

【機密性2、対外秘】

薬事・食品衛生審議会  
医薬品部  
医薬品部  
第二次  
第  
第

## 1. 開会

## 2. 審議事項

- 議題1 医薬品フィラジル皮下注30 mgシリンジ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 医薬品ジビイ静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000及び同静注用3000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 医薬品ロープレナ錠25mg及び同錠100mg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 医薬品ゾスパタ錠40 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5 医薬品トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「ファイザー」及び同点滴静注用150 mg「ファイザー」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6 生物学的製剤基準の一部改正について

## 3. 報告事項

- 議題1 医薬品オラビ錠口腔用50 mgの製造販売承認について
- 議題2 医薬品パージェタ点滴静注420 mg/14 mLの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「ファイザー」及び同点滴静注用150 mg「ファイザー」の製造販売承認について

- 議題4 医薬品アドセトリス点滴静注用50 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医薬品エルプラット点滴静注液50 mg、同点滴静注液100 mg、同点滴静注液200 mg、オキサリプラチン点滴静注液50 mg「サワイ」、同点滴静注液100 mg「サワイ」、同点滴静注液200 mg「サワイ」、オキサリプラチン点滴静注液50 mg「NK」、同点滴静注液100 mg「NK」、同点滴静注液200 mg「NK」、オキサリプラチン点滴静注液50 mg「ニプロ」、同点滴静注液100 mg「ニプロ」、同点滴静注液200 mg「ニプロ」、オキサリプラチン点滴静注液50 mg「DSEP」、同点滴静注液100 mg「DSEP」及び同点滴静注液200 mg「DSEP」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 医薬品5-FU注250 mg及び同注1000 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題7 医薬品アイソボリン点滴静注用25 mg、同点滴静注用100 mg、レボホリナート点滴静注用25 mg「オーハラ」、同点滴静注用100 mg「オーハラ」、レボホリナート点滴静注用25 mg「ヤクルト」、同点滴静注用100 mg「ヤクルト」、レボホリナート点滴静注用25 mg「NK」、同点滴静注用100 mg「NK」、レボホリナート点滴静注用25 mg「NP」及び同点滴静注用100 mg「NP」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題8 医薬品ブスルフェクス点滴静注用60 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題9 医療用医薬品の承認条件について  
(デシコビ配合錠LT及び同配合錠HT)
- 議題10 医療用医薬品の再審査結果について  
(ジェービックV)  
(オルベスコ50 $\mu$ gインヘラー112吸入用、同100 $\mu$ gインヘラー112吸入用、同200 $\mu$ gインヘラー56吸入用及び同100 $\mu$ gインヘラー56吸入用)  
(アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL及び同点滴静注用400 mg/16 mL)  
(レミケード点滴静注用100)  
(ドキシル注20 mg)  
(メタストロン注)

## 5 閉会

平成30年8月29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	ファイザル皮下注30 mgシリンジ	シャイアー・ジャパン(株)	製販	承認	イカチバント酢酸塩	遺伝性血管性浮腫の急性発作を効能・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:非該当
2	審議	ジビイ静注用250 同 静注用500 同 静注用1000 同 静注用2000 同 静注用3000	バイエル薬品(株)	製販 製販 製販 製販	承認 承認 承認 承認	ダモクトコグアルファ ペゴル(遺伝子組換え)	血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:非該当 製剤:非該当
3	審議	ローブレナ錠25mg 同 錠100mg	ファイザー(株)	製販	承認	ロールラチニブ	ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	条件付き早期承認	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
4	審議	ノスパタ錠40mg	アステラス製薬(株)	製販	承認	ギルテリチニブフマル酸塩	再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品、先駆け審査指定医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
1	報告	オラビ錠口腔用50mg	(株)そーせい	製販	承認	ミコナゾール	カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症を効能・効果とする新剤形医薬品	-	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:非該当
2	報告	パージェタ点滴静注420mg/14mL	中外製薬(株)	製販	一変	ペルツズマブ(遺伝子組換え)	HER2陽性の乳癌を効能・効果とする新効能医薬品	-	残余(平成33年6月27日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
3	報告	トラスツズマブBS点滴静注用60mg「ファイザー」 同 点滴静注用150mg「ファイザー」	ファイザー(株)	製販	承認	トラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続3]	HER2過剰発現が確認された乳癌及び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
4	報告	アドセトリス点滴静注用50mg	武田薬品工業(株)	製販	一変	プレントキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)	CD30陽性のホジキンリンパ腫、再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫を効能・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1月16日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)



申請者	販売名	新規/一部変更
シャイアー・ジャパン (株)	フィラジル皮下注 30mg シリンジ	新規承認
一般名	イカチバント酢酸塩	
効能・効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作	
用法・用量	通常、成人にはイカチバントとして1回 30mg を皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔をおいて1回 30mg を追加投与できる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回とする。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10年	
審査等経過	・承認申請 (平成 29 年 7 月 6 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品 (平成 26 年 6 月 11 日付薬食審査発 0908 第 6 号)	

概要
<p><b>【対象疾患】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 遺伝性血管性浮腫 (以下、「HAE」) は、C1 インアクチベーターの量的又は質的な欠損により、皮膚、喉頭及び消化管等の身体の様々な部位に浮腫発作を繰り返すことを主徴とする常染色体優性遺伝疾患であり、咽頭の発作時には窒息により死に至る場合もある。</li> <li>・ 現時点での本邦における標準的治療法は、血漿由来人 C1 インアクチベーター製剤の補充療法である。</li> <li>・ 本邦における HAE 患者数について、2009 年に日本アレルギー学会が 1,389 医療機関を対象にした調査では 52 例 (Allergy 2011; 60; 26-32)、1969~2010 年までの文献に基づく調査では 132 例 (Am J Med Sci 2012; 343; 210-4)、2014 年に 387 名の医師を対象に実施された調査では 171 例 (Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 114; 492-8) が特定されている。また、CSL ベーリングが実施したベリナート®P の使用状況に基づく医師への聞き取り調査によると 2016 年で 400 人強の患者が特定されている (難病 遺伝性血管性浮腫 (HAE) 医薬ジャーナル社, 2016.)。</li> </ul>
<p><b>【開発の経緯】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤の有効成分であるイカチバント酢酸塩は、ブラジキニン B2 受容体の競合的拮抗作用を有する合成デカペプチドである。本剤は、血管透過性の亢進、血管拡張等を介して HAE の発作症状に関与していると考えられているブラジキニンの作用を阻害することにより HAE の急性発作症状に対して有効性を示すと考えられ、開発が進められた。</li> </ul>

**【作用機序・特徴】**

- ・既存薬であるベリナート<sup>®</sup>P 静注用 500 は、HAE 患者で質的・量的に欠損している C1 インアクリベーターの補充を目的とする C1 インアクチベーター濃縮製剤である。
- ・一方、本剤は HAE の急性発作に関与するブラジキニンの作用を本剤のブラジキニン受容体拮抗作用により抑制することにより、発作症状を緩和する。

**【類薬】〔製剤名（一般名）〕**

- ・ **C1 インアクチベーター製剤**

ベリナート<sup>®</sup>P 静注用 500（乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター）

**【海外の開発状況】**

- ・欧州（2008 年 7 月）、米国（2011 年 8 月）等、2017 年 1 月現在、海外 44 カ国で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
バイエル薬品 (株)	ジビイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000	新規承認
一般名	ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)	
効能・効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制	
用法・用量	<p>本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 2.5 mL を超える注射速度は避けること。</p> <p>通常、12 歳以上の患者には、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、12 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回、又は体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。</p>	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請 (平成 29 年 10 月 17 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概要
<p><b>【対象疾患】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) は、血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) の量的又は質的な欠乏を特徴とする先天性の出血性疾患。</li> <li>平成 29 年度厚生労働省委託事業血液凝固異常症全国調査 (公益財団法人エイズ予防財団) において、血友病 A の患者数は 5,326 名と報告されている。</li> </ul>
<p><b>【開発の経緯】</b></p> <p>本薬は、遺伝子組換えヒト FVIII 類縁体であり、ポリエチレングリコール (以下「PEG」) 鎖 (平均分子量：約 60 kDa) を付加することにより半減期を延長し、投与頻度を減少させることを目的として開発が行われた。</p>
<p><b>【作用機序・特徴】</b></p> <p>本薬の投与により、血漿中の FVIII を補充し、機能不全に陥っていた血液凝固カスケードを進行させ、止血を誘導する。</p>

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

**FVIII 製剤**

製剤名	一般名
コージネイト®FS バイオセット注	オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
コパールトリイ®静注用	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
アドベイト静注用	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ノボエイト®静注用	ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
イロクテイト®静注用 <sup>a)</sup>	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
アディノベイト静注用 <sup>a)</sup>	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
エイフスチラ®静注用	ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
クロスエイト MC 静注用	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子
コンコエイト®-HT	
コンファクト®F 注射用	

a) 半減期延長を目的に開発された製剤

【海外の開発状況】

米国、欧州にて同様の適用対象として承認申請されている。（企業のプレスリリース'17 10/17 より）

申請者	販売名	新規/一部変更
ファイザー (株)	ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg	新規承認
一般名	ロルラチニブ	
効能・効果	ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐性の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	
用法・用量	通常、成人にはロルラチニブとして1日1回100 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認申請（平成30年1月30日）</li> </ul>	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> <li>RMP、市販直後調査、全例調査</li> <li>本剤が、肺癌の診断、化学療法に精通した医師によって処方されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医療機関及び薬局においてのみ取扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</li> </ul>	
その他	条件付き早期承認制度適用医薬品	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase、以下、「ALK」）に対するチロシンキナーゼ阻害剤（以下、「ALK-TKI」）による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者（ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療では ALK-TKI、二次治療以降では一次治療で使用されなかった ALK-TKI 等が推奨されている）。</li> <li>本邦における「気管、気管支及び肺の悪性新生物」の総患者数は146,000人と報告されている（厚生労働省大臣官房統計情報部、平成26年患者調査）。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（Lancet Oncol 2003; 4: 45-55）、うち、NSCLC 患者の3～5%に ALK 融合遺伝子の発現が報告されている（肺癌患者における ALK 融合遺伝子検査の手引き 第2.1版）ことから、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者数は、約6,000人（146,000×0.85×0.05）と推測される。</li> </ul>
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ロルラチニブ（以下、「本薬」）は、ALK に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。</li> </ul>

【作用機序・特徴】

- 既存の ALK-TKI に抵抗性となった G1202R (1,202 番目のグリシンがアルギニンに置換) 等の耐性変異を有する ALK 融合遺伝子陽性の腫瘍に対して、ALK のリン酸化を阻害すること等により腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

- ALK-TKI (本薬と効能・効果の一部が異なる)

製剤名	一般名
ザーコリカプセル	クリゾチニブ
アレセンサカプセル	アレクチニブ塩酸塩
ジカディアカプセル	セリチニブ

【海外の開発状況】

- 2018 年 5 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
アステラス製薬(株)	ゾスパダ錠 40 mg	新規承認
一般名	ギルテリチニブフマル酸塩	
効能・効果	再発又は難治性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病	
用法・用量	通常、成人にはギルテリチニブとして 120 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200 mg を超えないこと。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
審査等経過	・ 承認申請 (平成 30 年 3 月 23 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>先駆け審査指定医薬品 (第 1 回指定品目)</li> <li>希少疾病用医薬品 (平成 30 年 3 月 20 日付薬生薬審発 0320 第 1 号)</li> </ul>	

概要															
<p><b>【対象疾患】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の FMS-like tyrosine kinase 3 (以下、「<i>FLT3</i>」) 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病 (以下、「AML」) 患者 (再発又は難治性の AML に対して、<i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の有無にかかわらず、シタラピンを含む併用化学療法等が実施されているが、標準的な治療法は確立していない)。</li> <li>平成 26 年人口動態統計・患者調査 (厚生労働省大臣官房統計情報部) による AML の総患者数は約 7,000 人と報告されている。また、AML のうち約 30% が <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性であることから (Curr Opin Hematol 2009; 16: 98-104)、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 (7,000×0.30) と推定され、再発又は難治性の患者はさらに限定される。</li> </ul>															
<p><b>【開発の経緯】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ギルテリチニブフマル酸塩 (以下、「本薬」) は、<i>FLT3</i> 等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。</li> </ul>															
<p><b>【作用機序・特徴】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、<i>FLT3</i> を介したシグナル伝達を阻害することにより、<i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul>															
<p><b>【類薬】〔製剤名 (一般名)〕</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の AML に係る効能・効果を有する薬剤は承認されていない。</li> </ul>															
<p><b>AML に対する主な治療薬 (本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>一般名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>キロサイド N 注</td> <td>シタラピン</td> </tr> <tr> <td>フルダラ静注用</td> <td>フルダラビンリン酸エステル</td> </tr> <tr> <td>マイロターグ点滴静注用</td> <td>ゲムツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)</td> </tr> <tr> <td>イダマイシン静注用</td> <td>イダルビシン塩酸塩</td> </tr> <tr> <td>ノバントロン注</td> <td>ミトキサントロン塩酸塩</td> </tr> <tr> <td>ペブシド注</td> <td>エトポシド</td> </tr> </tbody> </table>		販売名	一般名	キロサイド N 注	シタラピン	フルダラ静注用	フルダラビンリン酸エステル	マイロターグ点滴静注用	ゲムツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)	イダマイシン静注用	イダルビシン塩酸塩	ノバントロン注	ミトキサントロン塩酸塩	ペブシド注	エトポシド
販売名	一般名														
キロサイド N 注	シタラピン														
フルダラ静注用	フルダラビンリン酸エステル														
マイロターグ点滴静注用	ゲムツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)														
イダマイシン静注用	イダルビシン塩酸塩														
ノバントロン注	ミトキサントロン塩酸塩														
ペブシド注	エトポシド														

