤であり、今回、12 週時点で効果が不十分な場合は、1 回 80 mg の 2 週間隔皮下投与の継続を可能とする用法・用量への変更について承認事項一部変更承認申請を行った。 |

ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤

生物由来製品
 劇薬
 処方箋医薬品
 (注意—医師等の処方箋
 により使用すること)

トルツ®皮下注 80 mg オートインジェクター^①

トルツ®皮下注 80 mg シリンジ^②

※※

Taltz® Subcutaneous Injection

イクセキズマブ(遺伝子組換え)注射液

貯 法: 遮光、2~8°Cで保存
 使用期限: 外箱等に表示

| | ① | ② |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22800AMX00440 | 22800AMX00439 |
| 薬価収載 | 2016年11月 | 2016年11月 |
| 販売開始 | 2016年11月 | 2016年11月 |
| 用法追加 | 201X年X月 | 201X年X月 |
| 国際誕生 | 2016年3月 | 2016年3月 |

【警告】

- 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と乾癬治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。
 本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
- 重篤な感染症
 ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。
- 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身治療(生物製剤を除く)の適用を十分に勧告すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
 (「重要な基本的注意」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者

【組成・性状】

| 販売名 | トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター | トルツ皮下注 80 mg シリンジ |
|----------------------|----------------------------|----------------------|
| 成分・含量 (1シリンジ中) | イクセキズマブ(遺伝子組換え) 80 mg | |
| 添加物 | クエン酸ナトリウム水和物 | 5.11 mg |
| | 無水クエン酸 | 0.51 mg |
| | 塩化ナトリウム | 11.69 mg |
| | ポリソルベート 80 | 0.30 mg |
| 性状・剤形 | 無色～微黄色の澄明な液(注射剤) | |
| pH | 5.3~6.1 | |
| 浸透圧比 (生理食塩液に対する比) | 約 1.3~1.6 | |

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症患者に投与すること。

- 光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
- 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

【用法・用量】※※

通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。
 なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>※※

- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。
 [「重要な基本的注意」の項参照]
- 注射毎に注射する箇所を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位、乾癬の部位には注射しないこと。[「適用上の注意」の項参照]
- 投与開始から12週以降に2週間隔投与で治療反応が得られた場合は、4週間隔投与への変更を検討すること。なお、本剤による治療反応は、通常投与開始から20週以内に得られる。20週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、4週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

【使用上の注意】※※

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 感染症の患者又は感染症が疑われる患者[症状を悪化させるおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
 - 結核の既往歴を有する患者[結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。] (「重要な基本的注意」の項参照)
 - 炎症性腸疾患の患者[症状を悪化させるおそれがあるので、炎症性腸疾患(クローン病や潰瘍性大腸炎)の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。]
 - 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。
- (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロニン遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - 3) インターフェロニン遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。

〔「禁忌」及び「慎重投与」の項参照〕
- (3) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
- (4) 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- (6) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

3. 副作用

＜初回承認時＞

乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験を併合した 12 週の集計において、安全性解析対象 2328 例中（日本人 20 例含む）632 例（27.1%）に副作用が認められ、主な副作用は、注射部位反応 318 例（13.7%）、上気道感染 73 例（3.1%）等であった。国際共同第 III 相臨床試験及び国内長期投与試験において、日本人安全性解析対象 121 例中 40 例（33.1%）に副作用が認められ、主な副作用は、注射部位反応 15 例（12.4%）、上気道感染 3 例（2.5%）等であった。

＜用法・用量の一部変更承認時＞

乾癬患者及び活動性関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 2 週間隔投与群の 52 週の集計において、安全性解析対象 711 例中（日本人 13 例含む）196 例（27.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、注射部位反応 101 例（14.2%）、上気道感染 25 例（3.5%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 重篤な感染症（0.3%）：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な過敏症反応（0.1%）：アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹等）等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) 好中球数減少（0.5%）：好中球数減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 炎症性腸疾患（0.2%）：炎症性腸疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、炎症性腸疾患が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

| | 10%以上 | 1~10%未満 | 1%未満 |
|------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 感染症 | | 上気道感染（鼻咽頭炎、上気道感染）、白癬感染 | 口腔カンジダ症、鼻炎、結膜炎、インフルエンザ |
| 呼吸器 | | | 口腔咽頭痛 |
| 消化器 | | | 悪心 |
| 皮膚 | | | 蕁麻疹 |
| 注射部位 | 注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位疼痛等） | | |

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ため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。〕

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。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

臨床試験において、180 mg までの反復皮下投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

- (1) 保存時
 - 1) 凍結を避け、2~8℃で保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。
 - 2) 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。
- (2) 投与経路
 - 本剤の投与は皮下投与のみとすること。
- (3) 投与方法
 - 160 mg を投与する場合は 80 mg オートインジェクター又はシリンジを 2 本皮下投与すること。
- (4) 投与时
 - 1) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再利用しないこと。
 - 2) 投与 30 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。
 - 3) 注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
- (5) その他
 - 激しく振とうしないこと。

9. その他の注意

- (1) 乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験において、80 mg を 2 週間隔で投与した 12 週までに患者の 9.0%（103/1150 例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。また、12 週までイキセキズマブを投与され、レスポンド（12 週時に sPGA スコアが 0 又は 1 の患者）と判断された患者のうち、再割り付け後、12 週以降に 80 mg を 4 週間隔で投与した患者の 17.3%（57/330 例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約

1% (25/2293例) に中和抗体が確認され、イクセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イクセキズマブ抗体は12週までには認められず、12週以降に患者の11.0% (10/91例) に認められたが、中和抗体は確認されなかった。

乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80 mgを2週間隔で投与した52週までに患者の13.9% (84/606例) に抗イクセキズマブ抗体が認められた。イクセキズマブを投与された患者の約1% (6/606例) に中和抗体が確認され、イクセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

(2) 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

【薬物動態】 ※※

1. 単回投与 (外国人患者における成績) ^{註1)}
外国人乾癬患者に本剤160 mgを皮下投与したとき、血清中イクセキズマブ濃度は約4日で最高値に達した。¹⁾

注) 本剤の承認された用法・用量は、「用法・用量」の項参照

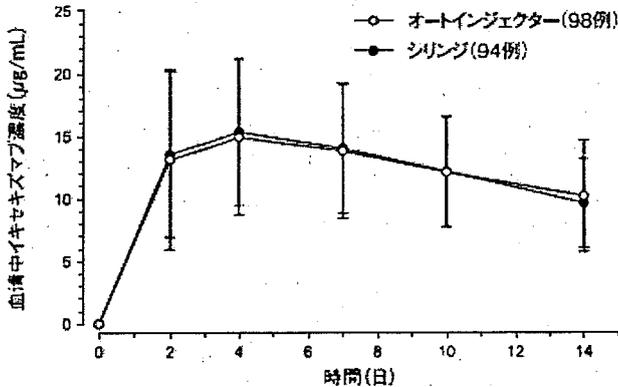


図1) 外国人乾癬患者に本剤160 mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表1) 外国人乾癬患者にイクセキズマブ160 mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

| | オートインジェクター | シリンジ |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|
| 例数 | 98 | 94 |
| C _{max} (µg/mL) | 14.8 (46) | 15.0 (45) |
| C _{14days} (µg/mL) | 9.22 (51) | 8.98 (40) |
| t _{max} ^{註1)} (day) | 4.00 (1.88 - 14.01) | 3.97 (1.88 - 13.96) |
| AUC (0-14days) (µg·day/mL) | 154 (44) | 157 (41) |

幾何平均値 (変動係数%)
注1) 中央値 (最小値-最大値)

2. 反復投与 (日本人患者における成績)
日本人乾癬患者に本剤の160 mgを開始用量とし、2週目より80 mgを2週間隔、12週以降、80 mgを4週間隔で皮下投与したときのトラフ濃度は表2のとおりであった。²⁾

表2) 日本人乾癬患者におけるイクセキズマブ濃度

| 乾癬の病型 | 2週 C _{pre} | | | 12週 C _{pre} | | | 52週 C _{pre} | | | |
|-------------------|---------------------|------------------|------------------|----------------------|------------------|------------------|----------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| | 全体集団 | 8.69 (46.7) [24] | 9.35 (44.6) [26] | 2.57 (66.2) [12] | 8.18 (47.7) [19] | 9.43 (41.0) [20] | 2.57 (70.2) [11] | 4.94 (41.0) [5] | 8.04 (40.6) [6] | 2.23 (—) [2] |
| 尋常性乾癬 (関節症性乾癬を含む) | | | | | | | | | | |
| 関節症性乾癬 | | | | | | | | | | |
| 膿疱性乾癬 | | | | | | | | | | |
| 乾癬性紅皮症 | | | | | | | | | | |

C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)
幾何平均値 (変動係数%) [例数]

日本人乾癬患者 (9例) に本剤の160 mgを開始用量とし、2週目より80 mgを2週間隔で皮下投与したときの定常状態 (投与24週時) のトラフ濃度の幾何平均値 (変動係数%) は11.4 µg/mL (61%) であった。³⁾

3. 母集団薬物動態解析 (外国人及び日本人乾癬患者における成績)
母集団薬物動態解析より局面型皮膚疹を有する乾癬患者のクリアランスは0.0161 L/hr、分布容積は7.11 L、半減期は約13日と推定された。⁴⁾ 乾癬患者に本剤の160 mgを開始用量とし、2週目より80 mgを2週間隔で皮下投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく投与10~12週時の薬物動態パラメータの推定値は、表3のとおりであった。¹⁾

表3) 母集団薬物動態解析から得られた推定値

| | 国際共同試験 | | 国内臨床試験 |
|--|--------------------|---------------------|--------------------|
| | 日本人 | 外国人 | 日本人 |
| 例数 | 9 | 424 | 91 |
| C _{max} (µg/mL) | 14.9 (25.4) | 14.4 (34.0) | 17.1 (27.8) |
| AUC (0-14days) (µg·day/mL) | 164 (27.7) | 164 (41.5) | 195 (31.5) |
| C _{trough} (µg/mL) | 8.04 (34.8) | 8.49 (59.3) | 10.1 (39.1) |
| t _{1/2} ^{註1)} (days) | 11.4 (6.40 - 13.4) | 13.2 (0.410 - 44.0) | 12.2 (5.58 - 28.5) |

幾何平均値 (変動係数%)
注1) 中央値 (最小値-最大値)

【臨床成績】 ※※

1. 二重盲検比較試験 (国際共同試験: UNCOVER-1) ^{註1)}

中等症又は重症の局面型皮膚疹を有する乾癬患者1296例 (局面型皮膚疹の病変が体表面積 (BSA) の10%以上、かつPASIスコアが12以上。日本人33例、うち尋常性乾癬30例、関節症性乾癬患者3例を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイクセキズマブ (遺伝子組換え) 160 mgを初回に投与し、その後は80 mgを2週間隔又は4週間隔で皮下投与した (導入投与期間: 0~12週時)。導入投与期間 (0~12週時) でイクセキズマブを投与され、レスポnder (12週時にsPGAスコアが0又は1の被験者) と判断された患者を、12週時にイクセキズマブ80 mg 4週間隔投与群、80 mg 12週間隔投与群、プラセボ群のいずれかに1:1:1の比率で再無作為化し投与した (維持投与期間: 12~60週時)。
12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上又は100%改善した患者の割合 (以下、それぞれPASI75、PASI90、PASI100) を表1に示す。本剤投与群における12週後のPASI75、PASI90及びPASI100は、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。再割り付け群の60週後のPASI75、PASI90及びPASI100についても、同様の結果が認められた (表2参照)。(本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照)

表1) 12週後のPASI75、90、100達成率^{註2)}

| | | 本剤2週間隔投与 | 本剤4週間隔投与 | プラセボ | プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{註1)} | |
|-------|---------|------------------|------------------|----------------|-------------------------------------|----------------------|
| | | | | | 2週間隔投与 | 4週間隔投与 |
| 全体集団 | PASI75 | 89.1% (386/433例) | 82.6% (357/432例) | 3.9% (17/431例) | 85.2% [81.7%, 88.7%] | 78.7% [74.7%, 82.7%] |
| | PASI90 | 70.9% (307/433例) | 64.6% (279/432例) | 0.5% (2/431例) | 70.4% [66.1%, 74.8%] | 64.1% [59.6%, 68.7%] |
| | PASI100 | 35.3% (153/433例) | 33.6% (145/432例) | 0% (0/431例) | 35.3% [30.8%, 39.8%] | 33.6% [29.1%, 38.0%] |
| 日本人集団 | PASI75 | 100% (8/8例) | 75.0% (9/12例) | 0% (0/13例) | 100% [100%, 100%] | 75.0% [50.5%, 99.5%] |
| | PASI90 | 75.0% (6/8例) | 58.3% (7/12例) | 0% (0/13例) | 75.0% [45.0%, 100%] | 58.3% [30.4%, 86.2%] |
| | PASI100 | 37.5% (3/8例) | 33.3% (4/12例) | 0% (0/13例) | 37.5% [4.0%, 71.0%] | 33.3% [6.7%, 60.0%] |

注1) 投与群、地域、生物製剤以外の全身療法による治療歴 (効果不十分、不耐又は禁忌となった治療が3種類以上・3種類未満) 及び体重 (100 kg以上・100 kg未満) を説明変数としたロジスティック回帰モデル (全体集団のみ)
注2) ロジスティック回帰モデルでp値が計算不能であったため、Fisherの直接確率計算を用いた。

表2) 60週後のPASI75、90、100達成率^{註1)}

| | | 本剤4週間隔投与 | プラセボ | プラセボとの差 [95%信頼区間] | |
|-------|---------|------------------|----------------|----------------------|--------|
| | | | | 4週間隔投与 | 4週間隔投与 |
| 全体集団 | PASI75 | 77.7% (178/229例) | 8.8% (20/226例) | 68.9% [62.3%, 75.4%] | 68.9% |
| | PASI90 | 70.7% (162/229例) | 4.4% (10/226例) | 66.3% [59.8%, 72.8%] | 66.3% |
| | PASI100 | 52.0% (119/229例) | 2.7% (6/226例) | 49.3% [42.5%, 56.1%] | 49.3% |
| 日本人集団 | PASI75 | 100% (5/5例) | 16.7% (1/6例) | 83.3% [53.5%, 100%] | 83.3% |
| | PASI90 | 100% (5/5例) | 16.7% (1/6例) | 83.3% [53.5%, 100%] | 83.3% |
| | PASI100 | 60.0% (3/5例) | 0% (0/6例) | 60.0% [17.1%, 100%] | 60.0% |

2. 二重盲検比較試験 (国際共同試験: IXORA-P) ^{註1)}

中等症又は重症の局面型皮膚疹を有する乾癬患者1227例 (局面型皮膚疹の病変が体表面積 (BSA) の10%以上、かつPASIスコアが12以上。うち、関節症性乾癬患者210例、日本人乾癬患者16例を含む) を対象とした二重盲検比較試験を実施した。イクセキズマブ (遺伝子組換え) 160 mgを初回に投与し、その後は80 mgを2週間隔、4週間隔、又は2週間隔への投与間隔短縮が可能な4週間隔で皮下投与した (治療投与期間: 0~52週時)。

本剤2週間隔投与群における52週後のsPGAスコアが0又は1である患者の割合(以下、sPGA(0又は1))、PASI75、PASI90及びPASI100を表3に示す。