【海外の開発状況】

- ・ 2018年5月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
(株) そーせい	オラビ錠口腔用 50 mg	新規承認
一般名	ミコナゾール	
効能・効果	カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症	
用法・用量	通常、成人には1回1錠（ミコナゾールとして50 mg）を1日1回、上顎歯肉（犬歯窩）に付着して用いる。	
申請区分	(5) 新剤形医薬品	
再審査期間	なし	
審査等経過	・承認申請（平成29年2月27日）	
承認条件	なし	
その他	特になし	

概要
<p><b>【対象疾患】</b> 口腔咽頭カンジダ症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>免疫機能が低下した HIV 感染症患者やがん患者等において、口腔内常在菌であるカンジダ属により惹き起こされる日和見感染症であり、口腔や咽頭粘膜に白苔を認め、疼痛、違和感、味覚障害等を伴う。</li> <li>抗真菌剤により治療を受ける口腔カンジダ症の国内患者数は約 15 万人/年（推定）。</li> </ul>
<p><b>【開発の経緯】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ミコナゾール（以下、「本薬」）はイミダゾール系抗真菌薬である。</li> <li>本邦では、本薬又はその硝酸塩を有効成分とする注射剤、経口用ゲル剤、腔用坐剤、外用液剤及び外用クリーム剤が承認されている。</li> <li>申請者は、口腔咽頭カンジダ症に対する局所作用を期待して本剤を導入し、口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした臨床試験成績等に基づき、製造販売承認申請を行った。</li> </ul>
<p><b>【作用機序・特徴】</b></p> <p>真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールの生合成過程の 14<math>\alpha</math>-sterol demethylase の酵素活性を阻害することにより、抗真菌活性を示す。</p>
<p><b>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</b></p> <p>口腔咽頭カンジダ症治療薬（局所療法に用いられる薬剤）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>フロリードゲル経口用 2%（ミコナゾール）</li> <li>エンペシドトローチ 10 mg（クロトリマゾール）</li> </ul>
<p><b>【海外の開発状況】</b></p> <p>フランス、イタリア、英国、ドイツ及び米国の 5 カ国で承認されている（2017 年 8 月時点）</p>



申請者	販売名	新規／一部変更
中外製薬(株)	パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL	一部変更
一般名	ペルツズマブ(遺伝子組換え)	
効能・効果	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (取消線部削除)	
用法・用量	トラスツズマブ(遺伝子組換え)と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には840 mgを、2回目以降は420 mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。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。	
申請区分	1-(4) 新効能医薬品、1-(6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間(平成33年6月27日まで)	
審査等経過	・承認申請(平成29年10月25日)	
承認条件	なし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト上皮細胞増殖因子受容体(以下、「HER」)2陽性の早期乳癌患者(HER2陽性の早期乳癌患者に対する標準的な術前・術後薬物療法として、トラスツズマブ(遺伝子組換え)(以下、「トラスツズマブ」)とタキサン系抗悪性薬剤又はアントラサイクリン系抗悪性薬剤を含む化学療法との併用投与が推奨されている)。</li> <li>本邦における乳癌の年間罹患数は約9万人であり(がんの統計2016年版(公益財団法人がん研究振興財団))、このうち約10~20%がHER2陽性の乳癌患者と推測される(J Clin Oncol 2007; 25: 118-45等)。</li> </ul>
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、HER2を標的としたヒト化モノクローナル抗体である。</li> </ul>
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、HER2の二量体形成に必要な細胞外領域のドメインIIに結合し、ヘテロ二量体形成を阻害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。</li> </ul>

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- HER2 を標的とする製剤（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
ハーセプチン注射用	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
カドサイラ点滴静注用	トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）
タイケルブ錠	ラパチニブトシル酸塩水和物

【海外の開発状況】

- 本薬は、2018年5月時点において、HER2陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法に関する効能・効果で42の国又は地域で承認されている。なお、米国及びEUでは、HER2陽性の早期乳癌の①術前薬物療法に係る効能・効果についてそれぞれ2013年9月及び2015年7月、並びに②術後薬物療法に係る効能・効果についてそれぞれ2017年12月及び2018年5月に承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
ファイザー(株)	トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「ファイザー」、同点滴静注用 150mg 「ファイザー」	新規
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3〕	
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）〔トラスツズマブ後続3〕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）〔トラスツズマブ後続3〕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>	
申請区分	(7) バイオ後続品	
再審査期間	—	
審査等経過	・承認申請（平成 29 年 12 月 22 日）	
承認条件	・RMP	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・HER2 過剰発現が確認された乳癌</li> <li>・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</li> </ul>
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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たバイオ後続品である。</li> </ul>
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul>
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <p>先行バイオ医薬品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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））</li> </ul> <p>ハーセプチンのバイオ後続品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「NK」 / 「CTH」 及び同点滴静注用 150mg 「NK」 / 「CTH」、</li> </ul>

(トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1])

- ・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」、(トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 2])

【海外の開発状況】

- ・EU では、CHMP (欧州医薬品委員会) が 2018 年 5 月 31 日付けで positive opinion を採択している。

申請者	販売名	新規/一部変更
武田薬品工業(株)	アドセトリス点滴静注用 50 mg	一部変更
一般名	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	
効能・効果	再発又は難治性のCD30陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫  (下線部追加、取消線部削除)	
用法・用量	<p>1. 未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫 ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として1日1回 1.2 mg/kg (体重) を2週間ごとに最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</p> <p>2. 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫 通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として3週間に1回 1.8 mg/kg (体重) を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</p> <p>(下線部追加)</p>	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間 (平成 36 年 1 月 16 日まで)	
審査等経過	・ 承認申請 (平成 30 年 1 月 31 日)	
承認条件	RMP	
その他	希少疾病用医薬品 (平成 24 年 3 月 19 日付薬食審査発 0319 第 1 号)	

概要
<p><b>【対象疾患】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫 (以下、「HL」) 患者 (対象疾患における標準的な治療は ABVD* 投与である)。 * : ドキシソルビシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンの併用</li> <li>平成 26 年人口動態統計・患者調査 (厚生労働省大臣官房統計情報部) の報告では、本邦における HL の患者数は約 2,000 人と推計されている。</li> </ul>
<p><b>【開発の経緯】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>抗 CD30 モノクローナル抗体とモノメチルアウリスタチン E (以下、「MMAE」) の抗体薬物複合体である。</li> </ul>
<p><b>【作用機序・特徴】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、CD30 に結合し、CD30 を介して抗体薬物複合体として細胞内に取り込まれた後に、細胞内でプロテアーゼにより分解され遊離した MMAE が細胞周期を停止及びアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul>

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- CD30 陽性の HL に係る効能・効果を有する薬剤は承認されていない。

- HL に対する主な治療薬（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
アドリアシン注用	ドキソルビシン塩酸塩
ブレオ注射用	ブレオマイシン塩酸塩
エクザール注射用	ビンブラスチン硫酸塩
ダカルバジン注用	ダカルバジン
ベブシド注	エトボシド
塩酸プロカルバジンカプセル	プロカルバジン塩酸塩

【海外の開発状況】

- 2018 年 5 月時点において、未治療の HL に係る効能・効果にて、1 カ国（米国）で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
① (株) ヤクルト本社 ② 第一三共エスファ (株) ③ 日本化薬 (株) ④ 沢井製薬 (株) ⑤ ニプロ (株)	① エルプラット点滴静注液 50 mg、同点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 200 mg ② オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「DSEP」、同点滴静注液 100 mg 「DSEP」、同点滴静注液 200 mg 「DSEP」 ③ オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「NK」、同点滴静注液 100 mg 「NK」、同点滴静注液 200 mg 「NK」 ④ オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「サワイ」、同点滴静注液 100 mg 「サワイ」、同点滴静注液 200 mg 「サワイ」 ⑤ オキサリプラチン点滴静注液 50 mg 「ニプロ」、同点滴静注液 100 mg 「ニプロ」、同点滴静注液 200 mg 「ニプロ」	一部変更
一般名	オキサリプラチン	
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法 治癒切除不能な膵癌 胃癌 小腸癌 (下線部追加)	
用法・用量	1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌には A 法を、胃癌には B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。 A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。 B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。 2. <del>本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。</del> (取消線部削除、下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	なし	
審査等経過	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認申請 (平成 30 年 5 月 25 日)</li> </ul>	
承認条件	なし	
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>事前評価済公知申請 (平成 30 年 4 月 25 日開催医薬品第二部会において事前評価済)</li> </ul>	

## 概 要

### 【対象疾患】

- ・ 小腸癌
- ・ がんの統計 2013 によると小腸癌による死亡は 1,219 人と報告されている。根治を目指すことが可能な小腸癌に対する治療は手術のみであり、死亡に至る全例が抗がん剤治療の適応と考えられる。

### 【開発の経緯】

- ・ 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、オキサリプラチン（以下、「本薬」）を含む多剤併用投与（以下、「FOLFOX」）の小腸癌に対する有用性は医学薬学上公知と判断され、「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：オキサリプラチン（小腸癌）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。
- ・ 上記の報告書を基に、平成 30 年 4 月 25 日に開催された医薬品第二部会にて、本薬の小腸癌に対す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効能・効果及び用法・用量で、本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）を行うことは可能と判断され、本申請に至った。

### 【作用機序・特徴】

- ・ 本薬は、oxalato 基と 1,2-diaminocyclohexane 基を有する白金錯体であり、DNA と白金付加体を形成し、DNA 合成の阻害により細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。

### 【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ・ 小腸癌に係る効能・効果を有する薬剤は承認されていない。

### 【海外の開発状況】

- ・ 平成 29 年 10 月時点において、いずれの国又は地域でも承認されていない。

申請者	販売名	新規／一部変更
協和発酵キリン (株)	5-FU 注 250 mg、同注 1000 mg	一部変更
一般名	フルオロウラシル	
効能・効果	<p>下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌</p> <p>ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。</p> <p>食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍</p> <p>以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p> <p>頭頸部癌</p> <p>レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</p> <p>結腸・直腸癌、<u>小腸癌</u>、<u>治癒切除不能な膵癌</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	
用法・用量	<p>1. 単独で使用する場合</p> <p>1) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15 mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5 mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>2) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15 mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>3) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5 mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>4) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日10～20 mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日5 mg/kgを適宜注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合</p> <p>フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～10 mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。</p> <p>3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。</p> <p>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p>4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</p> <p>1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了</p>	

	<p>直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 600 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 22 時間かけて持続静注する。これを 2 日間連続して行い、2 週間ごとに繰り返す。</p> <p>2) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 24 時間持続静注する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。</p> <p>3) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400~3000 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 46 時間持続静注する。これを 2 週間ごとに繰り返す。</p> <p>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p>5. <u>小腸癌及び治癒切除不能な膵癌</u>に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 46 時間持続静注する。これを 2 週間ごとに繰り返す。</p> <p>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品
再審査期間	なし
審査等経過	・ 承認申請 (平成 30 年 5 月 25 日)
承認条件	なし
その他	・ 事前評価済公知申請 (平成 30 年 4 月 25 日開催医薬品第二部会において事前評価済)

概 要	
【対象疾患】	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小腸癌</li> <li>・ がんの統計 2013 によると小腸癌による死亡は 1,219 人と報告されている。根治を目指すことが可能な小腸癌に対する治療は手術のみであり、死亡に至る全例が抗がん剤治療の適応と考えられる。</li> </ul>
【開発の経緯】	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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、フルオロウラシル (以下、「本薬」) を含む多剤併用投与 (以下、「FOLFOX」) の小腸癌に対する有用性は医学薬学上公知と判断され、「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：フルオロウラシル (小腸癌)」 (以下、「公知申請の該当性報告書」) が取り纏め</li> </ul>

られた。

- 上記の報告書を基に、平成 30 年 4 月 25 日に開催された医薬品第二部会にて、本薬の小腸癌に対す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効能・効果及び用法・用量で、本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）を行うことは可能と判断され、本申請に至った。

**【作用機序・特徴】**

- 本薬は、フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤であり、DNA 合成の阻害により細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。