表3) 52週後の各評価指標の達成率^{注1)}

| | sPGA (0又は1) | PASI75 | PASI90 | PASI100 |
|----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 本剤2週間隔投与 | 78.6% (480/611例) | 85.9% (525/611例) | 79.5% (486/611例) | 59.7% (365/611例) |

12週時でノンレスポonder(sPGAスコアが2以上の被験者)と判断された患者の本剤2週間隔投与群におけるsPGA(0又は1)、PASI75、PASI90及びPASI100達成率を表4に示す。

表4) 12週時でノンレスポonderと判断された患者の各評価指標の達成率(本剤2週間隔投与)^{注2)}

| 週 | sPGA (0又は1) | PASI75 | PASI90 | PASI100 |
|-----|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 12週 | 0% (0/96例) | 61.5% (59/96例) | 15.6% (15/96例) | 0% (0/96例) |
| 16週 | 43.8% (42/96例) | 75.0% (72/96例) | 41.7% (40/96例) | 4.2% (4/96例) |
| 52週 | 63.5% (61/96例) | 81.3% (78/96例) | 63.5% (61/96例) | 31.3% (30/96例) |

3. 非盲検長期投与試験(国内臨床試験: UNCOVER-J)^{10, 11)}

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者(尋常性乾癬、関節症性乾癬を含む)、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬(汎発性)患者計91例を対象とした52週間非盲検長期投与試験を実施した。イクセキズマブ(遺伝子組換え)160mg初回投与後、80mgを12週まで2週間隔で投与し、12週以降52週まで4週間隔で投与した。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における12週後の全般改善度が「消失」又は「改善」の割合はそれぞれ100%(8/8例)、100%(5/5例)であった。その効果は52週後も持続し、それぞれ100%(8/8例)、100%(5/5例)であった。関節症性乾癬患者における12週後及び52週後のACR20改善率^{注3)}は、それぞれ80.0%(4/5例)、100.0%(5/5例)であった。

4. 二重盲検比較試験(国際共同試験: SPIRIT-P1)¹²⁾

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者417例(腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上。日本人12例を含む)を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイクセキズマブ(遺伝子組換え)160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔で24週まで皮下投与した。本剤投与群における12週後及び24週後のACR20改善率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。

表5) 12週後及び24週後のACR20改善率^{注1)}

| 週 | 本剤2週間隔投与 | 本剤4週間隔投与 | プラセボ | プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注2)} | |
|-----|--------------------|--------------------|--------------------|---|-----------------------------------|
| | | | | 2週間隔投与 | 4週間隔投与 |
| 12週 | 60.2% (62/103例) | 57.0% (61/107例) | 31.1% (33/106例) | 29.1% [16.1%, 42.0%] <0.001 | 25.9% [13.0%, 38.7%] <0.001 |
| 24週 | 62.1% (64/103例) | 57.9% (62/107例) | 30.2% (32/106例) | 31.9% [19.1%, 44.8%] <0.001 | 27.8% [15.0%, 40.6%] <0.001 |

注1) 投与群、地域及び従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴(治療歴なし・過去に使用・現在使用中)を説明変数としたロジスティック回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score, mTSS)で評価した結果、イクセキズマブ投与群(2週間隔投与群及び4週間隔投与群)のベースラインからの変化量はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に小さかった。(本剤の承認された用法及び用量は「用法・用量」の項参照)

表6) 24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量

| | 2週間隔投与 | 4週間隔投与 | プラセボ |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| ベースライン(平均値±標準偏差)(例数) | 15.2±28.85 (98) | 19.2±32.68 (100) | 17.6±28.62 (94) |
| 24週(平均値±標準偏差)(例数) | 14.4±30.71 (80) | 16.7±28.65 (76) | 17.2±24.53 (59) |
| 変化量(平均値±標準偏差)(例数) | 0.1±0.57 (85) | 0.1±0.85 (82) | 0.5±1.10 (61) |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間]、p値 ^{注2)} | -0.41 [-0.63, -0.19] <0.001 | -0.33 [-0.55, -0.10] 0.004 | — |

注1) 投与群、地域、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴(治療歴なし・過去に使用・現在使用中)、来院及び来院と投与群の交互作用及びベースラインスコアを説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

注2) sPGA(0又は1)、PASI及びACR20における欠測値は、ノンレスポonderとして取り扱った(Non-responder imputation, NRI)。

5. 悪性腫瘍発現頻度(国際共同試験)

乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果(延べ投与例数: 4204例、総曝露期間: 4729.7人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現率は、0.5/100人年(発現割合: 0.5%、

23/4204例)であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率(1.14/100人年[95%信頼区間: 1.07, 1.20])と同程度であった。¹³⁾ 非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100人年(発現割合: 0.5%、23/4204例)であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は、炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-17Aに対するヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、自己免疫疾患の発症に関与していると考えられるIL-17Aに結合してIL-17Aの作用を中和すると考えられる。

2. 薬理作用

- 本剤はヒトIL-17Aに高い親和性で結合したが(解離定数: 3pM未満)、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E及びIL-17Fには結合しなかった。¹⁴⁾
- In vitro*試験及びIL-17Aを投与したマウスにおいて、本剤はIL-17Aにより誘導されるケモカイン産生を阻害した。¹⁵⁾
- 第1相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、1日目から43日目にかけて表皮厚並びに増殖性ケラチノサイト、T細胞及び樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた。¹⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: イクセキズマブ(遺伝子組換え)(JAN)
Ixekizumab (Genetical Recombination)

本質: イクセキズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17抗体の相補鎖決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖の227番目のSer残基がProに置換され、C末端のLysは除去されている。イクセキズマブは、チャイニーゼブハムスター卵巣細胞により産生される。イクセキズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ4鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量: 約149,000)である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

注射剤1mL: 1オートインジェクター
注射剤1mL: 1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】^{**}

- Duffin, K. C. et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 31 (1), 107 (2017)
- 社内資料: 乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験
- 社内資料: 乾癬患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第Ⅲ相試験(RHBP試験、IXORA-P)に基づく検討)
- 社内資料: 乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(外国第Ⅰ相、第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験に基づく検討)
- 社内資料: 乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(国内第Ⅲ相試験に基づく検討)
- Imafuku, S. et al.: J. Dermatol., 44 (11), 1285 (2017)
- Gordon, K. B. et al.: N. Engl. J. Med., 375 (4), 345 (2016)
- 社内資料: 中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHBP試験、IXORA-P)
- Langley, R. G. et al.: Br. J. Dermatol., 178 (6), 1315 (2018)
- Saeki, H. et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 29 (6), 1148 (2015)
- Saeki, H. et al.: J. Dermatol., 44 (4), 355 (2017)
- Mease, P. J. et al.: Ann. Rheum. Dis., 76 (1), 79 (2017)
- Kimball, A. B. et al.: Br. J. Dermatol., 170 (2), 366 (2014)
- Ling, L. et al.: J. Inflamm. Res., 9, 39 (2016)
- Krueger, J. G. et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 130 (1), 145 (2012)

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
0120-360-605
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
0120-316-834
東京都中央区日本橋本町3-4-1

©: 登録商標

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

販売提携
 鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | タグリッソ錠 40mg タグリッソ錠 80mg |
| 2 | 一般名 | オシメルチニブメシル酸塩 |
| 3 | 申請者名 | アストラゼネカ株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | タグリッソ錠 40mg : 1錠中にオシメルチニブメシル酸塩として 47.7mg を含有 タグリッソ錠 80mg : 1錠中にオシメルチニブメシル酸塩として 95.4mg を含有 |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはオシメルチニブとして 80mg 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。 |
| 6 | 効能・効果 | EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M/EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 (取消線部削除、下線部追加) |
| 7 | 備考 | 「添付文書(案)」は別紙として添付。 本剤はチロシンキナーゼ阻害剤であり、今回、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に関する効能追加について申請した。 |

**2018年7月作成

日本標準商品分類番号

874291

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

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

タグリッソ錠40mg

タグリッソ錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISSO® Tablets 40mg・80mg

| | タグリッソ錠40mg | タグリッソ錠80mg |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22800AMX00385 | 22800AMX00386 |
| 薬価収載 | 2016年5月 | |
| 販売開始 | 2016年5月 | |
| 効能追加 | 2018年x月 | |
| 国際誕生 | 2015年11月 | |

貯法:室温保存

使用期限:外箱に表示の期限内に使用すること

【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、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報)、非小細胞肺癌の治療法等を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、投与期間中にわたり、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
- 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。(「慎重投与」の項参照)

【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
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

| 販売名 | タグリッソ錠40mg | タグリッソ錠80mg |
|----------------|---|--|
| 成分・含量 (1錠中) | オシメルチニブ40mg (オシメルチニブメシル酸塩として47.7mg) | オシメルチニブ80mg (オシメルチニブメシル酸塩として95.4mg) |
| 添加物 | D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、黒酸化鉄 | |

2. 性状

| 販売名 | タグリッソ錠40mg | タグリッソ錠80mg |
|-------|---|---|
| 剤形 | 明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠 | 明るい灰みの黄赤の楕円形のフィルムコーティング錠 |
| 外形表面 |  |  |
| 外形裏面 |  |  |
| 外形側面 |  |  |
| 直径 | 約9mm | 約14.5mm x 約7.3mm |
| 厚さ | 約4.0mm | 約5.3mm |
| 重量 | 約0.26g | 約0.52g |
| 識別コード | AZ40 | AZ80 |

【効能・効果】

EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- EGFR遺伝子変異検査を実施すること。EGFR遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、EGFR遺伝子変異が確認された患者に投与すること。また、他のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者では、EGFR T790M変異が確認された患者に投与すること。
- 【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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはオシメルチニブとして80mg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>

- 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。
- 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤を減量する場合には、40mgを1日1回投与すること。

本剤の休薬、減量及び中止基準の目安

| 副作用 | 程度 | 処置 |
|-----------|-----------------------|--|
| 間質性肺疾患/肺炎 | — | 本剤の投与を中止する。 |
| QT間隔延長 | 500msecを超えるQTc値が認められる | 481msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481msec未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3週間以内に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。 |
| | 重篤な不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長 | 本剤の投与を中止する。 |
| その他の副作用 | Grade3以上 | Grade2以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3週間以内にGrade2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。 |

GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.4.0に基づく。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者[間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。](「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
 - 重度の肝機能障害のある患者[血漿中濃度が上昇するおそれがある。]
 - QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者[QT間隔延長が起こるおそれがある。](「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動

脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DLco) 等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)

- (2) QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)
- (3) 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (4) 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、本剤投与開始前及び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。(「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はBreast Cancer Resistance Protein (BCRP) 及びP糖蛋白質 (P-gp) を阻害することが示されている。

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| CYP3A誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 等 | 本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、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) | 左記薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。 |
| P-gpの基質となる薬剤 フェキソフェナジン、ジゴキシン、ダビガトラン、エテキシラート、アリスキレン等 | 左記薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。(「薬物動態」の項参照) | 本剤のP-gp阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。 |
| BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、サラソスルファピリジン等 | 左記薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。(「薬物動態」の項参照) | 本剤のBCRP阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。 |
| QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン、プロカイナミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等 | QT間隔延長を増強するおそれがある。 | 本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。 |

4. 副作用

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験(AURA3試験)において、安全性評価対象症例279例(日本人41例を含む)中236例(84.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等87例(31.2%)、下痢86例(30.8%)、爪の障害(爪囲炎を含む)63例(22.6%)、皮膚乾燥・湿疹等53例(19.0%)等であった。また、日本人集団では41例中39例(95.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、爪の障害(爪囲炎を含む)20例(48.8%)、下痢14例(34.1%)、発疹・ざ瘡等14例(34.1%)、間質性肺疾患3例(7.3%)等であった。(2016年9月までの集計)

化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験(FLAURA試験)において、安全性評価対象症例279例(日本人65例を含む)中253例(90.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等152例(54.5%)、下痢138例(49.5%)、皮膚乾燥・湿疹等93例(33.3%)、爪の障害(爪囲炎を含む)91例(32.6%)等であった。また、日本人集団では65例中64例(98.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等45例(69.2%)、下痢37例(56.9%)、爪の障害(爪囲炎を含む)35例(53.8%)、間質性肺疾患8例(12.3%)等であった。(効能・効果の一部変更承認時)

副作用の頻度については、国際共同第III相試験(AURA3試験及びFLAURA試験)で本剤80mgの投与を受けた558例の併合成績に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患 (3.6%) : 間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎等)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、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- 2) QT間隔延長 (6.1%) : QT間隔延長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、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) 血小板減少 (9.5%)、好中球減少 (7.2%)、白血球減少 (10.0%)、貧血 (5.2%) : 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血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、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害 (8.4%) : 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、減量又は中止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1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 ^注 |
|------|---|----------------------------|--|---|
| 皮膚 | 発疹・ざ瘡等 (42.8%)、皮膚乾燥・湿疹等 (26.2%)、爪の障害(爪囲炎を含む) (27.6%)、そう痒症 (13.4%) | 脱毛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、蕁麻疹 | 皮膚潰瘍、多毛症、爪痛、皮膚疼痛、皮膚変色、皮膚感染、皮脂欠乏性湿疹、過角化、光線過敏性反応、毛細血管拡張症、蜂巣炎 | 毛髪障害、毛質異常、皮膚反応、皮膚囊腫、黄色板腫、斑、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト母斑 |
| 消化器 | 下痢 (40.1%)、口内炎 (22.6%) | 嘔吐、食欲減退、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良 | 口唇炎、舌痛、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、口腔咽頭痛、鼓腸 | 口唇びらん、口腔知覚不全、心窩部不快感、食道痛、胃腸炎、呼吸臭、便秘切迫、肛門周囲腫痛、痔出血 |
| 血液 | | リンパ球減少症 | | 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、内出血発生の増加傾向、播種性血管内凝固、血球減少症、脾臓梗塞 |
| 神経 | | 味覚異常、頭痛 | 末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、脳梗塞、めまい、回転性めまい、異常感覚 | 感覚鈍麻、振戦、体位性めまい、記憶障害、構語障害、知覚過敏 |
| 眼 | | 眼乾燥、結膜炎、霧視 | 眼瞼炎、角膜炎、白内障、涙液増加、眼刺激、羞明、視力低下、視力障害、眼そう痒症 | 黄斑浮腫、網膜出血、眼感染、夜盲、眼精疲労、眼の異物感 |
| 呼吸器 | | 鼻乾燥、鼻出血 | 呼吸困難、気管支炎、肺炎、ウイルス性上気道感染、肺塞栓症、インフルエンザ、鼻漏、鼻の炎症、咽頭炎、気胸、咳嗽、湿性咳嗽、発声障害 | 細菌性肺炎、鼻炎、鼻粘膜腫瘍、咽頭出血、咽頭潰瘍、咽喉乾燥、喉頭痛、気管炎、胸膜炎、労作性呼吸困難、しゃっくり |
| 循環器 | | 駆出率減少 | 非心臓性胸痛 | 動悸、房室ブロック |
| 腎臓 | | クレアチニン増加 | 頻尿、尿路感染、腎機能障害 | 膀胱炎、排尿困難、血尿、腎結石症 |
| 全身 | | 疲労、無力症、末梢性浮腫、倦怠感 | 発熱 | 悪寒、四肢腫痛、顔面浮腫、ほてり |
| 筋骨格系 | | 筋痙縮、筋肉痛、四肢痛 | 背部痛、関節痛、筋骨格硬直 | 筋骨格痛、頸部痛、足変形、骨盤痛 |

| | 10%以上 | 10%未満1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 ^注 |
|----------|-------|------------|---|-----------------------------|
| 感染症 | | | | 耳感染、外耳炎、乳頭炎 |
| 代謝及び栄養障害 | | | 高カリウム血症、低カリウム血症 | 脱水、高血糖、低リン酸血症、高コレステロール血症 |
| 精神障害 | | | | うつ病、錯乱状態、幻覚、易刺激性 |
| 血管障害 | | | 深部静脈血栓症、高血圧 | 静脈炎 |
| 泌尿器・生殖器 | | | | 外陰腫痛 |
| その他 | | 体重減少、ALP増加 | 低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 高リパーゼ血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加 |