**【類薬】〔製剤名（一般名）〕**

- 小腸癌に係る効能・効果を有する薬剤は承認されていない。

**【海外の開発状況】**

- 平成 29 年 9 月時点において、いずれの国又は地域でも承認されていない。



申請者	販売名	新規／一部変更
①ファイザー (株) ②高田製薬 (株) ③ニプロ (株) ④大原薬品工業 (株) ⑤ (株) ヤクルト 本社	①アイソボリン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg ②レボホリナート点滴静注用 25 mg「NK」、同点滴静注用 100 mg「NK」 ③レボホリナート点滴静注用 25 mg「NP」、同点滴静注用 100 mg「NP」 ④レボホリナート点滴静注用 25「オーハラ」、同点滴静注用 100「オーハラ」 ⑤レボホリナート点滴静注用 25 mg「ヤクルト」、同点滴静注用 100 mg「ヤクルト」	一部変更
一般名	レボホリナートカルシウム	
効能・効果	1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 (下線部追加)	
用法・用量	1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回 600 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。 2. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 (1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 100 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。 (2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。 (3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400～3000 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。	

	<p>3. <u>小腸癌及び治癒切除不能な膵癌</u>に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして1回 200 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品
再審査期間	なし
審査等経過	・ 承認申請 (①平成30年5月28日、②～⑤平成30年5月25日)
承認条件	なし
その他	・ 事前評価済公知申請 (平成30年4月25日開催医薬品第二部会において事前評価済)

概 要	
【対象疾患】	<ul style="list-style-type: none"> <li>小腸癌</li> <li>がんの統計 2013 によると小腸癌による死亡は 1,219 人と報告されている。根治を目指すことが可能な小腸癌に対する治療は手術のみであり、死亡に至る全例が抗がん剤治療の適応と考えられる。</li> </ul>
【開発の経緯】	<ul style="list-style-type: none"> <li>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、レボホリナートカルシウム (以下、「本薬」) を含む多剤併用投与 (以下、「FOLFOX」) の小腸癌に対する有用性は医学薬学上公知と判断され、「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：レボホリナートカルシウム (小腸癌)」 (以下、「公知申請の該当性報告書」) が取り纏められた。</li> <li>上記の報告書を基に、平成 30 年 4 月 25 日に開催された医薬品第二部会にて、本薬の小腸癌に対す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効能・効果及び用法・用量で、本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請 (以下、「一変申請」) を行うことは可能と判断され、本申請に至った。</li> </ul>
【作用機序・特徴】	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、還元型葉酸製剤であり、フルオロウラシルの活性代謝物とチミジル酸合成酵素の複合体の安定性を増大することにより、フルオロウラシルの細胞増殖抑制作用を増強すると考えられている。</li> </ul>
【類薬】〔製剤名 (一般名)〕	<ul style="list-style-type: none"> <li>小腸癌に係る効能・効果を有する薬剤は承認されていない。</li> </ul>
【海外の開発状況】	<ul style="list-style-type: none"> <li>平成 29 年 9 月時点において、いずれの国又は地域でも承認されていない。</li> </ul>

申請者	販売名	新規/一部変更												
大塚製薬(株)	ブスルフェクス点滴静注用 60 mg	一部変更												
一般名	ブスルファン													
効能・効果	同種造血幹細胞移植の前治療 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療 (変更なし)													
用法・用量	<p>他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人にはA法又はB法、小児にはC法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>成人</p> <p><u>A法</u>:他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして1回0.8 mg/kgを生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>B法</u>:ブスルファンとして1回3.2 mg/kgを3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回、4日間投与する。</p> <p>小児</p> <p><u>C法</u>:他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>本剤投与量 [mg/kg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9 kg 未満</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>9 kg 以上 16 kg 未満</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16 kg 以上 23 kg 以下</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>23 kg 超 34 kg 以下</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>34 kg 超</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>(下線部追加、取消線部削除)</p>		実体重	本剤投与量 [mg/kg]	9 kg 未満	1.0	9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	23 kg 超 34 kg 以下	0.95	34 kg 超	0.8
実体重	本剤投与量 [mg/kg]													
9 kg 未満	1.0													
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2													
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1													
23 kg 超 34 kg 以下	0.95													
34 kg 超	0.8													
申請区分	1-(6) 新用量医薬品													
再審査期間	なし													
審査等経過	・承認申請(平成30年5月28日)													
承認条件	なし													
その他	事前評価済公知申請(平成30年4月25日開催医薬品第二部会において事前評価済)													

【対象疾患】

- 同種造血幹細胞移植の施行対象となる疾患（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病等）並びに自家造血幹細胞移植の施行対象となるユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫（造血幹細胞移植の前治療には、①ブスルファン（以下、「本薬」）とシクロホスファミド水和物（以下、「シクロホスファミド」）との併用投与、②全身放射線療法及びシクロホスファミドとの併用療法等が実施されている）。
- 全国調査報告書（日本造血幹細胞移植学会 平成 24 年度）によると、同種造血幹細胞移植件数は 3,395 件と報告されており、成人と小児の移植件数の比率は約 8 : 2 であること、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫の成人患者における自家造血幹細胞移植件数は、20 件程度と推察されることを考慮すると、本薬の対象となる患者は、年間約 2,800 人と推定される。

【開発の経緯】

- 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、同種造血幹細胞移植の前治療、並びにユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療に対する本薬 3.2 mg を 1 日 1 回、4 日間連日静脈内投与する用法・用量（以下、「本薬 1 日 1 回投与」）の有用性は医学薬学上公知と判断され、「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：ブスルファン（新用法・用量の追加）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。
- 上記の報告書を基に、平成 30 年 4 月 25 日に開催された医薬品第二部会にて、同種造血幹細胞移植の前治療並びにユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療に対する本薬 1 日 1 回投与の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効能・効果及び用法・用量で、本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）を行うことは可能と判断され、本申請に至った。

【作用機序・特徴】

- 本薬は、DNA 合成及び細胞分裂を阻害するアルキル化剤である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- 造血幹細胞移植の前治療を効能・効果とする薬剤（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
サイモグロブリン	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
エンドキサン	シクロホスファミド
フルダラ	フルダラビンリン酸エステル
アルケラン	メルファラン

【海外の開発状況】

- 平成 29 年 12 月時点において、造血幹細胞移植の前治療に対する本薬の 1 日 1 回、静脈内投与の用法・用量は、英国、ドイツ、フランス、オーストラリアで承認されている。

## 生物学的製剤基準の一部を改正する件について

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

### 1 制度の概要

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第42条第1項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関して必要な基準を設けることができるとされており、生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号。以下「基準」という。）において、ワクチン、血液製剤等に係る基準を定めている。

### 2 改正の概要

医薬品各条の部、「新鮮凍結人血漿<sup>しょう</sup>」の条について、必要な改正を行うもの。

### 3 改正の内容

医薬品各条の部、「新鮮凍結人血漿<sup>しょう</sup>」の条について、その表示事項の一部を改正するもの。



平成30年8月29日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
9	デシコビ配合錠 LT、同配合錠HT	日本たばこ産業株式会社	エムトリンタピ ン/テノホビ ル アラフェナミ ドフマル酸塩	HIV-1 感染症	<p>通常、成人及び12歳以上かつ体重35 kg以上の小児には、以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。</p> <p>1. リトナビル又はコビススタットと併用する場合は、デシコビ配合錠LT(エムトリンタピンとして200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして10 mg を含有)を1日1回1錠経口投与する。</p> <p>2. リトナビル又はコビススタットと併用しない場合は、デシコビ配合錠HT(エムトリンタピンとして200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして25 mg を含有)を1日1回1錠経口投与する。</p>	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。	平成28年12月9日	機構は、提出された試験結果に基づき評価を行った結果、日本人における本剤投与時のPKは確認されたと考えることから、承認条件は満たされたものと判断した。



平成30年8月29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	ジェービックV	一般財団法人阪大微生物病研究会	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	日本脳炎の予防	平成21年2月23日	8年	カテゴリ-1	—
2	①オルベスコ50μgインヘラー112吸入用 ②オルベスコ100μgインヘラー112吸入用 ③オルベスコ200μgインヘラー56吸入用 ④オルベスコ100μgインヘラー56吸入用	帝人ファーマ株式会社	シクレソニド	気管支喘息	①②③平成19年4月18日 ④平成23年1月21日	成人：8年 小児：残余期間	カテゴリ-1	—
3	アバステン点滴静注用100mg/4 mL アバステン点滴静注用400mg/16 mL	中外製薬株式会社	ペバシズマブ（遺伝子組換え）	① 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③ 手術不能又は再発乳癌 ④ 悪性神経膠腫 ⑤ 卵巣癌	①-1) 平成19年4月18日 ①-2) 平成21年9月18日 ② 平成21年11月6日 ③ 平成23年9月26日 ④ 平成25年6月14日 ⑤ 平成25年11月22日	①-1) 8年 ①-2) ①-1の残余期間 ② ①-1の残余期間 ③ ①-1の残余期間 ④ 10年 ⑤ ①-1の残余期間	カテゴリ-1	—
4	レミケード点滴静注用100	田辺三菱製薬株式会社	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	既存治療で効果不十分な下記疾患 ・関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎腸管型ペーチェット病、神型ペーチェット病、血管型ペーチェット病、川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ・中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）	・平成14年1月17日：「クローン病」に係る効能・効果での承認 ・平成15年7月17日：「関節リウマチ」に係る効能・効果を追加 ・平成19年1月26日：「ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」の効能・効果を追加（中略） ・平成27年8月24日：「腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病、血管型ペーチェット病」の効能・効果を追加 ・平成27年12月21日：「川崎病の急性期」の効能・効果を追加	10年	カテゴリ-1	—
5	ドキシル注20 mg	ヤンセンファーマ株式会社	ドキシソルピシン塩酸塩	1. エイズ関連カポジ肉腫 2. がん化学療法後に増悪した卵巣癌	1. 平成19年1月4日 2. 平成21年4月22日	1. 10年 2. 5年10カ月	カテゴリ-1	—

平成30年8月29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
6	メタストロン注	GE Healthcare Limited	塩化ストロンテウム ( $^{89}\text{Sr}$ )	固形癌患者における骨シンテグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛緩和	平成19年7月31日	8年	カテゴリー1	—

## (新聞発表用)

1	販売名	オラビ錠口腔用 50 mg
2	一般名	ミコナゾール
3	申請者名	株式会社そーせい
4	成分・含量	1錠中にミコナゾール 50 mg 含有する錠剤
5	用法・用量	通常、成人には1回1錠(ミコナゾールとして 50 mg)を1日1回、上顎歯肉(犬歯窩)に付着して用いる。
6	効能・効果	カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症
7	備考	本剤は、合成イミダゾール系抗真菌薬であるミコナゾールを有効成分として含有する口腔粘膜付着錠である。 「添付文書(案)」を別紙として添付



口腔粘膜付着型  
口腔咽喉カンジダ症治療剤

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

# オラビ<sup>®</sup>錠口腔用50mg

ORAVI<sup>®</sup>Mucoadhesive Tablets 50mg

ミコナゾール付着錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2006年10月

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ワルファリンカリウム、ピモジド、キニジン、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、プロナンセリン、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、リバーロキサパン、アスナブレビル、ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項(1)参照)
3. 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(1)参照)

## 【組成・性状】

販売名	オラビ錠口腔用50mg
有効成分・含量	1錠中 日局 ミコナゾール50mg
添加物	ヒプロメロース、濃縮乳タンパク質、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク
色調・剤形	片側が曲面の白色～微黄色の付着錠
外形	
サイズ	直径約8mm 厚さ約2.3mm 重量約115mg
識別コード	L

## 【効能・効果】

カンジダ属による口腔咽喉カンジダ症

## 【用法・用量】

通常、成人には1回1錠(ミコナゾールとして50mg)を1日1回、上顎歯肉(犬歯窩)に付着して用いる。

## &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

- (1) 本剤は口腔粘膜に付着して用いる錠剤であるため、そのまま飲み込んだり、なめたり、噛み砕いたりせずに使用すること。(「適用上の注意」の項参照)
- (2) 本剤の投与期間は原則として14日間とする。

## 【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)  
スルホニル尿素系血糖降下剤を投与中の患者(「重要な基本的注意」の項、「相互作用」の項(2)参照)
2. 重要な基本的注意  
ミコナゾールゲル経口用とスルホニル尿素系血糖降下剤との併用において、スルホニル尿素系血糖降下剤の作用が増強され、低血糖症状をきたした症例が報告されている。これらと併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること(「相互作用」の項(2)参照)。

## 3. 相互作用

本薬はCYP3A及びCYP2C9を阻害する。

## (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、重篤な出血あるいは著しいINR上昇があらわれることがある。また、併用中後後も、ワルファリンの作用が遅延し重篤な出血を来したとの報告もある。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。	ミコナゾールがワルファリンの代謝酵素であるCYP2C9を阻害することによると考えられる。
ピモジド オーラップ	ピモジドによるQT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP3Aを阻害することによると考えられる。
キニジン 硫酸キニジン	キニジンによるQT延長等があらわれるおそれがある。	
トリアゾラム ハルシオン	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長があらわれるおそれがある。	
シンバスタチン リポバス	シンバスタチンによる横紋筋融解症があらわれるおそれがある。	
アゼルニジピン カルブロック、 レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード プロナンセリン ロナセン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
エルゴタミン酒石酸塩 クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン メシル酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用があらわれるおそれがある。	
リバーロキサパン イグザレルト	リバーロキサパンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	
アスナブレビル スンベプラ ジメンシー配合錠	アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現又は重症化するおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩 ジャクスタピッド	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等	これらの薬剤の作用を増強することがある。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクロームP450を阻害することによって考えられる。
フェニトイン		ミコナゾールがフェニトインの代謝酵素であるCYP2C9を阻害することによって考えられる。
カルバマゼピン		ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP3Aを阻害することによって考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル イリノテカン塩酸塩水和物	これらの薬剤による骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある。	
タクロリムス水和物 アトルバスタチン ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン等 ジヒドロピリジジン系カルシウム拮抗剤 ニフェジピン等 ベラパミル シルデナフィル アルプラゾラム ミダゾラム プロチゾラム メチルプレドニゾロン セレギリン エバスタチン イマチニブメシル酸塩 ジソピラミド シロスタゾール	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
HIVプロテアーゼ阻害剤 インジナビル硫酸塩 エタノール付加物、サキナビルメシル酸塩、リトナビル等	ミコナゾール又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	ミコナゾールとこれらの薬剤とのCYP3Aに対する競合的阻害作用によって考えられる。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験における副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、総症例62例中18例(29.0%)であった。主な副作用は、味覚異常(8.1%)、適用部位不快感(4.8%)、腹部不快感(3.2%)、悪心(3.2%)等であった。(承認時)その他の副作用  
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 <sup>(注1)</sup>
胃腸障害		腹部不快感、悪心、腹痛、上腹部痛、口唇炎、下痢、胃腸障害、口腔内不快感	嘔吐、口内乾燥、歯肉痛、舌痛、歯肉そう痒症、口腔内潰瘍形成
一般・全身障害および投与部位の状態		適用部位不快感、適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位疼痛、適用部位潰瘍、適用部位炎症、適用部位皮膚剥脱、倦怠感	疲労、疼痛
感染症および寄生虫症		歯冠周囲炎	上気道感染
筋骨格系および結合組織障害		背部痛	

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 <sup>(注1)</sup>
神経系障害	味覚異常	頭痛	味覚消失
精神障害		不安	
皮膚および皮下組織障害		発疹	そう痒症
その他			食欲不振、ほてり
臨床検査		心電図ST部分下降、血中アルカリホスファターゼ増加	

注1) 海外のみで認められた副作用については頻度不明とした。

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婦人には投与しないこと。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、経口投与による動物実験(ラット)において、死産仔数の増加が認められたとの報告がある<sup>1)</sup>。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが報告されている<sup>2)</sup>。]

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) 交付時:

本剤は湿度の影響を受けやすいのでボトル包装品のまま交付すること。また、本剤の使用にあたっては、患者等に対して、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を十分に説明すること。

(2) 使用時:

- 1) 本剤は乾いた手でボトルから取り出し、上顎歯肉(犬歯窩)に本剤を付着すること。
- 2) 本剤の付着方法は、刻印(L)のない面(曲面)を、上顎歯肉に置き、30秒間上唇の上から指で軽く押しながら本剤を保持し上顎歯肉に付着すること。その後、数分間は舌で本剤を触らないようにすること。
- 3) 本剤はいったん付着したら、徐々に溶解するので、そのままにしておくこと。
- 4) 次に本剤を使用する場合には、反対側の歯肉に付着すること。その際は、前回の製剤が残っていたら、取り除いてから使用すること。
- 5) 本剤が口腔内にあるとき、飲食は通常どおり行ってよいが、本剤が歯肉に付着するのを妨げるおそれがある行為(ガムを噛む等)は避けること。
- 6) 湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかり締めること。

(3) 使用後:

- 1) 本剤が付着しないか、6時間以内にはがれたときは、はがれた製剤を速やかに元の位置に付着すること。はがれた製剤が付着しないときは、新たな本剤を使用すること。
- 2) 付着後6時間以内に本剤を飲み込んだときは、コップ一杯の水を飲んでから、一度だけ新たな本剤を使用すること。
- 3) 付着後6時間以上経ってから本剤がはがれたり、本剤を飲み込んだりしたときは、翌日まで新たな本剤を使用しないこと。

**【薬物動態】**

健康成人12例を対象に、本剤1錠を1回、上顎歯肉に付着し、唾液中、舌背付着液中及び血漿中のミコナゾール濃度を経時的に測定した<sup>3)</sup>。

表 健康成人に本剤1錠を1回、上顎歯肉に付着したときのミコナゾールの薬物動態パラメータ

	例数	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	t <sub>max</sub> (hour)	AUC <sub>0-24h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
唾液	12	345.98 $\pm$ 201.84	14.08 $\pm$ 6.27	2628.07 $\pm$ 1106.24
舌背付着液	12	2506.35 $\pm$ 3420.37	16.50 $\pm$ 6.83	23339.95 $\pm$ 21903.32
血漿	12	(2.12 $\pm$ 1.03) $\times 10^{-3}$	18.10 $\pm$ 6.22	(24.84 $\pm$ 12.41) $\times 10^{-3}$

平均値 $\pm$ 標準偏差

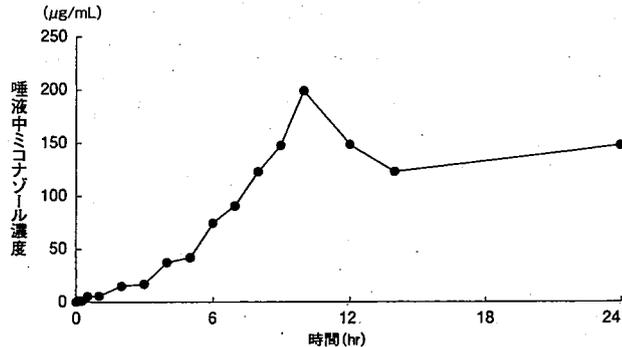


図 唾液中ミコナゾール濃度の推移

**【臨床成績】**

**国内臨床成績<sup>4)</sup>**

口腔咽頭カンジダ症患者を対象として、本剤1回1錠、1日1回を14日間投与時の有効性及び安全性を検討することを目的に、ミコナゾールゲル剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。治験薬投与開始15日目における病変スコア及び症状スコアに基づく臨床効果について、治癒率は、本剤群46.8% (29/62例)、ミコナゾールゲル剤群47.5% (29/61例)であった。

**【薬効薬理】**

**1. カンジダに対する作用**

**最小発育阻止濃度**

口腔咽頭カンジダ症患者からのCandida属臨床分離株に対する最小発育阻止濃度(MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>)は下表のとおりであった<sup>4)</sup>。

菌種(供試菌株数)	MIC <sub>50</sub> /MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Candida albicans</i> (110)	$\leq 0.03 / 0.06$
<i>glabrata</i> (18)	0.5 / 1
<i>tropicalis</i> (10)	0.06 / 1

**2. 作用機序**

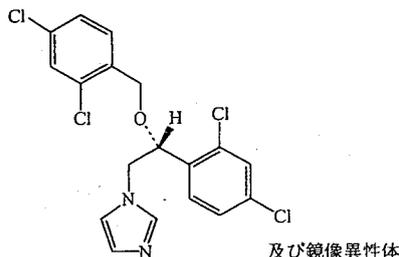
ミコナゾールはチトクロームP450依存性14 $\alpha$ -sterol demethylaseに作用し、真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌活性を示す<sup>5)</sup>。また、ミコナゾールは高濃度では細胞の壊死性変化をもたらす殺菌的作用を有する<sup>6)</sup>。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名：ミコナゾール(miconazole)

化学名：1-[(2RS)-2-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1H-imidazole

構造式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：416.13

性状：ミコナゾールは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。  
本品はメタノール、エタノール(95)または酢酸(100)に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点：84～87℃

**【包装】**

14錠：[乾燥剤入りプラスチックボトル]

**【主要文献】**

- 1) 伊藤千尋 他：医薬品研究 7 (4) : 535, 1976
- 2) 大澤伸雄 他：医薬品研究 24 (2) : 151, 1993
- 3) 社内資料：国内第I相臨床試験
- 4) 社内資料：国内第III相臨床試験
- 5) Hitchcock, CA. et al. : Biochem. J., 266 : 475, 1990
- 6) Kobayashi, D. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 46 (10) : 3113, 2002

**【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。

富士フィルムファーマ株式会社 お客様相談室  
東京都港区西麻布二丁目26番30号  
TEL : 0120-121210 FAX : 03-6418-3880

販売元

**富士フィルムファーマ株式会社**  
東京都港区西麻布二丁目26番30号

製造販売元

**株式会社そーせい**  
東京都千代田区麹町二丁目1番地



(新聞発表用)

1	販 売 名	パージェタ点滴静注 420mg/14mL
2	一 般 名	ペルツズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1バイアル中にペルツズマブ (遺伝子組換え) を420 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	トラスツズマブ (遺伝子組換え) と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には840mg を、2回目以降は420mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。 <u>ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。</u> 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 style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	HER2陽性の手術不能又は再発乳癌 <p style="text-align: right;">(取消線部削除)</p>
7	備 考	別紙：添付文書 (案)



規制区分：生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品<sup>注2</sup>  
貯 法：遮光、2～8℃保存  
使用期限：包装に表示の使用  
期限内に使用する  
こと

抗悪性腫瘍剤／抗HER2<sup>注1</sup>ヒト化モノクローナル抗体  
**パージェタ<sup>®</sup>点滴静注420mg/14mL**  
**PERJETA<sup>®</sup>**  
ペルツズマブ(遺伝子組換え)注

承認番号	22500AMX01001
薬価収載	2013年8月
販売開始	2013年9月
国際誕生	2012年6月
効能追加	年月



【警告】

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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

販 売 名	パージェタ点滴静注 420mg/14mL	
成分・含有量 (1バイアル中)	内 容 量	14.0mL
	有 効 成 分	ペルツズマブ(遺伝子組換え) <sup>注2</sup> 420mg
	添 加 物	L-ヒスチジン 43.5mg、氷酢酸 9.2mg、精製白糖 575.1mg、ポリソルベート 20 2.8mg
剤 形	注射剤(バイアル)	
性 状	無色～微褐色の液	
pH	6.0±0.3	
浸 透 圧 比	0.4～0.7(生理食塩液に対する比)	

注3) 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。製造工程の培地成分として**ブタ由来成分**(ペプトン)を使用している。

【効能・効果】

○ HER2 陽性の乳癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

HER2 陽性の検査は、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。

【用法・用量】

トラスツズマブ(遺伝子組換え)と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には840mgを、2回目以降は420mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。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＞

1. トラスツズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤の中止後に本剤を投与するときには、トラスツズマブと併用すること(【臨床成績】の項参照)。
2. 本剤と併用するトラスツズマブ以外の抗悪性腫瘍剤は【臨床成績】の項を熟知した上で選択すること。
3. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
4. 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、以下のとおり投与することが望ましい。
  - (1) 前回投与日から6週間未満のときには、420mgを投与する。
  - (2) 前回投与日から6週間以上のときには、改めて初回投与量の840mgで投与を行う。なお、次回以降は420mgを3週間間隔で投与する。
5. 本剤投与時には、バイアルから本剤溶液を14mL抜き取り、日局生理食塩液250mLに添加し、点滴静注する。

【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) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその投与歴のある患者[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]
- (2) 胸部への放射線治療歴のある患者[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]
- (3) うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈(心房細動、発作性上室性頻脈を除く)のある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るおそれがある。]
- (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[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]
- (5) 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るおそれがある。]
- (6) 左室駆出率(LVEF)が低下している患者[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) Infusion reaction(症状:悪寒、発熱、疲労、悪心、紅斑、高血圧、呼吸困難等)が、本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には本剤の投与速度を遅らせる、又は投与を中断し、適切な処置を行うこと。また、2回目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、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には

注1) 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)

注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

適切な処置を行うとともに、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）。

- (2) 左室機能不全（うっ血性心不全を含む）があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、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、休業、投与再開、あるいは中止を判断すること（「慎重投与」の項参照）。

### 3. 副作用

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA 試験）でドセタキセル水和物、トラスツズマブ及び本剤が併用投与された 407 例（日本人 26 例を含む）において、副作用が 396 例（97.3%）に認められた。主な副作用は、下痢 236 例（58.0%）、脱毛症 232 例（57.0%）、倦怠感 212 例（52.1%）、好中球減少症 207 例（50.9%）、悪心 149 例（36.6%）、爪の異常 145 例（35.6%）、ニューロパチー 126 例（31.0%）、発疹 125 例（30.7%）等であった。（承認時）

HER2 陽性の早期乳癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APHINITY 試験）で、本剤及びトラスツズマブが投与された 2,364 例（日本人 147 例を含む）において、副作用が 1,538 例（65.1%）に認められた。主な副作用は、下痢 780 例（33.0%）、発疹 346 例（14.6%）、疲労 280 例（11.8%）、悪心 206 例（8.7%）、筋骨格痛 166 例（7.0%）、爪の障害 165 例（7.0%）、好中球減少症 157 例（6.6%）、口内炎 141 例（6.0%）等であった。（効能・効果及び用法・用量追加承認時）