注：AURA3試験あるいはFLAURA試験以外で認められた事象を頻度不明とした。

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く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、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。[ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膈の上皮非薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。]

(2) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、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。[ラット及びイヌにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器の変化(精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等)が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている。]

(3) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。動物実験(ラット)で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

臨床試験において、80mgを超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。過量投与が認められた場合には、本剤を休業し、必要に応じて対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

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

10. その他の注意

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管(舌を含む)及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。

1. 血中濃度

(1) 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度¹⁾

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者(11例)に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は中央値で約6時間(範囲:2~24時間)であり、終末相における消失半減期は平均で48.6時間(標準偏差:6.5時間)であった。なお、本剤投与時のオシメルチニブの最高血漿中濃度(C_{max})及び投与後0時間から72時間までの血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{(0-72)}$)は20~240mg²⁾の用量範囲で用量に比例して増加した。外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りである。

注)本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

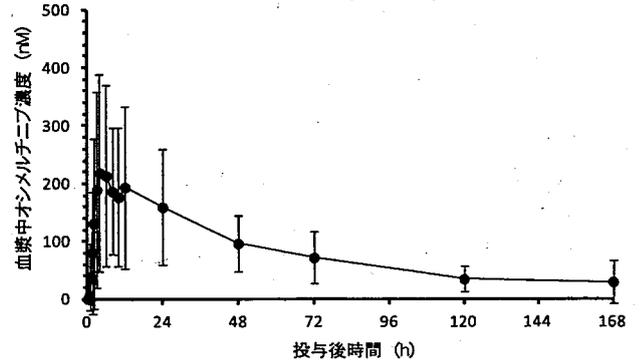


図 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときの血漿中オシメルチニブ濃度推移(算術平均±標準偏差, n=11)

表 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの薬物動態パラメータ(算術平均±標準偏差, n=11)

| C_{max} (nM) | t_{max} (h) ^a | AUC (nM·h) ^b | $t_{1/2}$ (h) ^b |
|----------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 247.2±173.6 | 6 (2.07~23.83) | 12170±7340 | 48.6±6.5 |

C_{max} 最高血漿中濃度

t_{max} 最高血漿中濃度到達時間

AUC 投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積

$t_{1/2}$ 終末相における消失半減期

a 中央値(範囲)

b n=9

(2) 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときの血漿中濃度¹⁾

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第II相部分において、日本人進行非小細胞肺癌患者(32例)に本剤80mgを1日1回反復経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間($t_{ss,max}$)は中央値で約6時間(範囲:2~11時間)であった。日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移並びにオシメルチニブ及びその活性代謝物(AZ5104及びAZ7550)の薬物動態パラメータは以下の通りである。

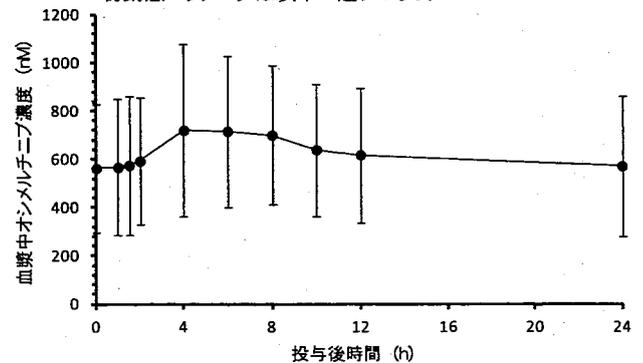


図 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22目における血漿中オシメルチニブ濃度推移(算術平均±標準偏差, n=32)

表 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目におけるオシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550の薬物動態パラメータ(算術平均±標準偏差、n=32)

| | C _{ss,max} (nM) | t _{ss,max} (h) ^a | AUC _{ss} (nM・h) |
|---------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| オシメルチニブ | 782.4±333 | 6(2~11.05) | 14980±6809 |
| AZ5104 | 80.43±46.83 | 6.04(0~23.93) | 1619±972.3 |
| AZ7550 | 60.75±17.09 | 8(0~11.95) | 1260±378.5 |

C_{ss,max} 定常状態における最高血漿中濃度

t_{ss,max} 定常状態における最高血漿中濃度到達時間

AUC_{ss} 定常状態における投与間隔での血漿中濃度時間曲線下面積

a 中央値(範囲)

(3) 絶対バイオアベイラビリティ(外国人における成績)²⁾

健康被験者(10例)に本剤80mgを単回経口投与及び¹⁴Cで標識した本剤100μg^{註)}を単回静脈内投与したとき、オシメルチニブの絶対バイオアベイラビリティは約70%であった。

注)本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

(4) 食事の影響(外国人における成績)³⁾

進行非小細胞肺癌患者(34例)に本剤80mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に食事による影響は認められなかった。

2. 分布

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者(11例)に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの定常状態におけるみかけの分布容積は約1200Lであり、全身の組織に広く分布することが示唆された¹⁾。In vitro試験において、オシメルチニブの血漿蛋白結合率は約95%であった⁴⁾。

3. 代謝

In vitro試験において、オシメルチニブの代謝には主にCYP3A4及びCYP3A5が関与することが示唆された⁵⁾。

血漿中に2種の活性代謝物(AZ5104及びAZ7550:ともにN-脱メチル体。ただし、代謝部位が異なる)が認められたが、これら代謝物の曝露量はオシメルチニブの約10%であった¹⁾。ヒトの尿及び糞便には12種以上の成分が検出されたが、そのうちの5種の成分が投与量の1%以上の割合で存在しており、オシメルチニブ(1.9%)、AZ5104(6.6%)及びAZ7550(2.7%)が含まれていた⁶⁾。

4. 排泄(外国人における成績)⁶⁾

健康被験者に¹⁴Cで標識した本剤20mg^{註)}を単回経口投与したとき、84日間までに放射能(投与量の67.8%)は主に糞便中に未変化体又は代謝物として排泄され、尿中排泄率は約14.2%であった。尿中に排泄された未変化体は投与量の2%未満であった。

注)本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

5. 特殊集団における薬物動態(外国人における成績)⁷⁾

肝機能が正常な進行非小細胞肺癌患者(10例)、軽度(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する進行非小細胞肺癌患者(それぞれ7例及び5例)に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC_{max}及びAUCは軽度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ51%(90%信頼区間:37%~72%)及び63%(90%信頼区間:47%~85%)、中等度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ61%(90%信頼区間:42%~89%)及び68%(90%信頼区間:50%~94%)であり、肝機能正常者に比べ軽度及び中等度肝機能障害者においてオシメルチニブの曝露量が高値を示すことはなかった。

6. 薬物相互作用

(1) オメプラゾールとの相互作用(外国人における成績)⁸⁾

健康被験者(57例)にオメプラゾールを5日間投与し、胃内pHを上昇させた条件にて、5日目に本剤80mgを併用投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に臨床問題となる影響は認められなかった。

(2) CYP1A2及びCYP3A4の誘導並びにP-糖蛋白質(P-gp)及びBCRPの関与(in vitro試験成績)

In vitro試験成績から、オシメルチニブはCYP1A2及びCYP3A4を誘導すること、並びにオシメルチニブがP-gp及びBCRPの基質であることが示された⁹⁾、¹⁰⁾。

(3) CYP3A阻害剤との相互作用(外国人における成績)¹¹⁾

進行非小細胞肺癌患者(36例)に本剤80mgを強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール(200mgを1日2回)と併用投与したとき、オシメルチニブの曝露量に臨床問題となる影響は認められなかった(C_{max}は20%[90%信頼区間:13%~27%]低下、AUCは24%[90%信頼区間:15%~35%]増加)。

(4) CYP3A誘導剤との相互作用(外国人における成績)¹²⁾

進行非小細胞肺癌患者(41例)に本剤80mg/日を強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシン(600mg/日を21日間投与)と併用投与したとき、オシメルチニブのAUC_{ss}は78%(90%信頼区間:76%~81%)、C_{ss,max}は73%(90%信頼区間:70%~76%)低下した。

(5) CYP3A基質との相互作用(外国人における成績)¹³⁾

進行非小細胞肺癌患者(49例)に本剤80mg/日を反復投与した後、CYP3Aの基質であるシンバスタチン(40mg)を併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量に臨床問題となる影響は認められなかった(AUC及びC_{max}はそれぞれ9%[90%信頼区間:-8%~23%]及び23%[90%信頼区間:6%~37%]低下)。

(6) P-gp基質との相互作用(外国人における成績)¹⁴⁾

進行非小細胞肺癌患者(24例)を対象に本剤80mgをP-gpの基質であるフェキソフェナジン(120mg)と併用して単回投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC_{max}はそれぞれ56%(90%信頼区間:35%~79%)及び76%(90%信頼区間:49%~108%)増加した。また、本剤80mg/日を反復投与した後、フェキソフェナジン(120mg)を併用投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC_{max}はそれぞれ27%(90%信頼区間:11%~46%)及び25%(90%信頼区間:6%~48%)増加した。

(7) BCRP基質との相互作用(外国人における成績)¹⁵⁾

進行非小細胞肺癌患者(44例)を対象に本剤80mg/日を反復投与した後、BCRPの基質であるロスバスタチン(20mg)を併用投与したとき、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}はそれぞれ35%(90%信頼区間:15%~57%)及び72%(90%信頼区間:46%~103%)増加した。

7. 薬物動態とQT間隔との関連性¹⁶⁾

国際共同第II相試験(AURA2試験)において、本剤を80mgの用量で1日1回反復投与された210例の進行非小細胞肺癌患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。単回投与時及び反復投与後の定常状態時にデジタルECGを頻回測定し、血漿中未変化体濃度とQT間隔との関連性を評価した。血漿中未変化体濃度とQTc間隔との関係を解析したところ、本剤の投与に起因するQTc間隔の延長は平均で14ms、その90%信頼区間の上限は16msと予測された。

【臨床成績】

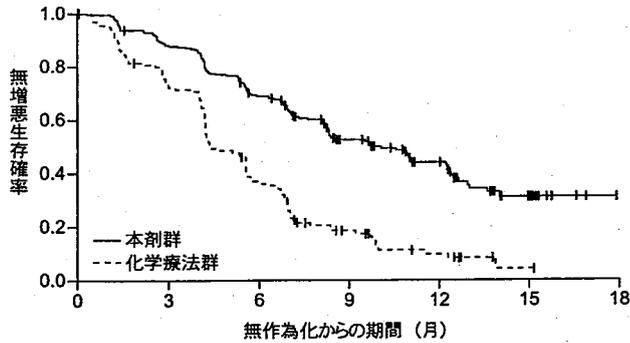
1. 国際共同第III相試験(AURA3試験)¹⁷⁾

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異^{註1)}陽性^{註2)}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者^{註3)}419例(本剤群279例、化学療法群140例)(日本人63例[本剤群41例、化学療法群22例])を対象として、本剤80mgと化学療法(ペムトレキセドナトリウム水和物及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与)の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相非盲検無作為化試験が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で10.1[8.3~12.3]カ月、化学療法群で4.4[4.2~5.6]カ月であった(ハザード比[95%信頼区間]:0.30[0.23~0.41]、p<0.001)(2016年4月15日カットオフデータに基づく集計)。

注1)EGFR遺伝子の活性型変異が腫瘍組織検体で確認され、かつ、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による一次治療後に病勢進行が確認された後に、エクソン20の変異(T790M)が認められた患者が組み入れられた。

注2)コバS-EGFR遺伝子変異検出キットが使用された。当該検査法と同等性が確認されたコバS-EGFR遺伝子変異検出キットv2.0がコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

注3)非小細胞肺癌のうち、扁平上皮癌が除外基準とされた。



Number at risk

| | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|----|----|----|---|
| 本剤群 | 279 | 240 | 162 | 88 | 50 | 13 | 0 |
| 化学療法群 | 140 | 93 | 44 | 17 | 7 | 1 | 0 |

図 AURA3試験における無増悪生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier図

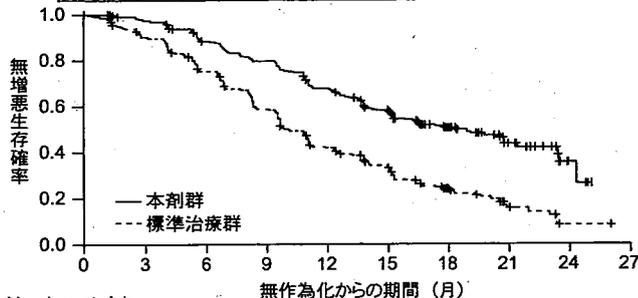
2. 国際共同第III相試験(FLAURA試験)¹⁸⁾

化学療法歴のないEGFR遺伝子の活性型変異^{注1)}陽性^{注2)}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者^{注3)}556例(本剤群279例、標準的な治療群277例)(日本人120例[本剤群65例、標準的な治療群55例])を対象として、本剤80mgと標準的な治療(ゲフィチニブ又はエルロチニブ塩酸塩)の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相二重盲検無作為化試験が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で18.9[15.2~21.4]カ月、標準的な治療群で10.2[9.6~11.1]カ月であった(ハザード比[95%信頼区間]:0.46[0.37~0.57]、 $p < 0.0001$) (2017年6月12日カットオフデータに基づく集計)。

注1) EGFR遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失(Ex19del)又はエクソン21の変異(L858R)が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

注2) 中央検査機関でのコバセEGFR変異検出キット又は各検査機関により実施された複数種のEGFR遺伝子変異検査(ローカル検査)を用いて検査された。ローカル検査とコバセEGFR変異検出キットの陽性一致率が確認されている。また、コバセEGFR変異検出キットとの同等性が確認されたコバセEGFR変異検出キットv2.0がコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

注3) 非小細胞肺癌のうち、腺癌又は腺癌が優勢の混合性の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。



Number at risk

| | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| 本剤群 | 279 | 262 | 233 | 210 | 178 | 139 | 71 | 26 | 4 | 0 |
| 標準治療群 | 277 | 239 | 197 | 152 | 107 | 78 | 37 | 10 | 2 | 0 |

図 FLAURA試験における無増悪生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線

【薬効薬理】

作用機序:

本剤は、活性型変異(L858R等)を有するEGFRチロシンキナーゼ並びに活性型変異及びT790M変異を有するEGFRチロシンキナーゼに対して阻害作用を示すことにより、EGFR遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている¹⁹⁾。

抗腫瘍効果

In vitro試験:

本剤は、EGFR活性型変異を有する非小細胞肺癌(NSCLC)由来PC9細胞株(Ex19del)、EGFR活性型変異及びT790M変異を有するNSCLC由来H1975(L858R/T790M)及びPC9VanR(Ex19del/T790M)細胞株の増殖を