#### (1) 重大な副作用<sup>注4)</sup>

- 好中球減少症（13.1%）、白血球減少症（6.2%）：発熱性好中球減少症、好中球減少症、白血球減少症があらわれることがあり、感染症により死亡に至った例も報告されているので、定期的に血液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適切な処置を行うこと。
- Infusion reaction（4.4%<sup>注5)</sup>：悪寒、発熱、疲労、紅斑、高血圧、呼吸困難等を含む 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し、重篤な Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。
- アナフィラキシー（0.1%）、過敏症（2.6%）：アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺疾患（0.3%）：間質性肺疾患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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）：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には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

注4) HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA 試験）及び HER2 陽性の早期乳癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APHINITY 試験）でみられた発現頻度を示した。

注5) HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA 試験）、及び HER2 陽性の早期乳癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（APHINITY 試験）において、本剤注入中に発現した Infusion reaction の頻度を記載した。

#### (2) その他の副作用<sup>注4)</sup>

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

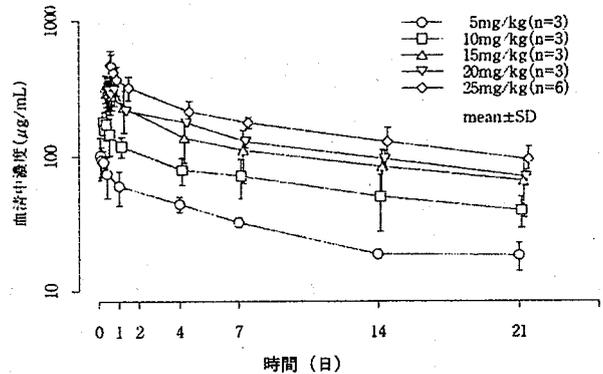
	5%以上	2~5%未満	2%未満
精神神経系	末梢性ニューロパチー（末梢性感覚ニューロパチー等）、味覚異常	頭痛、錯感覚、浮動性めまい、不眠症	感覚鈍麻、神経毒性
眼		流涙増加	眼乾燥、結膜炎、視力障害、霧視、視力低下
消化器	下痢（36.7%）、悪心（12.8%）、口内炎、食欲減退、嘔吐、腹痛	便秘、消化不良	口内乾燥、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、嚥下障害、胃腸炎、口唇炎、肛門の炎症、肛門出血、肛門周囲痛、肛門そう痒症
循環器		駆出率減少	ほてり、心不全、動悸、高血圧、頻脈、左室機能不全、静脈炎、うっ血性心不全
呼吸器		鼻出血、上気道感染（鼻咽頭炎等）、呼吸困難、咳嗽	鼻漏、鼻乾燥、口腔咽頭痛、胸水、発声障害
皮膚	発疹（16.8%）、脱毛症（12.6%）、爪の障害（10.7%）、そう痒症	皮膚乾燥、皮膚炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪感染（爪囲炎等）	紅斑、皮膚色素過剰、ざ瘡
肝臓		ALT（GPT）増加	AST（GOT）増加、γ-GTP増加
腎臓			排尿困難
血液	貧血		血小板減少症、血小板数減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少症

	5%以上	2~5%未満	2%未満
その他	疲労 (14.7%)、筋骨格痛 (筋肉痛等)、無力症、浮腫 (末梢性浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫)、粘膜障害 (粘膜の炎症等)、関節痛	発熱、筋痙縮、四肢痛、注入に伴う反応、体重減少、悪寒	背部痛、低マグネシウム血症、疼痛、低カリウム血症、胸痛、尿路感染、倦怠感、カンジダ感染、インフルエンザ様疾患、筋力低下、月経障害、体重増加、胸部不快感、注射部位反応、蜂巣炎、ヘルペスウイルス感染、体液貯留、熱感、リンパ浮腫

とおりであった。AUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>は5~25mg/kgの用量域で用量比例性を示した。全身クリアランス及び定常状態の分布容積は、投与量によらず同様の値を示した。

注6) 本剤の承認された用法・用量は、初回投与時840mg、2回目以降420mg、投与時間60分、3週間間隔投与である(【用法・用量】の項参照)。

単回投与後の血清中濃度推移



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (days)	CL (mL/day/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
5 (n=3)	105±32.4	902±121	11.1±0.5	5.62±0.82	90.2±12.8
10 (n=3)	181±32.6	2230±773	14.4±2.7	4.82±1.53	93.7±18.7
15 (n=3)	320±73.2	3970±1740	16.8±4.0	4.25±1.66	94.1±40.9
20 (n=3)	340±51.3	4150±507	15.0±2.6	4.87±0.58	99.6±10.8
25 (n=6)	498±108	6060±1900	16.3±5.9	4.54±1.66	94.7±12.3

(平均値±標準偏差)

#### 4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、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投与しないこと。妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物試験(サル)では、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められている。また、胎児の血清中に本薬が検出されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本薬の乳汁への移行性については不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。]

#### 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。[使用経験がない。]

#### 7. 適用上の注意

##### (1) 調製時

- 1) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 2) 調製時は静かに転倒混和すること。
- 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

##### (2) 投与時

- 1) 他剤との混注をしないこと。
- 2) 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

抗ペルツズマブ抗体は、国際共同第Ⅲ相試験(CLEOPATRA試験)の本剤群386例中11例(2.8%)、プラセボ群372例中23例(6.2%)に検出されたが、抗ペルツズマブ抗体発現と明らかに関連したアナフィラキシー/過敏症は認められていない。第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では366例中2例(0.5%)で抗ペルツズマブ抗体が検出され、共に過敏症が発現した。なお、使用された抗ペルツズマブ抗体測定法では、検体中のペルツズマブ及び抗トラストズマブ抗体が測定結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。

#### 【薬物動態】

##### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与時<sup>[1]</sup>

進行固形癌患者に本剤5~25mg/kgを90分間<sup>[2]</sup>で点滴静注したとき、ペルツズマブの薬物動態は以下の

注7) 初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m<sup>2</sup>に増量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60mg/m<sup>2</sup>(ただし、75mg/m<sup>2</sup>まで増量可能)である。

トラストズマブ及びドセタキセルを併用したときのペルツズマブの血清中濃度推移

サイクル	ペルツズマブの血清中濃度 (µg/mL)	
	トラフ濃度	ピーク濃度
1	—	272±94.8 (n=4)
3	53.9±7.67 (n=4)	195±40.7 (n=4)
6	52.8±11.4 (n=3)	214±21.5 (n=3)
9	62.3±16.5 (n=4)	212±29.4 (n=4)
12	60.9±26.7 (n=4)	219±41.8 (n=4)
15	59.2±19.0 (n=3)	228±31.6 (n=3)

2.母集団薬物動態解析の成績 (日本人及び外国人のデータ) [3]

HER2 陽性転移・再発乳癌患者を含む各種固形癌患者 440 例 (日本人 22 例を含む) の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を実施したところ、CL は血清アルブミンが高値の患者で低下、除脂肪体重が高値の患者で上昇し、また、 $V_c$ 、 $V_p$  は除脂肪体重が高値の患者で上昇したが、その程度は大きくなく除脂肪体重及び血清アルブミンに基づく用量調節の必要はないと考えられた。最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった。

母集団薬物動態解析から推定されたパラメータ

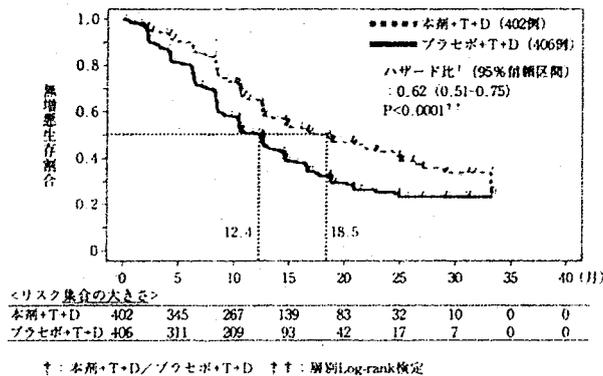
CL (L/day)	$V_c$ (L)	$V_p$ (L)	$t_{1/2}$ (day)
0.235	3.11	2.46	18.0

【臨床成績】

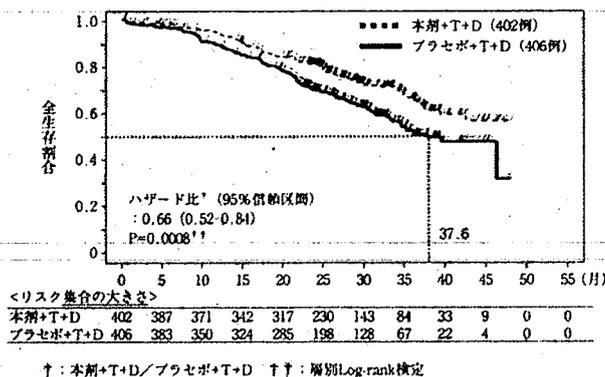
<国際共同臨床試験 (CLEOPATRA 試験) における成績> [4]

転移・再発乳癌に対する前治療歴のない HER2 陽性 (IHC 法 3+又は FISH 法陽性) 転移・再発乳癌患者 808 例 (国内 53 例を含む) を対象に、プラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセル (プラセボ+T+D 群) と本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル (本剤+T+D 群) を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又は本剤は初回投与量 840mg、2 回目以降、維持投与量 420mg を 3 週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量 8mg/kg (体重)、2 回目以降、維持投与量 6mg/kg を 3 週間間隔で投与した。有害事象又はその他の理由によるドセタキセル中止後は本剤及びトラスツズマブは同一の用法・用量で病勢進行まで投与継続した。ドセタキセルは 75mg/m<sup>2</sup> を 3 週間間隔で投与した。本剤及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から 6 週間未満のときには維持投与量を投与し、6 週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を 3 週間間隔で投与した。主要評価項目である独立判定機関による無増悪生存期間において、プラセボ+T+D 群に比べて本剤+T+D 群で有意な延長が認められた。

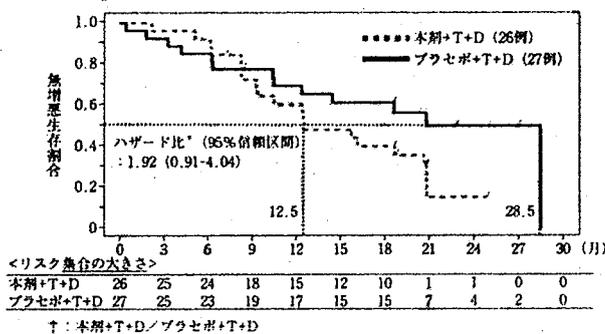
独立判定機関評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



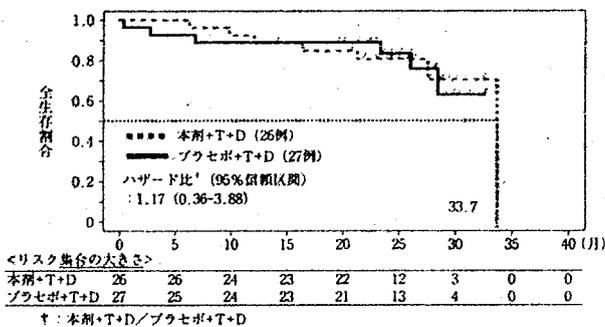
全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



日本人部分集団における独立判定機関評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



日本人部分集団における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



<国際共同臨床試験 (APHINITY 試験) における成績> [5]

HER2 陽性 (IHC 法 3+又は FISH/CISH 法陽性) の早期乳癌の術後患者 (①TNM 分類で T0 を除くリンパ節転移を有する患者、②原発巣の腫瘍径が 1cm 超でリンパ節転移を有しない患者、及び③ (i) 組織学的/核グレードが Grade3、(ii) HR 陰性、(iii) 35 歳未満のうち、少なくとも 1つを満たす原発巣の腫瘍径が 0.5cm 超で 1cm 以下のリンパ節転移を有しない患者) 4,804 例 (国内 302 例を含む) を対象に、術後薬物療法としてプラセボ+トラスツズマブ+化学療法<sup>註 8)</sup> (プラセボ群) と本剤+トラスツズマブ+化学療法<sup>註 8)</sup> (本剤群) を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又は本剤は初回投与量 840mg、2 回目以降、維持投与量 420mg を 3 週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量 8mg/kg (体重)、2 回目以降、維持投与量 6mg/kg を 3 週間間隔で投与した。本剤及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から 6 週間未満のときには維持投与量を投与し、6 週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を 3 週間間隔で投与した。本剤及びトラスツズマブは 1 年間投与した。主

要評価項目である乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間 (IDFS) において、プラセボ群に比べて本剤群で有意な延長が認められた。