抑制した²⁰⁾。

In vivo試験:

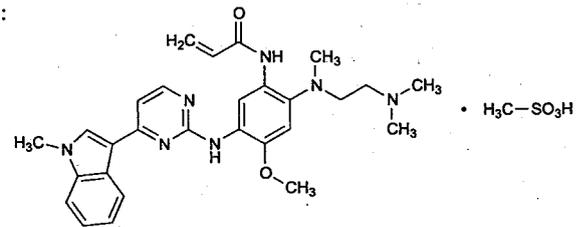
本剤は、EGFR活性型変異を有するNSCLC由来H3255(L858R)及びPC9細胞株、並びにH1975及びPC9VanR細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した²¹⁾。また、EGFR活性型変異及びT790M変異を肺で発現させたトランスジェニックマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した²²⁾。さらに、本剤は、PC9細胞株を脳内²³⁾及び軟膜腔²⁴⁾に移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オシメルチニブメシル酸塩(Osimertinib Mesilate)(JAN)

化学名: N-(2-([2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino)-4-methoxy-5-[[4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl)prop-2-enamide monomethanesulfonate

構造式:



分子式: C₂₈H₃₃N₇O₂·CH₄O₃S

分子量: 595.71

性状: 本品は白色～褐色の粉末である。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

<EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌>

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】

タグリッソ錠40mg: [PTP]28錠(14錠×2)

タグリッソ錠80mg: [PTP]14錠(14錠×1)

【主要文献】

- 1) 社内資料(非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験(AURA試験)及び国際共同第II相試験(AURA2試験)で認められた体内動態, 2015)
- 2) Vishwanathan, K., et al.: Clin Pharmacol Drug Dev., doi: 10.1002/cpdd.467, 2018
- 3) 社内資料(体内動態に及ぼす食事の影響, 2015)
- 4) 社内資料(オシメルチニブのヒト血漿蛋白結合率, 2016)
- 5) 社内資料(代謝に関与する代謝酵素, 2014)
- 6) 社内資料(ヒトに[¹⁴C]-オシメルチニブを投与したマスマランス試験, 2015)
- 7) 社内資料(軽度及び中等度肝機能障害者における体内動態, 2017)
- 8) 社内資料(プロトンポンプ・インヒビターとの相互作用試験, 2015)
- 9) 社内資料(CYP1に対する誘導作用[in vitro試験], 2014)
- 10) 社内資料(P-糖蛋白質及びBreast Cancer Resistance Proteinの関与[in vitro試験], 2013)
- 11) 社内資料(CYP3A阻害剤との相互作用試験, 2015)
- 12) 社内資料(CYP3A誘導剤との相互作用試験, 2015)
- 13) 社内資料(CYP3A基質との相互作用試験, 2015)
- 14) 社内資料(P-gp基質との相互作用試験, 2017)
- 15) 社内資料(BCRP基質との相互作用試験, 2015)
- 16) 社内資料(血漿中濃度とQT間隔との関連性, 2015)
- 17) 社内資料(非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験(AURA3試験), 2016)
- 18) 社内資料(非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験(FLAURA試験), 2017)
- 19) Cross, D.A., et al.: Cancer Discov., 4(9), 1046, 2014
- 20) 社内資料(In vitroにおける細胞増殖抑制作用, 2014)

- 21) 社内資料 (EGFR依存性腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍作用, 2013~2014)
- 22) 社内資料 (EGFRm/T790M変異を有するトランスジェニックモデルにおける抗腫瘍作用, 2012)
- 23) 社内資料 (脳転移異種移植モデルにおける抗腫瘍作用, 2014)
- 24) Nanjo, S., et al.: Oncotarget, 7(4), 3847, 2016

【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。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2016

AstraZeneca 

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|---|
| 1 | 販 売 名 | ポテリジオ点滴静注 20 mg |
| 2 | 一 般 名 | モガムリズマブ (遺伝子組換え) |
| 3 | 申 請 者 名 | 協和発酵キリン株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | 1 バイアル中にモガムリズマブ (遺伝子組換え) を 20 mg 含有する注射剤 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | <p>CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1回量1 mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1回量1 mg/kgを2週間間隔で8回点滴静注する。 なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。</p> <p>再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1回量1 mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。</p> <p>再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、<u>1回量1 mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注する。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回変更又は追加)</p> |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | <p>CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫</p> <p style="text-align: right;">(取消線部削除)</p> |
| 7 | 備 考 | 添付文書 (案) を別紙として添付 |

添付文書案

※※20●●年●●月改訂 (効能・効果追加、他) (第7版)
 ※2017年9月改訂

貯 法: 遮光下、2~8℃に保存
 使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

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

抗悪性腫瘍剤
 ヒト化抗 CCR4^{注2)} モノクローナル抗体

生物由来製品、
 劇薬、
 処方箋医薬品^{注1)}

ポテリジオ®点滴静注 20mg

POTELIGEO® Injection
 モガムリズマブ (遺伝子組換え) 製剤

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 22400AMX00660 |
| 薬価収載 | 2012年5月 |
| 販売開始 | 2012年5月 |
| 効能追加 | 20●●年●●月 |
| 国際誕生 | 2012年3月 |

注1) 注意一医師等の処方箋により使用すること ※※

注2) CCR4: CC chemokine receptor 4 (CCケモカイン受容体4)

【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、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 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) 等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。 (「重大な副作用」の項参照)
 - 重度の皮膚障害が本剤投与中だけでなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
 - 皮膚障害発現早期から適切な処置 (副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等) を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| | | |
|--------------------|------------------|----------|
| 販売名 | ポテリジオ点滴静注 20 mg | |
| 成分・含量 (1バイアル5 mL中) | | |
| 有効成分 | モガムリズマブ (遺伝子組換え) | 20 mg |
| 添加物 | グリシン | 112.5 mg |
| | ポリソルベート 80 | 1 mg |
| | 塩酸 | (適量) |
| | 水酸化ナトリウム | (適量) |
| | クエン酸水和物 | |
| 色・性状 | 無色澄明の注射液 | |
| pH | pH 5.2~5.8 | |
| 浸透圧比 | 約1 (生理食塩液対比) | |

本剤の有効成分モガムリズマブ (遺伝子組換え) は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

※※【効能・効果】

CCR4 陽性の成人 T細胞白血病リンパ腫
 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T細胞リンパ腫
 再発又は難治性の皮膚 T細胞性リンパ腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- ※※ CCR4 陽性の成人 T細胞白血病リンパ腫 (ATL)、再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T細胞リンパ腫 (PTCL) の場合、CCR4 抗原は、フローサイトメトリー (FCM) 又は免疫組織化学染色 (IHC) 法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること (【臨床成績】の項参照)。
- CCR4 陽性の ATL の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ※※ 再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL、再発又は難治性の皮膚 T細胞性リンパ腫 (CTCL) の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

※※【用法・用量】

CCR4 陽性の成人 T細胞白血病リンパ腫
 通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1回量 1mg/kg を1週間間隔で8回点滴静注する。
 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1回量 1mg/kg を2週間間隔で8回点滴静注する。
 なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫
通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、
1回量1 mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。

再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、
1回量1 mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2
週間間隔で点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 化学療法未治療のCCR4陽性のATLの場合
 - (1) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 本剤を含むがん化学療法は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
 - (3) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

※※2. 再発又は難治性のCCR4陽性のATL又はPTCL、再発又は難治性のCTCLの場合

本剤と他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。

3. 本剤投与時にあらわれることがある Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈等）を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。

4. 患者の状態を十分に観察し、Infusion reactionを認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後に Infusion reaction が再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。

5. 注射液の調製方法及び点滴時間

本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL～250mLの日局生理食塩液に添加し、2時間かけて点滴静注する（「適用上の注意」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) 感染症を合併している患者〔好中球減少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）
- (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (3) 重篤な骨髄機能低下のある患者〔好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）
- (4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与は、重度の Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等）に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは初回投与時の投与後8時間以内に多く認められるが、それ以降や2回目投与以降の本剤投

与時にも Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、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、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。

（「重大な副作用」の項参照）

- (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度の Infusion reaction 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。
- (3) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------|--------------------------------------|--|
| 不活化ワクチン | ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。 | ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。 |
| 生ワクチン又は弱毒生ワクチン | 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。 | |

※※4. 副作用

<単独投与>

国内の臨床試験（第I相臨床試験1試験、第II相臨床試験2試験）の安全性評価対象80例中、79例（98.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10.0%以上）は、リンパ球減少71例（88.8%）、Infusion reaction 47例（58.8%）、発熱45例（56.3%）、白血球減少45例（56.3%）、好中球減少38例（47.5%）、血小板減少37例（46.3%）、悪寒26例（32.5%）、ALT（GPT）上昇25例（31.3%）、AST（GOT）上昇21例（26.3%）、Al-P上昇19例（23.8%）、発疹19例（23.8%）、LDH上昇14例（17.5%）、頻脈13例（16.3%）、悪心11例（13.8%）、血中アルブミン減少10例（12.5%）、ヘモグロビン減少10例（12.5%）、血圧上昇9例（11.3%）、血中リン減少9例（11.3%）、低酸素血症9例（11.3%）、そう痒症9例（11.3%）、鼻咽頭炎8例（10.0%）、低アルブミン血症8例（10.0%）であった。

〔CCR4陽性PTCL、CCR4陽性CTCL効能追加承認時〕
国際共同臨床試験（第III相臨床試験1試験）^{注3)}の安全性評価対象184例中、156例（84.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10.0%以上）は、Infusion reaction 61例（33.2%）、薬疹42例（22.8%）、疲労34例（18.5%）、下痢19例（10.3%）であった。

〔CTCL効能追加承認時〕

注 3) 国際共同臨床試験ではリンパ球数減少は有害事象として収集していない。

<併用投与> (VCAP/AMP/VECP 療法) 注 4)

国内の臨床試験 (第 II 相臨床試験 1 試験) の安全性評価対象 29 例中、全例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用 (30.0%以上) は、好中球数減少 29 例 (100%)、血小板減少 29 例 (100%)、白血球減少 29 例 (100%)、貧血 28 例 (96.6%)、リンパ球減少 28 例 (96.6%)、発熱性好中球減少症 26 例 (89.7%)、発熱 24 例 (82.8%)、脱毛症 23 例 (79.3%)、食欲減退 21 例 (72.4%)、体重減少 19 例 (65.5%)、悪心 18 例 (62.1%)、便秘 18 例 (62.1%)、口内炎 16 例 (55.2%)、嘔吐 13 例 (44.8%)、倦怠感 13 例 (44.8%)、頭痛 12 例 (41.4%)、丘疹性皮疹 12 例 (41.4%)、ALT (GPT) 上昇 11 例 (37.9%)、高血糖 11 例 (37.9%)、味覚異常 11 例 (37.9%)、下痢 10 例 (34.5%)、血中アルブミン減少 10 例 (34.5%) であった。

[化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL に関する効能追加承認時]

注 4) VCAP (ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシゾリン塩酸塩、プレドニゾン)、AMP (ドキシゾリン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾン) 及び VECP (ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾン) の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾンの髄腔内投与を含む療法

(1) 重大な副作用注 5)

- 1) **Infusion reaction (40.9% : 単, 44.8% : 併)** : 発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等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、重度の Infusion reaction を認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置 (酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等) を行うこと。
- 2) **重度の皮膚障害** : 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明 : 単・併)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.4% : 単)、**薬疹 (3.0% : 単)**、**発疹 (1.9% : 単, 3.4% : 併)**、**丘疹性皮疹 (0.4% : 単, 20.7% : 併)**、**紅斑性皮疹 (0.4% : 単, 6.9% : 併)** 等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置 (副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等) を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **感染症 (23.9% : 単, 58.6% : 併)** : 細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎 (頻度不明 : 単・併)**、**肝炎 (0.4% : 単)** : B 型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ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は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **腫瘍崩壊症候群 (1.1% : 単, 20.7% : 併)** : 本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状

態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

- 6) **重度の血液毒性** : **リンパ球減少注 6) (71.3% : 単, 96.6% : 併)**、**白血球減少 (5.7% : 単, 100% : 併)**、**好中球減少 (5.7% : 単, 100% : 併)**、**血小板減少 (2.3% : 単, 89.7% : 併)**、**発熱性好中球減少症 (0.8% : 単, 89.7% : 併)**、**貧血 (1.1% : 単, 96.6% : 併)** 及び **ヘモグロビン減少 (0.4% : 単)** があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) **肝機能障害** : **ALT (GPT) 上昇 (12.9% : 単, 37.9% : 併)**、**AST (GOT) 上昇 (10.6% : 単, 27.6% : 併)**、**ALP 上昇 (9.1% : 単, 17.2% : 併)**、**LDH 上昇 (5.3% : 単, 24.1% : 併)**、**高ビリルビン血症 (2.7% : 単, 13.8% : 併)**、**γ-GTP 上昇 (1.9% : 単, 6.9% : 併)** 及び **肝機能異常 (0.8% : 単, 13.8% : 併)** 等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) **間質性肺疾患** : **間質性肺炎 (0.4% : 単, 10.3% : 併)**、**肺臓炎 (0.4% : 単, 3.4% : 併)** 等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、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本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 9) **高血糖 (2.3% : 単, 37.9% : 併)** : 高血糖があらわれることがあるので観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注 5) () 内は単 : 本剤の単独投与時 (国内臨床試験及び国際共同臨床試験の集計結果)、併 : 本剤の併用投与 (VCAP/AMP/VECP 療法) 時の発現頻度を表す。

注 6) 国際共同臨床試験ではリンパ球数減少は有害事象として収集していないため、リンパ球減少の発現頻度は国内臨床試験に基づく。

(2) その他の副作用

<単独投与>注 7)

| | 10%以上 | 5~10%未満 | 5%未満 |
|--------|-------|---------|---|
| 精神・神経系 | | 頭痛 | 味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、末梢性ニューロパチー、不眠症 |
| 眼 | | | 霧視 |
| 血液 | | | 好酸球増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少 |
| 循環器 | | 血圧上昇、頻脈 | 血圧低下、ほてり、潮紅、左室機能不全、心拍数増加、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、急性心筋梗塞 |
| 呼吸器 | | | 低酸素血症、咳嗽、口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉、胸水、喘鳴 |
| 消化器 | 悪心 | 下痢 | 便秘、嘔吐、口内炎、口内乾燥、腹痛、腹部不快感 |
| 泌尿器 | | | 蛋白尿、クレアチニン上昇、尿中血陽性、急性腎障害、血中尿素増加、尿 |

| | | | |
|-------|--------------------------------------|----------|---|
| 皮膚 | | | 中ウロビリノーゲン増加 そう痒症、脱毛症、多汗症 |
| 筋・骨格系 | | | 筋骨格痛、関節痛、筋痙縮、背部痛、四肢痛、筋力低下、頸部痛 |
| 代謝 | 電解質異常 (ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、マグネシウム) | 低アルブミン血症 | 高尿酸血症、低リン酸血症、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性 |
| その他 | 発熱、疲労、悪寒 | | 食欲減退、浮腫、倦怠感、体重増加、無力症、めまい、体重減少、CRP上昇、低体温、サイトカイン放出症候群 |

注 7) 発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験の集計結果に基づく。

<併用投与> (VCAP/AMP/VECP療法) 注8)

| | 40%以上 | 20~40%未満 | 20%未満 |
|--------|--|-----------------|--|
| 精神・神経系 | 頭痛 | 味覚異常、末梢性ニューロパチー | 振戦、不眠症、感覚鈍麻 |
| 血液 | | | 赤血球減少、ヘマトクリット減少 |
| 循環器 | | | 血圧上昇、血管炎、血管障害、心電図QT延長、駆出率減少、血圧低下、心拍数増加、ほてり |
| 呼吸器 | | 口腔咽頭痛 | 咳嗽、鼻出血、酸素飽和度低下、口腔咽頭不快感 |
| 消化器 | 悪心、便秘、口内炎、嘔吐 | 下痢 | 腹痛、口腔内出血、口唇炎、口内乾燥、痔核、歯肉痛、口腔障害、消化不良、腹部不快感 |
| 泌尿器 | | | クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血中尿素上昇、腎障害 |
| 皮膚 | 脱毛症 | | 紫斑 |
| 筋・骨格系 | | | 四肢痛、背部痛 |
| 代謝 | 電解質異常 (ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム)、低アルブミン血症 | 低リン酸血症 | 総蛋白減少、脱水 |
| その他 | 発熱、食欲減退、体重減少、倦怠感 | 浮腫、悪寒 | CRP 上昇、体重増加、注入部位血管外漏出、めまい、胸痛、疼痛、注射部位反応 |

注 8) 本剤と VCAP/AMP/VECP 療法の併用で認められた副作用 (本剤又は VCAP/AMP/VECP 療法のいずれかとの因果関係が否定されない有害事象) に基づき、発現頻度を表した。

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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。[本剤を用いた動物実験 (サル) において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胎・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。]
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- (1) 調製時
 - 1) バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。
 - 2) 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液 200 mL~250 mL に添加する。
 - 3) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
 - 4) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 5) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
 - 6) 他の薬剤との混注はしないこと。
- (2) 投与経路
必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3) 投与時
 - 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
 - 2) 本剤は、2時間かけて点滴静注すること。

9. その他の注意

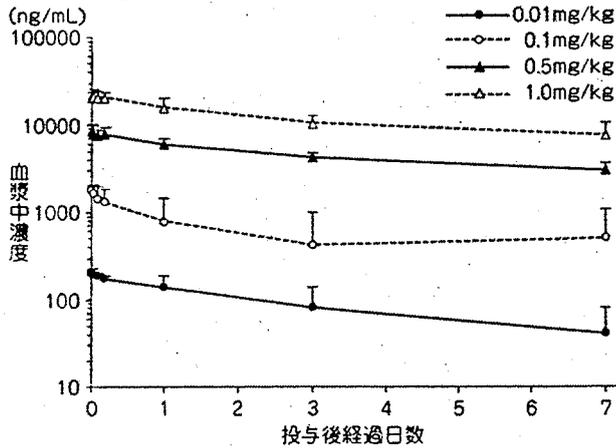
- ※※ (1) 国内外の臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている ¹⁾²⁾。
- ※ (2) 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある ^{3)~6)}。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与²⁾

CCR4 陽性 ATL 日本人患者、CCR4 陽性 PTCL 日本人患者又は CCR4 陽性 CTCL 日本人患者に本剤 0.01~1 mg/kg を単回投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりである。



単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差、各採血時点での被験者数 n=2~6)

単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

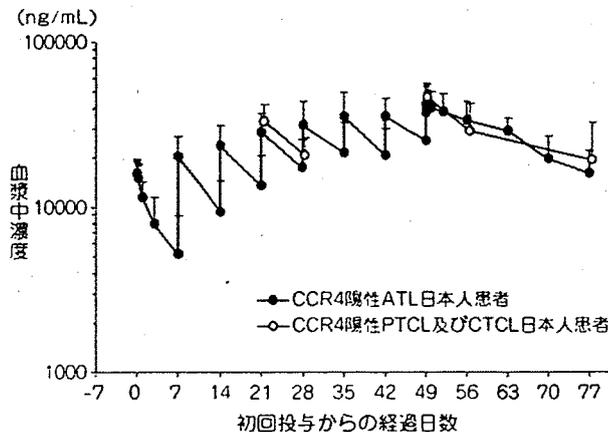
Table with 5 columns: 対象患者, 投与量 (mg/kg), Cmax (ng/mL), Ctrough (ng/mL), AUC0-7 days (µg·h/mL). Rows include CCR4 陽性 ATL 日本人患者 (0.01mg/kg), CCR4 陽性 PTCL 日本人患者 (0.1mg/kg), CCR4 陽性 CTCL 日本人患者 (0.5mg/kg), and CCR4 陽性 CTCL 日本人患者 (1mg/kg).

平均値±標準偏差

*本剤の承認用量は 1 回 1 mg/kg である (【用法・用量】の項参照)。

(2) 反復投与²⁾⁹⁾

CCR4 陽性 ATL 日本人患者、CCR4 陽性 PTCL 日本人患者又は CCR4 陽性 CTCL 日本人患者に本剤 1 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりである。



1 週間間隔で 8 回反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差、各採血時点での被験者数 n=3~27)

1 週間間隔で 8 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

Table with 5 columns: 対象患者, 投与量 (mg/kg), Cmax (ng/mL), Ctrough (ng/mL), AUC0-7 days (µg·h/mL), t1/2 (h). Rows include CCR4 陽性 ATL 日本人患者 (n=5) and CCR4 陽性 PTCL 日本人患者 又は CCR4 陽性 CTCL 日本人患者 (n=9).

平均値±標準偏差

a) n=4

***本剤の CTCL に対する承認用法・用量は、1 回量 1 mg/kg を 1 週間間隔で 5 回点滴静注し、その後は 2 週間間隔で点滴静注する (【用法・用量】の項参照) である。

2. 分布²⁾

CCR4 陽性 ATL 日本人患者、CCR4 陽性 PTCL 日本人患者又は CCR4 陽性 CTCL 日本人患者に本剤 0.01~1 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回反復静脈内投与したときの分布容積は 102.7~115.8 mL/kg であり、おおむね血液容量に相当した。

(参考) 動物実験の結果

分布¹⁰⁾

¹²⁵I 標識したモガムリズマブを雄性カニクイザルに単回静脈内投与したところ、血漿と血液を除く組織への放射能の分布量は最大で投与量の 4.86% であり、血漿中濃度に対する組織中濃度比は最大で 0.26 (脾臓) であった。

【臨床成績】

再発・再燃 ATL を対象とした第 II 相臨床試験²⁾

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子 (LDH 高値、BUN 高値及びアルブミン低値) を有する慢性型の CCR4 陽性* の再発・再燃 ATL 日本人患者 27 例を対象に、本剤 1 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回、点滴静注を行った。有効性解析対象 26 例を対象とした奏効率は 50.0% (95%信頼区間: 29.9~70.1%) であった。26 例の内訳は、急性型 14 例、リンパ腫型 6 例、予後不良因子を有する慢性型 6 例であり、病型別の奏効率は、急性型 42.9% (6/14 例)、リンパ腫型 33.3% (2/6 例)、予後不良因子を有する慢性型 83.3% (5/6 例) であった。

Table with 6 columns: 対象被験者数, 完全寛解, 不確定完全寛解, 部分寛解, 奏効被験者数, 奏効率 (95%信頼区間). Values: 26, 8, 0, 5, 13, 50.0% (29.9~70.1%).

第 II 相臨床試験において、本剤 8 回投与を完遂し奏効に至った後に再燃した 1 例に本剤が再投与され、部分寛解を認めた。また、副作用は、Infusion reaction、リンパ球減少、白血球減少、頻脈、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、発熱及び体重増加であった。なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外した。*CCR4 抗原検査は FCM 又は IHC 法により実施することが規定され、いずれの検査法も用いられた。

化学療法未治療 ATL を対象とした第 II 相臨床試験¹¹⁾

急性型、リンパ腫型又は予後不良因子 (LDH 高値、BUN 高値及びアルブミン低値) を有する慢性型の CCR4 陽性* の化学療法未治療 ATL 日本人患者 54 例を対象に、化学療法 (VCAP、AMP、VECP 療法) と化学療法+本剤を比較する第 II 相臨床試験を実施した。化学療法は、VCAP 療法 (ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン: Day 1)、AMP 療法 (ドキシソルピシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾン: Day 8) 及び VECF 療法 (ビンデシチン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾン: Day 15) の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾンの髄腔内投与 (2、4 コース: Day-2~1) を 4 週 (Day 28) 1 コースとして合計 4 コース行った。化学療法+本剤は、化学療法に加え本剤 1mg/kg を VCAP 療法投与開始日 (1 コー

ス目は VCAP 投与日の翌日 (4 日後まで可) に投与し、2 コース目以降は VCAP 投与日の前日 (3 日前まで可) に投与) 及び VECF 療法投与開始日 (VECF 投与日の前日 (3 日前まで可) に投与) を基準として 2 週間間隔で 8 回、点滴静注を行った。有効性解析対象 53 例を対象とした完全寛解率は、化学療法+本剤が 51.7% (15/29 例) (95%信頼区間: 32.5~70.6%)、化学療法が 33.3% (8/24 例) (95%信頼区間: 15.6~55.3%) であった。病型別での完全寛解率は、化学療法+本剤及び化学療法の順に、急性型が 55.0% (11/20 例) 及び 29.4% (5/17 例)、リンパ腫型が 50.0% (3/6 例) 及び 42.9% (3/7 例)、予後不良因子を有する慢性型が 33.3% (1/3 例) 及び該当被験者なしであった。

| 投与群 | 対象被験者数 | 完全寛解 | 不確定完全寛解 | 完全寛解被験者数** | 完全寛解率 (95%信頼区間) |
|---------|--------|------|---------|------------|--------------------|
| 化学療法+本剤 | 29 | 9 | 6 | 15 | 51.7% (32.5~70.6%) |
| 化学療法 | 24 | 5 | 3 | 8 | 33.3% (15.6~55.3%) |

* CCR4 抗原検査は FCM 又は IHC 法により実施することが規定され、いずれの検査法も用いられた。

** 完全寛解被験者数: 完全寛解+不確定完全寛解

再発・再燃 PTCL 及び CTCL を対象とした第 II 相臨床試験^{9,12} 前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く CCR4 陽性*の再発・再燃 PTCL 日本人患者 29 例及び CTCL 日本人患者 8 例 (合計 37 例) を対象に、本剤 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回、点滴静注を行った。有効性解析対象 37 例を対象とした奏効率は 35.1% (95%信頼区間: 20.2~52.5%) であった。

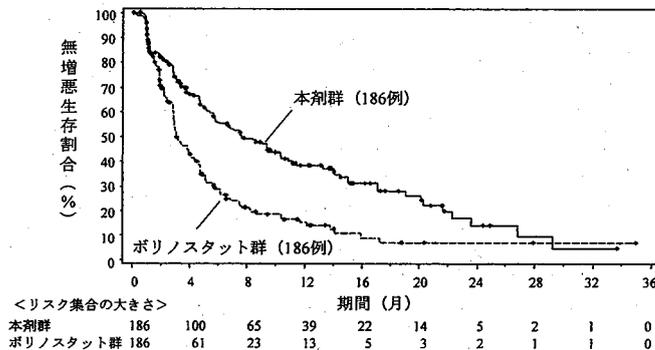
| 対象被験者数 | 完全寛解 | 不確定完全寛解 | 部分寛解 | 奏効被験者数 | 奏効率(95%信頼区間) |
|--------------------------------|------|---------|------|--------|--------------------|
| 合計: 37 | 4 | 1 | 8 | 13 | 35.1% (20.2~52.5%) |
| PTCL: 29 | 4 | 1 | 5 | 10 | 34.5% (17.9~54.3%) |
| 末梢性 T 細胞リンパ腫-非特定型: 16 | 1 | 0 | 2 | 3 | 18.8% |
| 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫: 12 | 3 | 0 | 3 | 6 | 50.0% |
| 未分化大細胞型リンパ腫、未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性: 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 100.0% |
| CTCL: 8 | 0 | 0 | 3 | 3 | 37.5% (8.5~75.5%) |
| 菌状息肉腫: 7 | 0 | 0 | 2 | 2 | 28.6% |
| 皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症: 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 100.0% |

第 II 相臨床試験において、本剤 8 回投与を完遂し奏効に至った後に再発又は再燃した 6 例に本剤が再投与された。6 例のうち 3 例 (PTCL2 例及び CTCL1 例) は再投与を含め治験を完了し、うち 2 例に部分寛解を認めた。また、副作用は、リンパ球減少及び丘疹性皮膚疹 (各 2 例)、AL-P 上昇、そう痒症、電解質異常 (カリウム)、多汗症、白血球減少、好中球減少、紅斑性皮膚疹及び血小板減少 (各 1 例) であった。なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外したが、化学療法後の自家造血幹細胞移植療法実施例は対象とし、該当症例は 2 例 (いずれも PTCL) であった。

* CCR4 抗原検査は原則として IHC 法により実施し、セザリ-症候群で末梢血に異常リンパ球が多い場合は FCM 法による検査も可能としていた。本試験ではセザリ-症候群の患者は登録されなかったため、FCM 法による検査の経験はない。

※※再発・難治性 CTCL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験¹³ 前治療として全身療法を 1 レジメン以上受けた菌状息肉腫患者及びセザリ-症候群患者 372 例 (うち日本人患者 15 例) を対象に、本剤

とボリノスタットを比較する国際共同第 III 相臨床試験を実施した。本剤は 4 週 (Day 28) を 1 コースとして、1 コース目は 1mg/kg を Day 1、8、15、22、2 コース目以降は Day 1、15 に静脈内投与した。ボリノスタットは 400mg を 1 日 1 回経口投与した。投与期間は、疾患進行、薬剤不耐性若しくは忍容できない有害事象が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまでとした。Intention-to-treat 解析対象 372 例 (本剤群: 186 例、ボリノスタット群: 186 例) における治験責任医師判定による無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目とした。Kaplan-Meier 法で推定される PFS 中央値は、本剤群が 7.70 ヶ月 (95%信頼区間: 5.67~10.33 ヶ月)、ボリノスタット群が 3.10 ヶ月 (95%信頼区間: 2.87~4.07 ヶ月)、ハザード比は 0.53 (95%信頼区間: 0.41~0.69)、 $P < 0.0001$ (層別ログランク検定) であり、本剤はボリノスタットと比較して PFS を有意に延長した。



【薬効薬理】

1. 作用機序^{14,15}

モガムリズマブは、主に抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を介して、CCR4 陽性細胞を傷害すると考えられる。

2. 抗腫瘍作用

(1) *in vitro* 試験^{14,15}

1) モガムリズマブは、CCR4 陽性のヒト ATL 由来細胞株 (TL-Om1、ATN-1 及び ATL102) 及び CTCL 由来細胞株 (HH 及び Hut78) (ターゲット細胞) に対して、ヒト末梢血単核細胞 (エフェクター細胞) 存在下で ADCC 活性を示した。

2) モガムリズマブは、ATL 患者由来の CD3 陽性細胞* (ターゲット細胞) に対して、同一患者由来の CD3 陰性細胞 (autologous なエフェクター細胞) 存在下で ADCC 活性を示した。更に、モガムリズマブは、PTCL-NOS 患者由来の CD3 陽性* (ターゲット細胞) に対して、健康成人由来の CD3 陰性細胞 (allogeneic なエフェクター細胞) 存在下で ADCC 活性を示した。
* CCR4 陽性細胞を含む。