注 8) アントラサイクリン系薬剤を含む場合は、3 週間を 1 サイクルとして、FEC 療法 (5-FU500~600mg/m<sup>2</sup>、エピルビシン 90~120mg/m<sup>2</sup><sup>註9)</sup>、シクロホスファミド 500~600mg/m<sup>2</sup>)、FAC 療法 (5-FU500~600mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン 50mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド 500~600mg/m<sup>2</sup>)、EC 療法 (エピルビシン 90~120mg/m<sup>2</sup><sup>註9)</sup>、シクロホスファミド 500~600mg/m<sup>2</sup>) 又は AC 療法 (ドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド 500~600mg/m<sup>2</sup>) のいずれかを 3~4 サイクル投与した後、本剤 (又はプラセボ) + タキサン系薬剤 (ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup><sup>註7)</sup> 又はパクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup><sup>註10)</sup> + トラスツズマブを逐次投与した。ドセタキセルは 3 週間を 1 サイクルとして 3~4 サイクル投与した。パクリタキセルは 1 週間間隔で 12 週間投与した<sup>註10)</sup>。アントラサイクリン系薬剤を含まない場合は、3 週間を 1 サイクルとして、本剤 (又はプラセボ) + トラスツズマブ + ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup><sup>註7)</sup> + カルボプラチン AUC 6mg・min/mL 相当量 (最大 900mg/body まで<sup>註11)</sup>) を 6 サイクル同時併用投与した。

注 9) 国内において承認されている用量は 100mg/m<sup>2</sup> である。

注 10) 国内において承認されている用量は 210mg/m<sup>2</sup> (A 法, 少なくとも 3 週間休業) 又は 100mg/m<sup>2</sup> (B 法, 週 1 回投与を 6 週連続し, 少なくとも 2 週間休業) である。

注 11) 国内において承認されている用量は 300~400mg/m<sup>2</sup> である。

APHINITY 試験の有効性に関する成績

	本剤群	プラセボ群
IDFS <sup>註12)</sup>		
イベント発現例数 (発現率)	171 (7.1%)	210 (8.7%)
3年IDFS [95%信頼区間]	94.1% [93.1-95.0]	93.2% [92.2-94.3]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.81 [0.66-1.00]	
P値 <sup>註13)</sup>	0.0446	

注 12) 乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間

注 13) 層別 Log-rank 検定 (両側有意水準 5%)

<海外臨床試験 (NEOSPHERE 試験) における成績> <sup>[6]</sup>  
HER2 陽性 (IHC 法 3+又は IHC 法 2+かつ FISH/CISH 法陽性) の早期乳癌の術前患者 (原発巣の腫瘍径が 2 cm 超で遠隔転移を有しない患者) 417 例を対象に、術前薬物療法としてトラスツズマブ + ドセタキセル (T+D 群)、本剤 + トラスツズマブ + ドセタキセル (本剤+T+D 群)、本剤 + トラスツズマブ (本剤+T 群)<sup>註14)</sup>、本剤 + ドセタキセル (本剤+D 群)<sup>註14)</sup> を比較する第 II 相非盲検無作為化 4 群比較試験を実施した。本剤は初回投与量 840mg、2 回目を以降、維持投与量 420mg を 3 週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量 8mg/kg (体重)、2 回目を以降、維持投与量 6mg/kg を 3 週間間隔で投与した。ドセタキセルは 75mg/m<sup>2</sup><sup>註7)</sup> を 3 週間間隔で投与した。いずれの薬剤も 3 週間を 1 サイクルとして、術前薬物療法として 4 サイクル投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて 1 年間投与

した。主要評価項目である病理学的完全奏効 (pCR) 率において、T+D 群に比べて本剤+T+D 群で有意に高かった。

注 14) 本剤の承認された用法・用量は、トラスツズマブ (遺伝子組換え) と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与である。

NEOSPHERE 試験の有効性に関する成績

	T+D 群 N=107	本剤+T+D 群 N=107	本剤+T 群 N=107	本剤+D 群 N=96
pCR [95%信頼区間]	29.0% [20.6-38.5]	45.8% [36.1-55.7]	16.8% [10.3-25.3]	24.0% [15.8-33.7]
P値 <sup>註15)</sup>	-	0.0141 (vs.T+D 群)	0.0198 (vs.T+D 群)	0.0030 (vs.本剤+T+D 群)

注 15) Cochran Mantel-Haenszel 検定 (Simes 法による多重性調整 P 値を算出、有意水準を両側 20% とした)

<海外臨床試験 (TRYPHAENA 試験) における成績> <sup>[7]</sup>  
HER2 陽性 (IHC 法 3+又は IHC 法 2+かつ FISH/CISH 法陽性) の早期乳癌の術前患者 (原発巣の腫瘍径が 2 cm 超で遠隔転移を有しない患者) 225 例を対象に、術前薬物療法として本剤 + トラスツズマブ + 化学療法<sup>註16)</sup> を比較する第 II 相非盲検無作為化 3 群 (A 群、B 群、C 群) 比較試験を実施した。本剤は初回投与量 840mg、2 回目を以降、維持投与量 420mg を 3 週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量 8mg/kg (体重)、2 回目を以降、維持投与量 6mg/kg を 3 週間間隔で投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて 1 年間投与した。主要評価項目である術前薬物療法における忍容性に問題は認められなかった。副次評価項目である pCR 率は、A 群が 61.6%、B 群が 57.3%、C 群が 66.2% であった。

注 16) A 群: 3 週間を 1 サイクルとして、本剤 + トラスツズマブ + FEC 療法 (5-FU500mg/m<sup>2</sup>、エピルビシン 100mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド 600mg/m<sup>2</sup>) を 3 サイクル投与した後、本剤 + トラスツズマブ + ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup><sup>註7)</sup> を 3 サイクル投与した。  
B 群: 3 週間を 1 サイクルとして、FEC 療法を 3 サイクル投与した後、本剤 + トラスツズマブ + ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup><sup>註7)</sup> を 3 サイクル投与した。  
C 群: 3 週間を 1 サイクルとして、本剤 + トラスツズマブ + ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup><sup>註7)</sup> + カルボプラチン AUC 6mg・min/mL 相当量を 6 サイクル投与した。

#### 【薬効薬理】

##### 1. 抗腫瘍効果 <sup>[9], [9]</sup>

本薬は HER2 を高発現するヒト乳癌由来 BT474JB 細胞株を皮下移植したマウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、HER2 を高発現するヒト乳癌由来 KPL-4 細胞株を同所移植したマウスにおいて、トラスツズマブとの併用で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

##### 2. 作用機序 <sup>[9], [10], [11]</sup>

本薬は、HER2 のダイマー形成に必須な領域である細胞外領域のドメイン II に特異的に結合し、リガンド刺激による HER2/HER3 のダイマー形成を阻害する。その結果として、リガンド刺激による HER2 のリン酸化、その下流に位置する PI3K-Akt 及び MAPK の両キナーゼの活性化を阻害することで、細胞の増殖を抑制すると考えられる。標的細胞として KPL-4 細胞、エフェクター細胞としてヒト末梢血単核球を用いた試験系では、本薬による抗体依存性細胞障害活性が認められた。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： ペルツズマブ (遺伝子組換え)  
(Pertuzumab (Genetical Recombination)) (JAN)  
構造式： アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 449 個の  
重鎖 2 分子からなる糖たん白質  
分子式： 軽鎖 (C<sub>1043</sub>H<sub>1604</sub>N<sub>272</sub>O<sub>336</sub>S<sub>6</sub>)  
重鎖 (C<sub>2195</sub>H<sub>3387</sub>N<sub>583</sub>O<sub>672</sub>S<sub>16</sub>)  
分子量： 約 148,000

### 【包装】

パーシエタ点滴静注 420mg/14mL : 1 バイアル

### 【主要文献】

1. 社内資料: 薬物動態<国内第 I 相試験—単回投与>
2. 社内資料: 薬物動態<CLEOPATRA 試験サブスタディー  
反復投与>
3. 社内資料: 薬物動態<母集団薬物動態解析>
4. 社内資料: 臨床成績<CLEOPATRA 試験>
5. 社内資料: 臨床成績<APHINITY 試験>
6. 社内資料: 臨床成績<NEOSPHERE 試験>
7. 社内資料: 臨床成績<TRYPHAENA 試験>
8. 社内資料: 抗腫瘍効果<HER2 高発現ヒト乳癌株  
BT474JB 移植モデルにおける抗腫瘍効果>
9. Scheuer, W., et al.: Cancer Res 69:9330, 2009
10. Franklin, M.C., et al.: Cancer Cell 5 : 317, 2004
11. Agus, D.B., et al.: Cancer Cell 2:127, 2002

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求  
ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部  
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1  
電話 : 0120-189706  
Fax : 0120-189705  
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



**中外製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

®F. Hoffman-Laroche (スイス) 登録商標  
84010960

## (新聞発表用)

1	販 売 名	①トラスツズマブBS点滴静注用60mg「ファイザー」 ②トラスツズマブBS点滴静注用150mg「ファイザー」
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3〕
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	①1バイアル（8 mL）中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続3〕 64.5mgを含有 ②1バイアル（15 mL）中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続3〕 156.6mgを含有
5	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3〕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3〕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。
6	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
7	備 考	取扱い区分：1-(7)バイオ後続品 「添付文書（案）」は別紙として添付 本剤は，抗HER2ヒト化モノクローナル抗体製剤であり，ハーセプチン注射用60 / 同注射用150に対するバイオ後続品として，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・再発の胃癌の効能・効果について申請した。  〔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。  生物由来製品，処方箋医薬品



PF-05280014

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

20XX年XX月作成(第1版)

日本標準商品分類番号  
874291

抗HER2<sup>注1)</sup>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<sup>注2)</sup>

トラスツズマブBS点滴静注用60mg「ファイザー」

トラスツズマブBS点滴静注用150mg「ファイザー」

TRASTUZUMAB BS for Intravenous Infusion 60mg・150mg [Pfizer]

トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続3]製剤

貯法：2～8℃に保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注1：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)

注2：注意—医師等の処方箋により使用すること

	60mg	150mg
承認番号	XXXXXX	XXXXXX
薬価収載	XX年X月	XX年X月
販売開始	XX年X月	XX年X月

**【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<sup>5)</sup>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

迫症候群等)が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品<sup>5)</sup>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)

PFIZER CONFIDENTIAL

Page 1

PF-05280014

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」はトラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続 3]製剤を指す。

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

販売名	トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「ファイザー」	トラスツズマブBS点滴静注用150 mg「ファイザー」
成分・含有量	トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続3] <sup>注1)</sup> 64.5 mg	トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続3] <sup>注2)</sup> 156.6 mg
(1バイアル中) <sup>注3)</sup>	精製白糖 59 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.5 mg、L-ヒスチジン 1.2 mg、ポリソルベート20 0.3 mg	精製白糖 144 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.5 mg、L-ヒスチジン 3.0 mg、ポリソルベート20 0.6 mg

#### 2. 性状

性状	白色の粉末又は塊
剤形	注射剤(バイアル)
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり	
pH	5.5~6.3
浸透圧	58~80 mOsm/kg
溶状	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色~微黄褐色の液である。

注1: 本剤は、日局注射用水(点滴静注用60 mg: 3.0 mL、点滴静注用150 mg: 7.2 mL)を抜き取り、1バイアルに溶解した時にトラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続 3]濃度が21 mg/mLとなるように過量充填されている。

注2: 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】

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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 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。
- HER2過剰発現が確認された胃癌の場合
  - 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。
  - 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 3]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 3]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

PFIZER CONFIDENTIAL

Page 2

090177e18f1b37b7Final\Final On: 09-Aug-2018 03:24 (GMT)

PF-05280014

## 1.8 添付文書 (案)

### 1.8.1 添付文書 (案)

法では2 mg/kgを、B法では6 mg/kgを投与する。

- (2)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。

4. 本剤の投与時には、日局注射用水(点滴静注用60 mg : 3.0 mL、点滴静注用150 mg : 7.2 mL)により溶解してトラスツズマブ[トラスツズマブ後続 3 ]21 mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液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。(「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)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。]
- (2)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。]
- (3)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。]
- (4)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、臨床学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。]
- (5)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。]
- (6)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。]
- (7)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

- (1)心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、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」、「臨床成績」の項参照)

- (2)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<sup>®</sup>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)

- (3)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<sup>®</sup>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)

- (4)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。

- (5)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(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」<sup>1)</sup>)等を熟読すること。

- (6)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 エムタンシ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

HER2過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価

PFIZER CONFIDENTIAL

Page 3

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

対象349例中、171例(49.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症35例(10.0%)、駆出率低下32例(9.2%)、Infusion reaction 31例(8.9%)、好中球減少29例(8.3%)、貧血18例(5.2%)、下痢15例(4.3%)、ニューロパチー 14例(4.0%)、悪心11例(3.2%)、白血球減少11例(3.2%)、疲労10例(2.9%)等であった。そのうち、日本人18例中、16例(88.9%)に副作用が認められ、主な副作用は、Infusion reaction 6例(33.3%)、脱毛症5例(27.8%)、ニューロパチー4例(22.2%)、味覚異常4例(22.2%)、倦怠感3例(16.7%)、悪心3例(16.7%)等であった。(承認申請時)

(1) 重大な副作用

1) 心障害(10.9%<sup>註1)</sup>) : 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<sup>§</sup>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<sup>§</sup>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のみ投与と継続を検討し、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(0.9%<sup>註1)</sup>) : 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(0.9%<sup>註1)</sup>) : 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(3.2%<sup>註1)</sup>)、好中球減少(8.3%<sup>註1)</sup>)、血小板減少(1.4%<sup>註1)</sup>)、貧血(5.2%<sup>註1)</sup>) : 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、黄疸、肝炎、肝障害(2.3%<sup>註1,2)</sup>) : 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<sup>註3)</sup>) : 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、脳血管障害、脳浮腫(いずれも頻度不明<sup>註3)</sup>) : 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<sup>註3)</sup>) : 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。

	10%以上 <sup>註1)</sup>	2~10%未満 <sup>註1)</sup>	2%未満 <sup>註1)</sup>	頻度不明 <sup>註3)</sup>
精神神経系		ニューロパチー、頭痛	めまい、健忘、自律神経失調、睡眠障害、短時間睡眠、不眠症、味覚異常	運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、錯覚、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、感覚鈍麻、振戦、嗜眠、回転性眩暈、浮動性めまい
消化器		悪心、下痢	口内炎、口内乾燥、消化不良、食欲不振、腹痛、腹部膨満、便秘、嘔吐	腸炎、口腔内潰瘍形成、鼓腸、上腹部痛、胃炎、嚥下障害
循環器			ほてり、右脚ブロック、拡張機能障害、血栓塞栓症、血栓性静脈炎、高血圧、充血、心筋線維症、心血栓症、心電図再分極異常、心房細動、僧帽弁疾患、僧帽弁閉鎖不全症、伝導障害、動悸、頻脈	血管拡張(潮紅、熱感、発赤)、低血圧、熱感、リンパ浮腫、起立性低血圧
呼吸器			咳嗽、肺高血圧症、肺塞栓症、鼻炎、鼻乾燥、鼻出血、鼻漏、頻呼吸、無気肺、胸水、呼吸困難	喘息、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻潰瘍、鼻部不快感、咽喉頭疼痛、気管支炎、しゃっくり
血液			血小板増加	プロトロンビン減少、ヘモグロビン減少

PF-05280014

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

	10%以上 <sup>注1)</sup>	2~10%未満 <sup>注1)</sup>	2%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注3)</sup>
皮膚	脱毛症	発疹	そう痒症、光線過敏症、紅斑、紫斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪の障害、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚感染、皮膚色素過剰	発汗、さ痒、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、爪破損、皮膚亀裂、色素沈着障害
肝臓			ビリルビン減少、肝腫大	肝機能異常
腎臓			クレアチニン増加、腎結石	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			眼の障害、眼乾燥、眼痛、動脈硬化性網膜症、霧視、流涙増加	結膜炎、視力障害
筋骨格系		関節痛	筋骨格痛、筋肉痛、骨痛、四肢痛	
代謝			カリウム減少、カリウム増加、ナトリウム増加、過少食、高血糖	
その他		疲労	インフルエンザ様疾患、悪寒、月経不順、倦怠感、創傷感染、創傷開、体重減少、体重増加、帯状疱疹、脱力、発熱、浮腫、無力症、膀胱炎、末梢性浮腫	疼痛、胸痛、背部痛、感染症、頸部痛、難聴、尿路感染症、上気道感染(鼻咽頭炎、咽頭炎等)、乳房痛、蜂巣炎、冷感、粘膜乾燥、筋骨格硬直、筋痙攣、胸部不快感、粘膜炎の炎症、インフルエンザ、丹毒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症、低アルブミン血症

注 1: 発現頻度は承認時の臨床試験の本剤で認められた結果に基づいている。

注 2: 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害に関連する事象の頻度

注 3: 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品で認められているもの。

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているので、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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>の動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/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<sup>®</sup>の動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/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)調製時

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、日局注射用水、日局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。

PF-05280014

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

[本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こる可能性がある。]

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マブ抗体が出現したとの報告(349例中1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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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】

外国第I相試験<sup>2)</sup>

外国人健康被験者を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>®</sup>を6 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す。

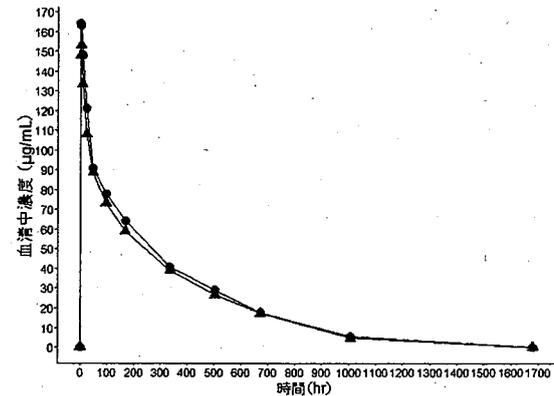
健康被験者に本剤又は先行バイオ医薬品<sup>®</sup>を6 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	パラメータの要約統計量 <sup>a)</sup>	
	本剤 (N=34)	先行バイオ医薬品 <sup>®</sup> (N=35)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	159 ± 26	174 ± 31
AUC <sub>last</sub> (µg·hr/mL)	35700 ± 6287	38510 ± 6569
AUC <sub>inf</sub> (µg·hr/mL)	37130 ± 6305	40330 ± 6994
CL (mL/hr/kg)	0.166 ± 0.026	0.153 ± 0.025
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	56.1 ± 8.2	51.7 ± 6.9
t <sub>1/2</sub> (hr)	213 ± 42	220 ± 42

注：パラメータは算術平均値±標準偏差で示した。

<sup>a)</sup>先行バイオ医薬品：Herceptin<sup>®</sup> (EUで承認されたトラスツマブ (遺伝子組換え) 製剤)

健康被験者に本剤又は先行バイオ医薬品<sup>®</sup>を6 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの血清中濃度推移 (中央値)<sup>2)</sup>



▲：本剤群 (n=34)，●：先行バイオ医薬品<sup>®</sup> (n=35)

注：定量下限 (0.5 µg/mL) 未満は0 µg/mLとして統計量を算出した。

先行バイオ医薬品<sup>®</sup>に対する本剤のC<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比の90%信頼区間は、事前に規定した許容範囲内 (80%~125%) に含まれたことから、両剤の薬物動態における同等性が確認された。

【臨床成績】

(1) 本剤の臨床成績

国際共同第III相試験<sup>3)</sup>

HER2 過剰発現が確認された遠隔転移を有する乳癌患者 707 名を対象とし、本剤+パクリタキセルと先行バイオ医薬品<sup>®</sup>+パクリタキセルを比較する国際共同第III相試験を実施した。28 日を1 サイクルとし、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>®</sup>は初回 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg を各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日に投与した。パクリタキセルは 80 mg/m<sup>2</sup> を各サイクルの第 1、8 及び 15 日に投与した。

主要評価項目

中央判定による第33週時点の客観的奏効率を以下に示す。

中央判定による第33週時点の客観的奏効率

	本剤 (N=352)	先行バイオ 医薬品 <sup>®</sup> (N=355)	リスク比 (95%信頼区間)
完全又は部分奏効が認められた被験者数 (%) (95%信頼区間)	220 (62.5) (57.2, 67.6)	236 (66.5) (61.3, 71.4)	0.940 (0.842, 1.049)

客観的奏効率のリスク比の95%信頼区間は事前に規定した同等性マージン (0.80~1.25) の範囲内であり、両剤の有効性の同等性が確認された。

**(2) 先行バイオ医薬品の臨床成績**

(ハーセプチン®注射用 60・150 の添付文書による)

**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<sup>注1)</sup>とし、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>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<sup>注2)</sup>を投与しない対照群の有効性を比較した。なお、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>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<sup>注2)</sup>の投与継続あるいは中止が判断された。

中間解析結果：観察期間中央値 12 ヶ月時点で中間解析が実施され、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>1 年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント<sup>注3)</sup>発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析におけるイベント発現率は、1 年投与群 7.3 % (3/41)、対照群 13.0 % (6/46) であった。

最終解析結果<sup>注4)</sup>：観察期間中央値 8 年時点で最終解析が実施された。先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>1 年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント発現率が有意に改善された。先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>2 年投与群と 1 年投与群の比較は、ランダム化の 12 ヶ月後に無病かつ生存している被験者に対して実施された。先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>2 年投与群の無病生存に関するイベント発現率は 23.6 % (367/1,553) で、1 年投与群 (23.6 % [367/1,552]) に比べて有意な改善は認められなかった (HR : 0.99, P=0.86)。

また、安全性については、3,355 例 (1 年投与群 1,682 例、2 年投与群 1,673 例) が解析対象とされ、グレード 3 又は 4 の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の左室駆出率 (LVEF) 低下は、1 年投与群に比べて 2 年投与群で発現率が高い傾向が認められた [グレード 3 又は 4 の有害事象 : 1 年投与群 16.3 % (275/1,682 例)、2 年投与群 20.4 % (342/1,673 例)、無症候性又は軽度症候性の左室駆出率低下 : 1 年投与群 4.1 % (69/1,682 例)、2 年投与群 7.2 % (120/1,673 例)]。

注 1) HERA 試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径 1cm 以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

**1 年投与群及び対照群の無病生存に関するイベント発現率の比較**

		症例数	イベント <sup>注3)</sup> 発現例数 (発現率)	ハザード比	P 値
観察期間中央値 12 ヶ月時点	対照群	1693	219 (12.9%)	0.54	<0.0001
	1 年投与群	1693	127 (7.5%)		
観察期間中央値 8 年時点	対照群 <sup>注4)</sup>	1697	570 (33.6%)	0.76	<0.0001
	1 年投与群 <sup>注4)</sup>	1702	471 (27.7%)		

注 2) 乳癌の再発 (部位を問わない)、対側乳癌、乳癌以外の二次癌 (皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く) の発症、死亡 (死因は問わない)

注 3) 対照群には、中間解析結果発表の後、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>の投与を開始した症例が 52.1% (884/1,697) 含まれた。

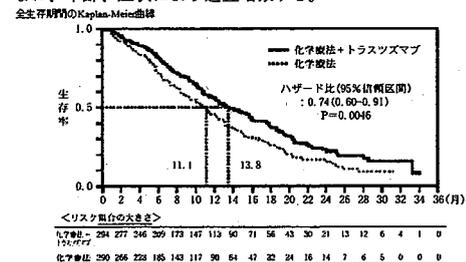
注 4) 観察期間中央値 12 ヶ月時点における解析のためのカットオフ日より後に試験にランダム化された被験者が少数含まれるため、症例数に相違がある。

**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 (国際共同臨床試験 (ToGA 試験) における成績)**

HER2 過剰発現 (IHC 法 3+又は FISH 法陽性) の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者 (化学療法未治療) 584 例を対象に、化学療法 (カベシタピン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン) と化学療法+先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>を比較する第 III 相臨床試験を実施した。先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>は初回 8mg/kg (体重)、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カベシタピン 1000mg/m<sup>2</sup> の 1 日 2 回 14 日間経口投与又はフルオロウラシル 800mg/m<sup>2</sup> の 5 日間持続静脈内投与<sup>注5)</sup>とシスプラチン 80mg/m<sup>2</sup> の静脈内投与を 3 週間間隔で行った。目標イベント数の 75%時点の中間解析において、化学療法+先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は 584 例中、カベシタピン+シスプラチンが 511 例、フルオロウラシル+シスプラチンが 73 例であった。国内では、全例 (101 例) においてカベシタピン+シスプラチンが使用された。

注 5) フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量：フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5~10mg/kg を他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合は方法に準じ、又は間歇的に週 1~2 回用いる。

単独で使用する場合はフルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5~15mg/kg を最初の 5 日間連日 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。以後 5~7.5mg/kg を隔日に 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。



**【薬効薬理】**

ヒト癌遺伝子 HER2/neu(c-erbB-2)の遺伝子産物である HER2 蛋白は、ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約 185 kDa の膜貫通型蛋白質である。<sup>5)</sup> ヒト乳癌細胞において、HER2 の高発現が認められているものもある。<sup>6)</sup> HER2 遺伝子を導入し HER2 蛋白が高発現したヒト乳癌細胞 MCF7 では、親株に比べ腫瘍増殖速度の亢進が観察されている。<sup>7)</sup> トラストズマブは、HER2 の細胞外ドメイン膜近傍部に結合し、受容体の二量体形成及び細胞内チロシンキナーゼ活性化を阻害することで、HER2 過剰発現腫瘍細胞に対する増殖抑制効果を示すと考えられている。<sup>8),9)</sup> また、トラストズマブはナチュラルキラー (NK) 細胞などの作用細胞を動員し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘導する。<sup>9)</sup>

本剤は *in vitro* 試験において以下の作用を示した。<sup>9)</sup>

1. HER2 に対して、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>と同程度の結合活性を示した。
2. HER2 を過剰発現するヒト乳癌細胞 SK-BR-3 株の増殖を抑制し、その抑制活性は先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>と同程度であった。