(2) *in vivo* 試験¹⁶

モガムリズマブは、CCR4 陽性のヒト ATL 由来細胞株 (TL-Om1) 及び CTCL 由来細胞株 (HH) を皮下移植した重症複合免疫不全マウスモデルにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : モガムリズマブ (遺伝子組換え)
Mogamulizumab (Genetical Recombination)
分子量 : 約 149,000

本質 : ヒト CC ケモカイン受容体 4 に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 449 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子及び 219 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子で構成される糖タンパク質である。

【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。

○再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
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】

ポテリジオ点滴静注 20 mg : 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

<文献請求 No.>

- ※※ 1) 社内資料：海外第 I 相臨床試験
- ※※ 2) Sato T., et al.: N Engl J Med., 378, 529 (2018) 028-951
- ※ 3) Fuji S., et al.: J Clin Oncol., 34, 3426 (2016) 027-759
- ※ 4) Inoue Y., et al.: Bone Marrow Transplant., 51, 725 (2016) 027-083
- ※ 5) Sugio T., et al.: Biol Blood Marrow Transplant., 22, 1608 (2016) 027-590
- ※ 6) Iyama S., et al.: Clin Lymphoma Myeloma Leuk., 17, 23 (2017) 027-904
- 7) 社内資料：国内第 I 相臨床試験の薬物動態
- 8) Ishida T., et al.: J Clin Oncol., 30, 837 (2012) 020-773
- 9) 社内資料：CCR4 陽性の再発・再燃 PTCL・CTCL 国内第 II 相臨床試験
- 10) 社内資料：薬物動態試験（分布：カニクイザル組織分布試験）
- 11) 社内資料：CCR4 陽性の化学療法未治療 ATL 国内第 II 相臨床試験
- 12) Ogura M., et al.: J Clin Oncol., 32, 1157 (2014) 024-676
- ※※ 13) 社内資料：再発・難治性 CTCL 国際共同第 III 相臨床試験
- 14) 社内資料：薬理試験（抗体依存性細胞傷害（ADCC）試験）
- 15) Ishii T., et al.: Clin Cancer Res., 16, 1520 (2010) 020-660
- 16) 社内資料：薬理試験（抗腫瘍効果試験）

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

製造販売元
協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-6-1



(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|---|
| 1 | 販 売 名 | ①バリキサ錠 450 mg ②バリキサドライシロップ 5000 mg |
| 2 | 一 般 名 | バルガンシクロビル塩酸塩 |
| 3 | 申 請 者 名 | 田辺三菱製薬株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | ①1錠中にバルガンシクロビル塩酸塩 496.3 mg を含有するフィルムコーティング錠 ②1瓶 (12.0 g) 中にバルガンシクロビル塩酸塩 5.51 g を含有するドライシロップ剤 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | サイトメガロウイルス感染症の場合 <初期治療> 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg を1日2回、食後に経口投与する。 <維持治療> 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg を1日1回、食後に経口投与する。 臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制の場合 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900 mg を1日1回、食後に経口投与する。 <u>通常、小児にはバルガンシクロビルとして次式により算出した投与量を1日1回、食後に経口投与する。ただし、1日用量として900 mgを超えないこと。推定糸球体ろ過量が150より高値の場合は150を用いること。</u> $\text{投与量 (mg)} = 7 \times \text{体表面積 (m}^2\text{)} \times \text{推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m}^2\text{)}$ (下線部追加) |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 下記におけるサイトメガロウイルス感染症 ・後天性免疫不全症候群 ・臓器移植（造血幹細胞移植も含む） ・悪性腫瘍 臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制 (変更なし) |
| 7 | 備 考 | ・添付文書（案）を別紙として添付 ・本剤は抗サイトメガロウイルス化学療法剤を有効成分として含有する製剤である。 |

添付文書（案）

201●年●月改訂（第●版）

日本標準商品分類番号
87625

貯 法：室温保存
使用期限：外箱、容器に使用期限を表示
規制区分：毒薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

バリキサ錠450mg
バリキサ ドライシロップ 5000mg
VALIXA® Tablets 450mg Dry syrup 5000mg

（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

| | 錠 | ドライシロップ |
|-------|---------------|---------|
| 承認番号 | 21600AMY00142 | |
| 薬価収載 | 2004年11月 | 201●年●月 |
| 販売開始 | 2004年11月 | 201●年●月 |
| 効能追加 | 2016年8月 | |
| 用法追加 | 201●年●月 | |
| 国際誕生 | 2001年3月 | |
| 再審査結果 | 2016年6月 | |

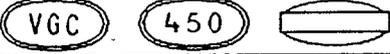
【警告】

- 1) 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血及び骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。
- 2) 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、一時的又は不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと及び妊孕性低下が報告されていること、また、ヒトにおいて精子形成機能障害を起こすおそれがあることを患者に説明し慎重に投与すること〔「重要な基本的注意」の項8）参照〕。
- 3) 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、催奇形性、遺伝毒性及び発がん性のあることが報告されているので、本剤も同様の作用があると考えられることを患者に説明し慎重に投与すること〔「重要な基本的注意」の項8）参照〕。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 1) 好中球数 500/mm³ 未満又は血小板数 25,000/mm³ 未満等、著しい骨髄抑制が認められる患者〔本剤の投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。〕
- 2) バルガンシクロビル、ガンシクロビル又は本剤の成分、バルガンシクロビル、ガンシクロビルと化学構造が類似する化合物（アシクロビル、バラシクロビル等）に対する過敏症の既往歴のある患者
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、催奇形性が認められている。〕

【組成・性状】

| | |
|----------------|---|
| 販売名 | バリキサ錠 450mg |
| 成分・含量 (1錠中) | バルガンシクロビル塩酸塩 496.3mg (バルガンシクロビルとして 450mg) |
| 添加物 | クロスポビドン、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸、セルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリソルベート 80、マクロゴール 400 |
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 色調 | 淡赤色 |
| 外形 |  |
| サイズ (mm) | 長径：17.0 短径：8.0 厚さ：7.0 |
| 重さ (g) | 0.62 |
| 識別コード | VGC450 |

| | | |
|---------------------------------------|--|---------------------|
| 販売名 | バリキサドライシロップ 5000mg | |
| 成分・含量 (1瓶、12.0g中) | バルガンシクロビル塩酸塩 5.51g (バルガンシクロビルとして 5.00g) | |
| 添加物 | D-マンニトール、フマル酸、ポビドン、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、マルトデキストリン、プロピレングリコール、アラビアゴム末、香料 | |
| 性状 | 白色～微黄色の粉末 | |
| 1瓶 (12.0g) に精製水 91mL を加えて調製した溶液は次のとおり | | |
| 溶液 | 性状 | 無色～黄赤色の澄明な液 |
| | 濃度 | バルガンシクロビル 50.0mg/mL |
| | 液量 (1瓶中) | 100mL |

【効能・効果】

下記におけるサイトメガロウイルス感染症

- ・後天性免疫不全症候群
- ・臓器移植（造血幹細胞移植も含む）
- ・悪性腫瘍

臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1) サイトメガロウイルス感染症の場合、本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- 2) 臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制の場合、本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、発症リスクの高い患者（サイトメガロウイルス抗体ドナー陽性かつレシビエント陰性等）において治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

【用法・用量】

サイトメガロウイルス感染症の場合

<初期治療>

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900mg を1日2回、食後に経口投与する。

<維持治療>

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900mg を1日1回、食後に経口投与する。

臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制の場合

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900mg を1日1回、食後に経口投与する。

通常、小児にはバルガンシクロビルとして次式により算出した投与量を1日1回、食後に経口投与する。ただし、1日用量として900mgを超えないこと。推定糸球体ろ過量が150より高値の場合は150を用いること。

投与量 (mg)

$$= 7 \times \text{体表面積 (m}^2\text{)} \times \text{推定糸球体ろ過量 (mL/min/1.73m}^2\text{)}$$

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1) 全効能共通

- (1) 過量投与にならないよう定められた投与量を投与すること（「過量投与」の項参照）。
- (2) 本剤投与中、好中球減少(500/mm³未満)、血小板減少(25,000/mm³未満)又はヘモグロビン減少(8g/dL未満)等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄機能が回復するまで休薬すること。これより軽度の好中球減少(500～1,000/mm³)及び血小板減少(25,000～50,000/mm³)の場合は減量すること。
- (3) 本剤は食後に投与すること。外国において、本剤を食後に投与した場合、ガンシクロピルの平均AUC_{0-24h}が約30%、平均C_{max}が約14%上昇したとの報告がある。
- (4) 腎障害のある患者、腎機能の低下している患者では、消失半減期が延長されるので、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスに注意し、本剤の投与量を調整すること。参考までに成人における外国での標準的な本剤の減量の目安を下表に示す。

| クレアチニン クリアランス (mL/min) | パリキサ錠 450mg の用法・用量 | |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | 初期治療 | 維持治療、発症抑制 |
| ≥60 | 1回 900mg を 1日 2回 | 1回 900mg を 1日 1回 |
| 40～59 | 1回 450mg を 1日 2回 | 1回 450mg を 1日 1回 |
| 25～39 | 1回 450mg を 1日 1回 | 1回 450mg を 1日おき (2日に1回) |
| 10～24 | 1回 450mg を 1日おき (2日に1回) | 1回 450mg を 週 2回 |

| クレアチニン クリアランス (mL/min) | パリキサドライシロップ 5000mg の用法・用量 | |
|------------------------------|---------------------------|------------------------|
| | 初期治療 | 維持治療、発症抑制 |
| ≥60 | 1回 900mg を 1日 2回 | 1回 900mg を 1日 1回 |
| 40～59 | 1回 450mg を 1日 2回 | 1回 450mg を 1日 1回 |
| 25～39 | 1回 450mg を 1日 1回 | 1回 225mg を 1日 1回 |
| 10～24 | 1回 225mg を 1日 1回 | 1回 125mg を 1日 1回 |
| <10 | 1回 200mg を 週 3回透 析後 | 1回 100mg を 週 3回透 析後 |

推定クレアチニンクリアランスは血清クレアチニン値を用い以下の式で算出すること。

$$\text{男性の場合} = \frac{(140 - \text{年齢 [年]}) \times (\text{体重 [kg]})}{(72) \times (\text{血清クレアチニン値 [mg/dL]})}$$

$$\text{女性の場合} = 0.85 \times \text{男性の値}$$

2) サイトメガロウイルス感染症の場合

- (1) 初期治療について、21日間を超える本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないので、21日間を超える投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに限ること。
 - (2) サイトメガロウイルス血症の陰性化を確認した場合には、初期治療を終了すること。
 - (3) サイトメガロウイルス網膜炎の投与期間については、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。
 - (4) 維持治療は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ行い、不必要な長期投与は避けること。
 - (5) 維持治療中に症状が悪化した場合は、初期治療に戻る等考慮すること。
- 3) サイトメガロウイルス感染症の発症抑制の場合
- (1) 臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制の場合、移植後早期より投与を開始し、腎移植患者では200日まで、腎臓以外の臓器移植患者では100日までの投与を目安とすること¹⁾。
 - (2) 小児に投与する場合、副作用の発現状況等を考慮し、必要に応じて投与量を調節すること²⁾。

満)のある患者〔本剤の投与により重篤な血小板減少が認められている。〕

- 3) 腎障害のある患者〔ガンシクロピルの血中半減期の延長とクリアランスの低下の報告がある。〕
- 4) 肝障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕
- 5) 精神病、思考異常の既往歴のある患者、薬剤による精神病反応又は神経毒性を呈したことがある患者〔精神神経系障害を悪化させるおそれがある。〕
- 6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 7) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与による重篤な副作用が報告されていること及び本剤がサイトメガロウイルス感染症を完治させる薬剤でないことを念頭におき、本剤の使用にあたっては患者の精神面も含めて治療の要否を慎重に考えること。また、重大な副作用が発現するおそれのあること及びその内容を患者によく説明し同意を得た後投与すること。
- 2) 後天性免疫不全症候群患者においては、ヘモグロビン濃度 8g/dL 未満の患者における本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を行うこと。
- 3) 本剤は、吸収後、速やかに活性代謝物のガンシクロピルに変換される。本剤を投与する場合には、ガンシクロピル点滴静注製剤よりもAUCが高くなることのあるので、ガンシクロピル点滴静注製剤から本剤に変更する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。
- 4) 本剤の投与中は、血球数、血小板数等の血液学的検査を行うこと。投与中に重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少を伴う場合には、造血促進因子を投与するか又は本剤の投与を中止すること。
- 5) 本剤の活性代謝物であるガンシクロピルの投与により腎不全が発現することが報告されているので、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスを慎重に観察すること。
- 6) 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロピルの投与により痙攣、鎮静、めまい、運動失調、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に從事させないこと。
- 7) 消化管障害等が合併した患者に本剤を投与する際には、吸収が低下するおそれがあるため、本剤の使用の適否については十分検討すること。
- 8) 本剤の活性代謝物であるガンシクロピルを用いた動物実験において、催奇形性及び遺伝毒性があることが報告されているので、妊娠の可能性のある女性は投与期間中、男性は投与期間中及び投与後90日間は有効な避妊を行わせること。

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 |
|-------|---|---------------------------|
| ジドブジン | 本剤の活性代謝物のガンシクロピルとの併用により、ジドブジンのAUCが17%増加したとの報告がある。また、併用により有意ではないがガンシクロピルの血漿中濃度の低下傾向がみられたとの報告がある。ガンシクロピル及びジドブジンはいずれも好中球減少、貧血の原因となる可能性があるため、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量すること。 | 相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させる。 |

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者〔本剤の投与により重篤な好中球減少が認められている。〕
- 2) 免疫抑制剤投与中の患者又は血小板減少(100,000/mm³未

| | | |
|---|---|-----------------------------------|
| ジダノシン | 本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジダノシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある（ガンシクロビル 3g/日、6g/日の経口投与で、ジダノシンの AUC が 84%、124%増加、5mg/kg/日、10mg/kg/日の静脈内投与で AUC が 38%、67%増加）。併用により、本剤の活性代謝物のガンシクロビルの血漿中濃度が臨床的に有意に増加したとの報告はないが、併用する場合はジダノシンの毒性を注意深く観察すること。 | 生物学的利用率の増加もしくは代謝の遅延が考えられる。 |
| イミペネム・シラスチンナトリウム | 本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、痙攣が報告されている。 | 作用機序不明 |
| 骨髄抑制作用のある薬剤及び腎機能障害作用のある薬剤（ジアフェニルスルホン、ピクリスチン硫酸塩、ピンプラスチン硫酸塩、ドキシソルピシン塩酸塩、ヒドロキソカルバミド、フルシトシン、アムホテリシン B、ペンタミジンイセチオン酸塩、核酸誘導体等） | 本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、毒性が増強するおそれがある。 | 相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。 |
| ザルシタピン | 本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビルの AUC が 13%増加したが、他の薬物動態パラメータに変化はみられなかったとの報告がある。また、併用により、ザルシタピンの血漿中消失速度が僅かに減少したものの、臨床的に重要な変化でないと考えられる。 | 作用機序不明 |
| スルフアマトキサゾール・トリメトプリム | 本剤の活性代謝物のガンシクロビルとトリメトプリムの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが 16%低下し、血漿中消失半減期が 15%延長したとの報告がある。しかし、ガンシクロビルの AUC 及び C _{max} に影響はなく臨床的に有意な変化とは考えられなかった。また、トリメトプリムの C _{min} が 12%上昇したとの報告がある。 | 作用機序不明 |
| シクロスポリン | 本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、シクロスポリンの薬物動態に影響を与えたとの報告はないが、血清クレアチニン濃度が上昇するとの報告がある。 | 作用機序不明 |
| プロベネシド | 本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが 20%低下し、その結果、曝露量が 40%上昇したとの報告がある。 | 腎尿細管での分泌が競合する。 |

| | | |
|---------------|---|----------------|
| ミコフェノール酸モフェチル | 本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビル及びミコフェノール酸モフェチルの代謝物であるグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が上昇するおそれがあるが、ミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物の薬物動態に実質的な変化はないと考えられる。腎機能障害患者に、ミコフェノール酸モフェチルと本剤（腎機能障害患者への推奨量）を併用する場合は、患者の症状に注意し慎重に投与すること。 | 腎尿細管での分泌が競合する。 |
|---------------|---|----------------|

4. 副作用

<臨床試験>

国内で実施された移植後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者を対象とした臨床試験において、初期治療期間（900mg を 1 日 2 回投与）における副作用は、38 例中、肝機能異常 3 例（7.9%）、白血球減少 2 例（5.3%）、汎血球減少症 2 例（5.3%）、倦怠感 2 例（5.3%）、上腹部痛、胃不快感、肺真菌症、好中球減少、低蛋白血症、発疹各 1 例（2.6%）であった（効能追加時）。

外国で実施された後天性免疫不全に伴うサイトメガロウイルス網膜炎患者を対象とした 2 つの臨床試験で、370 例中に初期治療（900mg を 1 日 2 回投与）及び維持治療（900mg を 1 日 1 回）として本剤が投与された。370 例中 65% に本剤が 9 ヶ月以上投与された（最長投与期間：30 ヶ月）。主な有害事象は下痢（38%）、悪心（25%）、嘔吐（20%）、口腔カンジダ症（20%）、腹痛（13%）、発熱（26%）、疲労（20%）、頭痛（18%）、好中球減少（24%）、貧血（22%）、皮膚炎（18%）、咳嗽（16%）、鼻咽頭炎（10%）、不眠症（14%）、網膜剥離（13%）、副鼻腔炎（10%）等であった（承認時）。

<使用成績調査>

後天性免疫不全症候群に伴うサイトメガロウイルス感染症患者を対象とした使用成績調査において 211 例中 47 例（22.3%）に副作用が認められた。主な副作用は白血球減少 10 例（4.7%）、汎血球減少症 8 例（3.8%）、貧血 6 例（2.8%）等であった（再審査終了時）。

臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症患者を対象とした使用成績調査において、680 例（固形臓器移植 325 例、造血幹細胞移植 355 例）中 158 例（23.2%）に副作用が認められた（固形臓器移植 49 例（15.1%）、造血幹細胞移植 109 例（30.7%））。主な副作用は白血球減少 74 例（10.9%）、血小板減少 40 例（5.9%）等であった（再審査終了時）。

(1) 重大な副作用^(注)

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分行い、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) 白血球減少（6.6%）、骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、好中球減少、貧血、血小板減少（いずれも 5% 未満）
- 2) 血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）（5% 未満）
- 3) 腎不全（頻度不明）
- 4) 肺炎（5% 未満）
- 5) 深在性血栓性静脈炎（頻度不明）
- 6) 痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越（いずれも 5% 未満）、昏睡（頻度不明）
- 7) 敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症（5% 未満）

(2) その他の副作用^(注)

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分行い、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 頻度 種類 | 5%未満 | 頻度不明 |
|----------|-------------------|---|
| 血液 | | 低色素性貧血、好酸球増多、白血球増加症、リンパ節症（lymphadenopathy）、脾腫 |
| 全身症状 | 発熱（0.1%）、浮腫（0.1%） | 悪寒、疲労、無力症、倦怠感、脱水、悪液質、下肢浮腫、疼痛、粘膜障害、胸痛、腹水、腹部腫脹 |

| | | |
|-----------|--|---|
| 循環器 | | 不整脈、高血圧、低血圧、片頭痛、 静脈炎、頻脈、血管拡張 |
| 呼吸器 | 咳嗽 (0.2%) | 湿性咳嗽、鼻咽頭炎、上気道感染、 呼吸困難、肺炎、気管支炎、ニュー モシスティスカリニ肺炎、胸水、 副鼻腔うっ血 |
| 過敏症 | 発疹 (0.6%)、 そう痒 (0.2%) | 光線過敏性反応、蕁麻疹 |
| 消化器 | 下痢 (0.3%)、 悪心 (0.2%)、 嘔吐 (0.1%)、 上腹部痛 (0.1%) | 腹痛、口腔カンジダ症、アフタ性 口内炎、潰瘍性口内炎、嚥下障害、 舌障害、食道炎、食欲不振、食欲 減退、おくび、消化不良、口渇、 胃炎、胃腸障害、腹部膨満、鼓腸 放屁、便秘、便失禁 |
| 精神 神経系 | | 頭痛、不眠症、眩暈、神経障害、異 夢、傾眠、鎮静、思考異常、異常感 覚、健忘症、緊張亢進、歩行異常、 不安、多幸症、情緒不安、運動失 調、運動過多、振戦、せん妄、性 欲減退、ミオクロヌス、躁病反応、 うつ病、神経質、精神病 |
| 皮膚 | | 皮膚炎、寝汗、脱毛、皮膚乾燥、 斑状丘疹、ざ瘡、発汗、剥脱性皮 膚炎 |
| 腎臓 | | 頻尿、尿路感染、血尿 |
| 肝臓 | AST (GOT) 上昇・ALT (GPT) 上昇・ALP 上昇・ LDH 上昇等の肝 機能障害 (2.1%)、 黄疸 (0.1%) | 肝炎、胆管炎 |
| 筋・ 骨格系 | CK (CPK) 上昇 (0.1%) | 関節痛、両下肢痠直、筋肉痛、筋 無力症、背痛、骨痛 |
| 感覚器 | 副鼻腔炎 (0.1%) | 弱視、網膜剥離、網膜炎、失明、 眼痛、結膜炎、緑内障、霧視、眼 出血、視覚障害、硝子体混濁、味 覚倒錯、耳痛、耳鳴、難聴 |
| その他 | 糖尿病 (0.1%) | 体重減少、インポテンズ、高血糖、 低血糖、乳房痛、低カルシウム血 症、低カリウム血症、低蛋白血症、 低ナトリウム血症、血中マグネシ ウム減少、蜂巣炎 |

注) 頻度不明とした副作用は本剤の外国の安全性情報或いはガンシクロビル点滴静注製剤の国内の安全性情報に基づく

5. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、腎機能障害例への投与 (<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照) を参考にし、用量を調節するなど、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠の可能性のある女性は投与期間中、有効な避妊を行わせること。〔「重要な基本的注意」の項及び「その他の注意」の項参照。本剤の活性代謝物のガンシクロビルの動物実験(ウサギ、静脈内投与)で妊孕性低下及び催奇形性(外形異常等)が報告されている。〕
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔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

- 小児等に投与する必要がある場合には、長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性を慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
- 低出生体重児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

8. 過量投与

推奨用量の少なくとも 10 倍以上の用量を数日間投与された腎障害(クレアチニンクリアランス低下)のある患者で、致命的な骨髄抑制(骨髄無形成)がみられた例がある。また、本剤を過量投与した場合、腎毒性が増強される可能性がある。

本剤を過量投与した場合は、血中濃度を下げるために血液透析及び水分補給を行うことが勧められる。

9. 適用上の注意

1) 薬剤調製時の注意

<錠>

本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、錠剤を割らないこと。また、粉碎しないこと。

<ドライシロップ>

(1) 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹼と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。

(2) 溶液を調製してから患者へ交付すること。

(3) 溶液を調製する際は、キャップを外した後、91mL の精製水を瓶に添加し、キャップで施栓する。瓶内の粉末が溶解するまで、よく振り混ぜる。

(4) 調製した溶液は、凍結を避けて冷蔵庫(2~8℃)に保存し、調製後 49 日以内に使用すること。

2) 薬剤交付時の注意

<ドライシロップ>

患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

・本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹼と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。

・溶液は、凍結を避けて冷蔵庫(2~8℃)に保存し、調製後 49 日以内に使用すること。

10. その他の注意

- 遺伝毒性：バルガンシクロビル及びその活性代謝物であるガンシクロビルにはマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウス細胞を用いた小核試験で遺伝毒性が認められ、さらにガンシクロビルにはヒト細胞を用いた姉妹染色体交換試験で遺伝毒性が認められた。これらの結果は、マウスを用いた試験でガンシクロビルにがん原性が認められたことと符合する。バルガンシクロビルもがん原性があると考えられる。
- がん原性：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルで、マウスに 18 ヶ月経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上の投与量で雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の生殖器及び肝臓、雌雄の前胃等に腫瘍の発生が増加したとの報告がある。
- 妊孕性及び催奇形性：バルガンシクロビルは吸収後速やかにガンシクロビルに変換されるため、バルガンシクロビルの生殖毒性試験は実施されていないが、ガンシクロビルで妊孕性低下及び催奇形性が認められているため、バルガンシクロビルにおいても妊孕性の低下と催奇形性が認められると考えられる。
- 精子形成能：動物実験において、バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは治療濃度域以下の曝露で精子形成機能障害を起こすことが認められているため、バルガンシクロビルにおいても精子形成機能障害が考えられる。
- 胎盤通過性：ex vivo ヒト胎盤モデルにおいてバルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは胎盤を透過することが報告されている。ガンシクロビル濃度が 1~10µg/mL において、ガンシクロビルの透過に飽和が認められなかったことから、胎盤通過のメカニズムは主として単純拡散によるものと考えられる。
- ヒト骨髄細胞の増殖に対する作用：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルのヒト骨髄細胞の増殖に対する作用を in vitro で検討した結果、ガンシクロビルの骨髄への毒性は 10µmol/L 以上であらわれており、アシクロビル (ID₅₀≧100µmol/L) より強く、ピダラビン、トリフロチミジン (ID₅₀=1~10µmol/L) より弱かった。

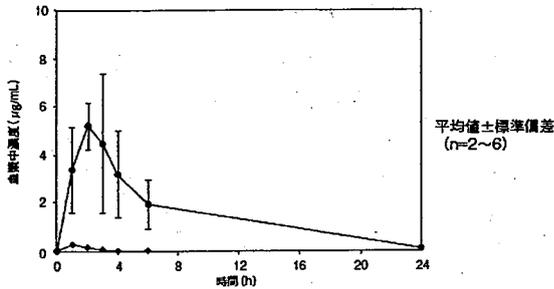
【薬物動態】

バルガンシクロビルはガンシクロビルの L-バリンエステルであり、経口投与後、主に腸管壁及び肝臓で速やかに加水分解され、ガンシクロビルとして作用を発現する。プロドラッグ化により経口吸収性が大幅に改善され、高い AUC が得られる。なお、バルガンシクロビルの消化管吸収にはペプチドトランスポーター (PEPT1) の関与が示唆されている。

<日本人における成績>

- サイトメガロウイルス網膜炎を発症している後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者における成績

サイトメガロウイルス網膜炎を発症しているエイズ患者にバルガンシクロビルを初期治療期間(1回900mg、1日2回)または維持治療期間(1回900mg、1日1回)に反復経口投与した時の血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、速やかにガンシクロビルに代謝された。



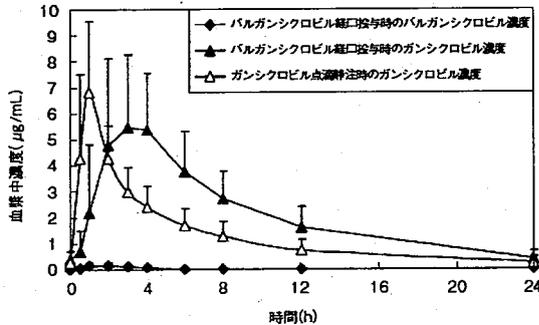
CMV網膜炎を発症しているエイズ患者にバルガンシクロビル900mgを1日1回反復経口投与した時の血漿中濃度推移(◆:バルガンシクロビル, ●:ガンシクロビル)

| | 初期治療期間 | | 維持治療期間 | |
|--------------------------------|--------------|---------|---------------|-------------|
| | バルガンシクロビル | ガンシクロビル | バルガンシクロビル | ガンシクロビル |
| 投与量 | 1回900mg 1日2回 | | 1回900mg 1日1回 | |
| AUC _{0-6h} (μg·h/mL) | 0.492*** | 32.3*** | 0.427 ±0.0981 | 19.9 ±6.41 |
| AUC _{0-24h} (μg·h/mL) | - | - | 0.494*** | 31.2 ±18.5 |
| C _{max} (μg/mL) | 0.261*** | 8.06*** | 0.281 ±0.0717 | 6.03 ±2.31 |
| 消失半減期 (h) | - | 2.73* | - | 2.95 ±0.438 |

-: 算出せず
※: n=1, ※※: 平均値 (n=2), その他は平均値±標準偏差 (n=6) で示す。

2. 臓器移植患者における成績

移植(造血幹細胞、肝、腎移植)後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビルを反復経口投与した時の血漿中バルガンシクロビルはほとんど検出されず、速やかに活性代謝物であるガンシクロビルに代謝された。バルガンシクロビルを経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのC_{max}はガンシクロビルを静脈内投与した時のC_{max}より小さかったが、AUC_{0-24h}はガンシクロビル静脈内投与時の1.6倍であった。



移植後CMV感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビル(900mg)を反復経口投与又はガンシクロビル(5mg/kg)を反復静脈内投与した時の血漿中バルガンシクロビル及びガンシクロビル濃度推移(推定クレアチンクリアランスによる補正のため投与量を450mg(バルガンシクロビル)と2.5mg/kg(ガンシクロビル)に調整した腎移植患者を含む)

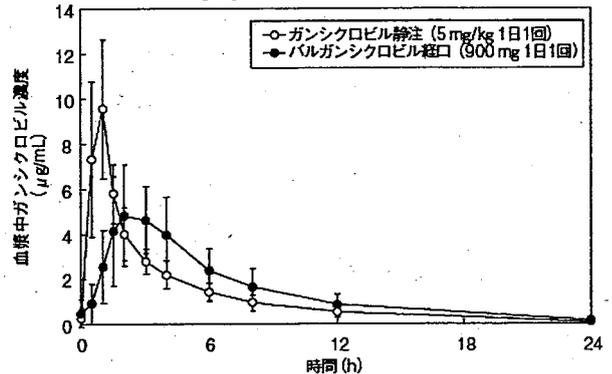
| | バルガンシクロビル経口投与 | | ガンシクロビル静脈内投与 |
|--------------------------------|----------------------|------------|-----------------------|
| | バルガンシクロビル | ガンシクロビル | ガンシクロビル |
| 投与量 | 900 (又は 450) mg 1日1回 | | 5 (又は 2.5) mg/kg 1日1回 |
| AUC _{0-24h} (μg·h/mL) | 0.520 ±0.258 | 51.1 ±18.4 | 32.4 ±11.5 |
| C _{max} (μg/mL) | 0.206 ±0.121 | 6.74 ±2.58 | 7.17 ±2.75 |
| 生物学的利用率 (%) | - | 69 ±14 | - |
| 消失半減期 (h) | - | 5.13 ±1.12 | 5.16 ±1.31 |

<外国人における成績(参考)>

1. 吸収

1) 血漿中濃度

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人にバルガンシクロビル900mgを経口投与した時、バルガンシクロビルは主に腸管壁及び肝臓で活性代謝物であるガンシクロビルに速やかに代謝された。血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、そのAUC_{0-24h}及びC_{max}は血漿中ガンシクロビルの値のそれぞれ約1%及び約3%であった。バルガンシクロビル900mgを経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUC_{0-24h}はガンシクロビル5mg/kgを静脈内投与した時のAUC_{0-24h}と同程度であったが、C_{max}はガンシクロビル5mg/kgを静脈内投与時の約60%であった。



CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者にバルガンシクロビルを反復経口投与又はガンシクロビルを反復静脈内投与した時の血漿中濃度推移

ガンシクロビルの薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)

| | バルガンシクロビル経口投与 | ガンシクロビル静脈内投与 |
|--------------------------------|---------------|--------------|
| 投与量 | 900mg 1日1回 食後 | 5mg/kg 1日1回 |
| AUC _{0-24h} (μg·h/mL) | 29.1 ± 9.7 | 26.5 ± 5.9 |
| C _{max} (μg/mL) | 5.61 ± 1.52 | 9.46 ± 2.02 |
| 生物学的利用率 (%) | 59.4 ± 6.1 | - |
| 消失半減期 (h) | 4.08 ± 0.76 | 3.81 ± 0.71 |
| 腎クリアランス (mL/min/kg) | 3.21 ± 0.75 | 2.99 ± 0.67 |

健康成人、HIV陽性患者、CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者及びCMV網膜炎を発症していないHIV/CMV陽性患者に単回又は反復投与した時の薬物動態パラメータ(複数試験結果)

腎移植患者を対象に、バリキサドドライシロップ5000mg又は同錠450mgをバルガンシクロビルとして900mg、1日1回2日間反復経口投与した時の薬物動態を評価した。その結果、錠剤に対するドライシロップのガンシクロビルのAUC_{0-24h}及びC_{max}の最小二乗幾何平均の比[90%信頼区間]は、それぞれ1.00 [0.96, 1.04]及び0.95 [0.89, 1.01]であった³⁾。

2) 生物学的利用率

健康成人及びHIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロビル900mgを食後に経口投与した時の生物学的利用率は約60%であった。

3) 用量比例性⁴⁾

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロビルを食後に経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUCは450~2625mgの投与量範囲において用量比例性を示した。

4) 食事の影響⁴⁾

バルガンシクロビルを1日1回3日間、食後に875mg経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUC及びC_{max}は、空腹時の投与と比較してそれぞれ約30%及び約14%増加した。最高血漿中濃度到達時間は変わらなかった。

5) 吸収過程における薬物相互作用(ラットでの成績)

バルガンシクロビルの吸収過程にはペプチドトランスポーター(PEPT1)の関与が示唆されている。ラット小腸にバルガンシクロビル10mMを含む緩衝液を灌流した時、バル

ガンシクロピルの小腸透過係数に対するバラシクロピル、シクロスポリン、オメプラゾール、ネルフィナビル及びミコフェノール酸 モフェチルの影響は認められなかった。これら薬剤をヒトにおいてバルガンシクロピルと併用投与した時の相互作用は不明である。

2. 分布

ガンシクロピルを静脈内投与した時の定常状態時の分布容積は $0.680 \pm 0.161 \text{ L/kg}$ であった。活性代謝物ガンシクロピルの血漿蛋白結合率は $0.5 \sim 51 \mu\text{g/mL}$ の濃度範囲において $1 \sim 2\%$ であった。

3. 代謝・排泄

HIV 及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人にバルガンシクロピル 900mg を単回経口投与した時、主な排泄経路は糸球体ろ過及び尿細管分泌による尿中排泄であった。静脈内投与されたガンシクロピルの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ $3.07 \pm 0.64 \text{ mL/min/kg}$ 及び $2.99 \pm 0.67 \text{ mL/min/kg}$ であり、腎クリアランスは全身クリアランスの大部分を占めていた。

血漿中には主に活性代謝物ガンシクロピルとして存在し、バルガンシクロピルは僅かに検出されたものの速やかに消失した。血漿中にはガンシクロピル以外の代謝物は検出されなかった。 ^{14}C -ガンシクロピルを単回経口投与した時の尿及び糞中代謝物量はいずれも排泄量の $1 \sim 2\%$ 程度であった。

4. 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 70 mL/min 以下)にバルガンシクロピル 900mg を単回経口投与した時、腎機能の低下に伴ってガンシクロピルの血漿からの消失は遅延し、AUC は増加した。クレアチニンクリアランスとガンシクロピルの経口クリアランスとの間に相関が認められ、患者の腎機能に対応する本剤の減量の目安を算出した(【用法・用量】の項参照)。血液透析により血漿中に存在するガンシクロピルの約 50% が除去された。なお、血液透析患者(クレアチニンクリアランス $< 10 \text{ mL/min}$)では1日量が 450 mg 未満となるので本剤を服用できない。

| クレアチニンクリアランス (mL/min) | 例数 | ガンシクロピルの薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差) | | |
|-----------------------|----|--------------------------------|--|------------|
| | | 経口クリアランス (mL/min) | AUC _{0-t} ^{a)} (μg · h/mL) | 消失半減期 (h) |
| 51~70 | 6 | 249 ± 99 | 49.5 ± 22.4 | 4.85 ± 1.4 |
| 21~50 | 6 | 136 ± 64 | 91.9 ± 43.9 | 10.2 ± 4.4 |
| 11~20 | 6 | 45 ± 11 | 223 ± 46 | 21.8 ± 5.2 |
| ≤10 | 6 | 12.8 ± 8 | 366 ± 66 | 67.5 ± 34 |

a) 最終測定可能時点までの AUC

【臨床成績】

1. HIV 陽性患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療 (外国人における成績)

本剤の外国における臨床試験はエイズのサイトメガロウイルス網膜炎患者において実施され、ガンシクロピルの静脈内投与による初期治療と同様の効果が認められた。

1) 初期治療⁹⁾

外国において、新たにサイトメガロウイルス網膜炎と診断された HIV 陽性患者 160 例を対象とし、本剤を経口投与した群 (900mg を 1 日 2 回 3 週間、その後 900mg を 1 日 1 回 1 週間投与、80 例) とガンシクロピルを静脈内投与した群 (5mg/kg を 1 日 2 回 3 週間、その後 1 日 1 回 1 週間投与、80 例) との比較試験が実施された。投与 4 週間までにサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は、本剤投与群及びガンシクロピル投与群でそれぞれ、 9.9% (7/71) 及び 10.0% (7/70) でほぼ同率であった。

2) 維持治療^{6, 7)}

- 上記の 4 週間の治療 (初期治療 3 週間、その後維持治療 1 週間) に引き続き、本剤 900mg を 1 日 1 回経口投与する維持治療に移行した。サイトメガロウイルス網膜炎進行までの平均時間は、初期治療で本剤を投与された群で 226 日 (中央値 160 日)、初期治療でガンシクロピルを静脈内投与された群で 219 日 (中央値 125 日) であった。
- 外国において、最低 4 週間抗サイトメガロウイルス療法を受けていた HIV 陽性患者 212 例に本剤 900mg を 1 日 1 回経口投与したオープン試験が実施された。試験期間中にサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は 17% (36/212) であった。

2. 臓器移植における重篤なサイトメガロウイルス感染症 (日本人における成績)

国内において実施された移植後サイトメガロウイルス感染又は感染症患者を対象とした臨床薬理試験の結果、サイトメガロウイルス抗原血症検査の陽性細胞数は本剤投与によって減少した (下表参照)。

| 適応疾患 | | 例数 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
|---------|----------|----|------|-----|------|
| 造血幹細胞移植 | 初期開始時 | 9 | 43.0 | 14 | 125 |
| | 初期 8 日目 | 9 | 2.0 | 0 | 19 |
| | 初期 15 日目 | 1 | 0.0 | 0 | 0 |
| | 初期最終評価日 | 9 | 1.0 | 0 | 11 |
| 腎移植 | 初期開始時 | 19 | 36.0 | 1 | 1978 |
| | 初期 8 日目 | 19 | 2.0 | 0 | 4116 |
| | 初期 15 日目 | 13 | 0.0 | 0 | 632 |
| | 初期最終評価日 | 19 | 0.0 | 0 | 260 |
| 肝移植 | 初期開始時 | 9 | 31.0 | 8 | 334 |
| | 初期 8 日目 | 9 | 0.0 | 0 | 11 |
| | 初期 15 日目 | 2 | 0.5 | 0 | 1 |
| | 初期最終評価日 | 9 | 0.0 | 0 | 7 |

CMV 抗原陽性細胞数の推移 (初期治療期間)

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用^{8~13)}

- ヒトサイトメガロウイルスの標準株 (AD169, Towne, Major, BT1943, Davis) に対する *in vitro* におけるガンシクロピルの IC_{50} 値は、 $0.4 \sim 7.0 \mu\text{mol/L}$ であった。また、臨床分離株 (後天性免疫不全症候群、ヒトサイトメガロウイルス単核症及び腎移植患者等からの分離株) に対する *in vitro* でのガンシクロピルの IC_{50} 値は、 $0.08 \sim 14 \mu\text{mol/L}$ であった。
- マウスにマウスサイトメガロウイルスを接種し、感染後 6 時間目より、 $1 \sim 50 \text{ mg/kg}$ を 1 日 2 回、5 日間皮下投与した実験では、ガンシクロピル投与群の生存率は 25 mg/kg 以上の用量で 75% 以上であったが、対照 (生食塩液) 群では 10% であった。

2. 作用機序^{14~16)}

バルガンシクロピルは、ガンシクロピルの L-バリンエステル (pro-drug) であり、経口投与されたのち、腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかにガンシクロピルに変換される。ガンシクロピルはサイトメガロウイルス感染細胞内においてウイルス由来のプロテインキナーゼ (UL97) にリン酸化されてガンシクロピルーリン酸になり、さらにウイルス感染細胞に存在するプロテインキナーゼにリン酸化されて活性型のガンシクロピル三リン酸になる。ガンシクロピル三リン酸はウイルス DNA ポリメラーゼの基質であるデオキシグアノシン三リン酸 (dGTP) の取り込みを競合的に阻害し、ガンシクロピル三リン酸が DNA に取り込まれ、ウイルス DNA の延長を停止又は制限することによって DNA 鎖の複製を阻害する。

3. 薬剤耐性^{17~22)}

免疫機能の低下した患者に発症したサイトメガロウイルス感染症の治療のためにバルガンシクロピルを長期投与した場合、ガンシクロピルに対する耐性ウイルスが検出される場合がある。耐性ウイルスには、ガンシクロピルのモノリン酸化に関与するウイルスキナーゼ (UL97) 遺伝子又はウイルス DNA ポリメラーゼ (UL54) 遺伝子の変異がみられる。UL97 遺伝子変異したウイルスは、ガンシクロピルに対してのみ耐性を示し、一方、UL54 遺伝子変異したウイルスは、類似的作用機序を持つ他の抗ウイルス剤にも交差耐性を示す。

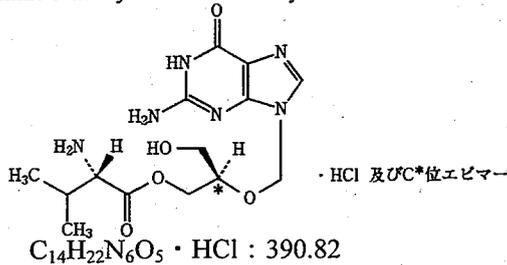
サイトメガロウイルス網膜炎と診断された AIDS 患者にバルガンシクロピルが投与され、148 名の患者から分離した多形核白血球について、サイトメガロウイルスの遺伝子型変異解析を実施した結果、3、6、12、18 ヶ月後の UL97 耐性変異体の発現率は、それぞれ 2.2% 、 6.5% 、 12.8% 及び 15.3% であった。

固形臓器移植患者に移植後 10 日以内から 100 日までバルガンシクロピルが経口投与され、移植後 100 日目に採血できた 198 名の血液サンプルから分離した多形核白血球について、遺伝子型変異解析を実施した結果、UL97 耐性変異体は検出されなかった。また、移植後 12 ヶ月までにサイトメガロウイルス感染症が疑われた患者 55 名についても、UL97 耐性変異体は検出されなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名：バルガンシクロピル塩酸塩 (Valganciclovir Hydrochloride)

○化学名：(2*RS*)-2-[(2-Amino-6-oxo-1, 6-dihydro-9*H*-purin-9-yl) methoxy]-3-hydroxypropyl (2*S*)-2-amino-3-methylbutanoate monohydrochloride



○性状：

- ・白色～灰白色の粉末である。
- ・水、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。
- ・0.001mol/L 塩酸試液に溶ける。

【取扱い上の注意】

- 1) バリキサ錠 450mg 及びバリキサドライシロップ 5000mg の容器のキャップの開け方
キャップを瓶本体に強く押しつけたまま(カチカチ音がしない状態まで)左に回して開けること。
- 2) バリキサ錠 450mg の開封後の保存方法
開封後は湿気を避けて保存すること。

【包装】

バリキサ錠 450mg：60錠(バラ)
バリキサドライシロップ 5000mg：12.0g

【主要文献】

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩(サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制(成人))
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩(サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防)
- 3) 田辺三菱製薬(株)：バリキサ錠 450mg 及びバリキサドライシロップ 5000mg の生物学的同等性(社内資料)
- 4) Brown, F. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1999 ; 37 (2) : 167-176
- 5) Czock, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2002 ; 72 (2) : 142-150
- 6) Martin, D. F et al. : N. Engl. J. Med. 2002 ; 346 (15) : 1119-1126
- 7) Lalezari, J. et al. : J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2002 ; 30 (4) : 392-400
- 8) Cheng, Y.-C. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1983 ; 80 : 2767-2770
- 9) Freitas, V. R. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1985 ; 28 (2) : 240-245
- 10) Plotkin, S. A. et al. : J. Infect. Dis. 1985 ; 152 (4) : 833-834
- 11) Field, A. K. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1983 ; 80 : 4139-4143
- 12) Smith, K. O. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1982 ; 22 (1) : 55-61
- 13) Tocci, M. J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1984 ; 25 (2) : 247-252
- 14) Ashton, W. T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982 ; 108 (4) : 1716-1721
- 15) Smeets, D. F. et al. : Mol. Cell. Biochem. 1985 ; 69 : 75-81
- 16) Mar, E.-C. et al. : J. Virol. 1985 ; 53 (3) : 776-780
- 17) Tatarowicz, W. A. et al. : J. Infect. Dis. 1992 ; 166 : 904-907
- 18) Smith, I. L. et al. : J. Infect. Dis. 1997 ; 176 : 69-77
- 19) Erice, A. et al. : J. Infect. Dis. 1997 ; 175 : 1087-1092
- 20) Jabs, D. A. et al. : J. Infect. Dis. 2001 ; 183 : 333-337
- 21) Boivin, G. et al. : J. Infect. Dis. 2001 ; 184 : 1598-1602
- 22) Boivin, G. et al. : J. Infect. Dis. 2004 ; 189 : 1615-1618

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