PF-05280014

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

3. SK-BR-3株に対するNK細胞および末梢血単核球のADCCを誘導し、そのADCC活性は先行バイオ医薬品<sup>®</sup>と同程度であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

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3〕

Trastuzumab (Genetical Recombination) (Trastuzumab Biosimilar 3)

分子式：重鎖(C<sub>2198</sub>H<sub>3391</sub>N<sub>585</sub>O<sub>672</sub>S<sub>16</sub>)

軽鎖(C<sub>1032</sub>H<sub>1599</sub>N<sub>277</sub>O<sub>335</sub>S<sub>6</sub>)

分子量：約148,000

本剤は、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型 (HER2) モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなる。本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。本剤は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ1鎖) 2本及び214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である。

【包装】

トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「ファイザー」：1バイアル

トラスツズマブBS点滴静注用150 mg「ファイザー」：1バイアル

【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
- 2) 社内資料：外国第I相試験
- 3) 社内資料：国際共同試験
- 4) Goldhirsch, A., et al.: Lancet 382, 1021 (2013)
- 5) Coussens L, et al.: Science: 230, 1132 (1985)
- 6) Lewis GD, et al.: Cancer Immunol Immunother. 37, 255 (1993)
- 7) Pietras RJ, et al.: Oncogene: 17, 2235 (1998)
- 8) Hudis CA: N Engl J Med: 357, 39 (2007)
- 9) 社内資料：In vitro薬効薬理試験

【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

090177e18f1b37b7Final\Final On: 09-Aug-2018 03:24 (GMT)

PFIZER CONFIDENTIAL

Page 8

PF-05280014

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

---

(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

090177e18f1b37b7\Final\Final On: 09-Aug-2018 03:24 (GMT)



【製造販売】  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7

PFIZER CONFIDENTIAL  
Page 9



(新聞発表用)

1	販売名	アドセトリス点滴静注用 50 mg
2	一般名	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) (Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination)) [JAN]
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中 ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) 55mg 含有
5	用法・用量	1. <u>未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫</u> <u>ドキゾルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として2週間に1回1.2 mg/kg (体重) を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</u>  2. <u>再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫</u> 通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として3週間に1回1.8 mg/kg (体重) を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。  (下線部追加)
6	効能・効果	再発又は難治性のCD30陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 <u>再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫</u> (下線部追加、取消線部削除)
7	備考	添付文書 (案) を別紙として添付。



アドセトリス点滴静注用 50mg 添付文書 2015年10月改訂(第3版)からの効能・効果に関する製造販売承認事項一部変更承認申請に係る変更箇所を「灰色網掛け」で表示

添付文書(案)

日本標準商品分類番号 874291

承認番号	薬価収載	販売開始
22600AMX00031	2014年4月	2014年4月

効能追加	201●年●月
------	---------

抗悪性腫瘍剤/  
微小管阻害薬結合抗CD30モノクローナル抗体

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

アドセトリス<sup>®</sup>点滴静注用 50 mg

「タケダ」

ADCETRIS<sup>®</sup>

プレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) 注

貯 法: 遮光保存。凍結を避け、2~8℃で保存。  
使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること。  
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

【警告】

1. 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と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投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者
- (2) プレオマイシンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

成分	1バイアル中の分量
有効成分	プレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) <sup>注2)</sup> 55 mg <sup>注3)</sup>
添加物	トレハロース水和物 770 mg
	クエン酸水和物 2.3 mg
	クエン酸ナトリウム水和物 61.7 mg
	ポリソルベート 80 2.2 mg
性状	白色～灰白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)
pH	約 6.6 (日局注射用水 10.5 mL にて溶解時)
浸透圧比 <sup>注4)</sup>	約 1 (日局注射用水 10.5 mL にて溶解時)

注2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。  
注3) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50 mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5 mLで溶解した時に5 mg/mLとなる。  
注4) 日局生理食塩液に対する比

【効能・効果】

CD30陽性の下記疾患:  
ホジキンリンパ腫  
再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 【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。
- (2) 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30

陽性の確認は、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。

【用法・用量】

1. 未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫  
ドキソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、プレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として2週間に1回1.2 mg/kg (体重) を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
2. 再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫  
通常、成人には、プレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として3週間に1回1.8 mg/kg (体重) を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫の場合  
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。
- (2) 注射液の調製法及び点滴時間(「適用上の注意」の項参照)  
1バイアルを日局注射用水10.5 mLで溶解した後、必要量を0.4~1.2 mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。
- (3) 肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチンE(MMAE)の血中濃度が上昇するため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。(【警告】、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照)
- (4) 本剤の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休業、減量、中止すること。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

末梢神経障害

1)未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫

Grade <sup>(注3)</sup>	処置
Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	0.9 mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade 3 (日常生活に支障がある)	Grade2以下に回復するまで休業する。回復した場合は、0.9 mg/kgに減量して投与を再開する。神経毒性を有する併用薬剤については、各添付文書を参照し、減量を考慮する。
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。

注1) 処方箋医薬品: 注意一医師等の処方箋により使用すること

2)再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫

Grade <sup>注5)</sup>	処置
Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	ベースライン又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kgに減量して投与を再開する。
Grade 3 (日常生活に支障がある)	投与を中止する。
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与を中止する。

好中球減少症 (共通)

Grade <sup>注5)</sup>	処置
Grade 1 (LLN未満1,500/mm <sup>3</sup> 以上) 又はGrade 2 (1,500未満1,000/mm <sup>3</sup> 以上)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 3 (1,000未満500/mm <sup>3</sup> 以上) 又はGrade 4 (500/mm <sup>3</sup> 未満)	ベースライン又はGrade2以下に回復するまで休薬する。回復後は、同一用法・用量で投与を再開する。

LLN: 基準値下限

注5) GradeはNCI-CTCAE v3.0に基づく。

【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 [骨髄抑制等により、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)末梢神経障害のある患者 [末梢神経障害が増悪するおそれがある。] (<用法・用量に関連する使用上の注意>、「重大な副作用」の項参照)
- 3)肝機能障害のある患者 [外国臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されている。また、MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。] (【警告】、<用法・用量に関連する使用上の注意>及び【薬物動態】の項参照)
- 4)重度の腎機能障害のある患者 [MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。] (<用法・用量に関連する使用上の注意>及び【薬物動態】の項参照)

2.重要な基本的注意

- 1)アナフィラキシー、悪寒、悪心、呼吸困難、痒痒症、咳嗽、蕁麻疹、低酸素症等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reaction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。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、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、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、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。(「重大な副作用」の項参照)
- 2)好中球減少症やリンパ球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、ニューモシステス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照)
- 3)本剤とドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用投与において、高頻度に発熱性好中球減少症が認められたことから、本剤とこれらの薬剤を併用投与する際には、最新のガイドライン等を参考に予防投与 (一次予防) を含めたG-CSF製剤の使用を考慮すること。

3.相互作用

*in vitro*試験において、本剤の構成成分であるMMAEは主にCYP3A4で代謝される。また、MMAEはP-糖蛋白の基質である。(【薬物動態】の項参照)

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
------	-----------	---------

プレオマイシン (プレオ)	肺毒性 (間質性肺炎等) が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、プレオマイシンを含む併用化学療法 (ABVD療法 <sup>注6)</sup> ) に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた。 <sup>1-3)</sup>
---------------	---------------------------	--

注6) ABVD: ドキシソルピシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度のAUC <sub>0-∞</sub> 及びC <sub>max</sub> が34%及び25%増加した。 <sup>4)</sup> 本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

4.副作用

＜未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫 (併用投与)＞

国際共同第Ⅲ相試験では、本剤とドキシソルピシン、ビンブラスチン及びダカルバジンを併用した662例 (日本人10例を含む) 中、641例 (97%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症366例 (55%)、悪心319例 (48%)、便秘216例 (33%)、嘔吐182例 (27%)、末梢性感覚ニューロパチー180例 (27%)、疲労169例 (26%)、末梢性ニューロパチー163例 (25%)、脱毛症159例 (24%) 及び発熱性好中球減少症120例 (18%) であった (効能追加申請時)。

＜再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫 (単独投与)＞

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、20例中20例 (100%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。主な副作用は、リンパ球減少症15例 (75%)、好中球減少症13例 (65%)、白血球減少症13例 (65%)、末梢性感覚ニューロパチー12例 (60%)、貧血7例 (35%)、疲労6例 (30%)、鼻咽頭炎6例 (30%)、LDH増加5例 (25%)、発疹5例 (25%)、食欲減退4例 (20%)、悪心4例 (20%)、ALT (GPT) 増加4例 (20%)、AST (GOT) 増加4例 (20%)、下痢4例 (20%) 及び上気道感染4例 (20%) であった (承認時)。

外国第Ⅱ相試験では、160例中146例 (91%) に副作用が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー67例 (42%)、悪心51例 (32%) 及び疲労48例 (30%) であった (承認時)。

(1)重大な副作用

1)末梢神経障害 (61%)

末梢性感覚ニューロパチー (30%)、末梢性ニューロパチー (20%)、錯感覚 (10%)、末梢性運動ニューロパチー (7%)、感覚鈍麻 (4%)、筋力低下 (3%)、脱髄性多発ニューロパチー (0.4%)、神経痛 (1%) 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、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

2)感染症 (26%)

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症 (肺炎 (4%)、敗血症 (2%) 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は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

3)進行性多巣性白質脳症(PML) (頻度不明)

進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)骨髄抑制 (64%)

好中球減少 (57%)、発熱性好中球減少症 (15%)、貧血 (14%)、白血球減少 (10%)、血小板減少 (4%)、リンパ球減少 (2%) があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」の項参照)

5) Infusion reaction (9%)

アナフィラキシー(頻度不明)、悪心(3%)、悪寒(1%)、痒痒症(0.7%)、咳嗽(0.6%)、蕁麻疹(0.2%)、呼吸困難(0.5%)、低酸素症(頻度不明)等を含む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とともに、重篤なInfusion reactionが認められた場合は、投与を中止し、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。(「重要な基本的注意」の項参照)

6) 腫瘍崩壊症候群 (0.2%)

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、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は投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

7) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.2%)

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) があらわれることがあるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 急性膵炎 (0.1%)

急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 劇症肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (10%)

劇症肝炎、ALT (GPT)、AST (GOT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

10) 肺障害 (1%)

呼吸不全 (0.5%)、肺浸潤 (0.5%)、肺臓炎 (0.5%)、間質性肺疾患 (0.1%)、急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明)、器質性肺炎 (頻度不明) 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すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
1) 精神・神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	不眠症、嗜眠、記憶障害	知覚過敏	
2) 消化器	悪心、便秘、嘔吐、下痢、口内炎、腹痛	消化不良、上腹部痛	口腔咽頭痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、咽頭炎、胃炎	吐血、舌潰瘍	
3) 呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、湿性咳嗽、肺塞栓症	鼻出血、鼻閉、咽喉絞扼感	
4) 血液/リンパ系				リンパ節症	好酸球増加症
5) 皮膚	脱毛症		斑状丘疹状皮疹、痒痒症、発疹、皮膚乾燥、寝汗、注入部位疼痛、紅斑性皮疹、爪変色、多	紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、痒痒性皮疹	

			汗症、斑状皮疹		
6) 眼				結膜炎、眼充血	
7) 代謝異常	食欲減退		脱水、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症		低リン酸血症
8) その他	疲労、発熱、体重減少	筋肉痛、関節痛、無力症、四肢痛	骨痛、悪寒、上気道感染、筋痙攣、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジダ症、頻脈、筋骨格痛、倦怠感、口腔ヘルペス、尿路感染、非心臓性胸痛、静脈炎、末梢性浮腫、鼻炎、頭痛、気道感染、帯状疱疹、潮紅、低血圧	単純ヘルペス、腫瘍フレア、毛包炎、頸部痛	LDH増加、ALP増加

発現頻度は、未治療の古典的ホジキンリンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした外国第Ⅱ相試験結果に基づく。

これらの試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。

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、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が胎児への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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性(流産又は胎児毒性)について患者に十分説明すること。[妊婦における使用経験はない。動物試験(ラット)では、ヒト推奨用量(1.8 mg/kgを3週に1回投与)と同程度の曝露量となる3 mg/kgの投与で、胚・胎児毒性が認められた。<sup>5)</sup>]
- (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[動物試験(ラット)で精巣毒性が報告されている。<sup>6)</sup>]
- (3) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。[ヒト乳汁中への移行は不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない(低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がなく、小児に対しては使用経験が少ない)。

8. 過量投与

臨床試験では、本剤3.6 mg/kgまでの用量が投与されている。本剤の過量投与時に認められた主な症状は、前立腺炎、発熱性好中球減少症、高血糖、敗血症性ショック疑いであり、発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック疑いによる死亡例の報告もある。

9. 適用上の注意

(1) 溶解

- 1) 本剤は、1バイアルに日局注射用水10.5 mLを加えると、濃度5 mg/mLの溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないように静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明〜わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。

<必要量の計算>

$$\text{必要量(mL)} = \text{用量 (mg/kg)} \times \text{体重}^*(\text{kg}) / 5(\text{mg/mL})$$

\* 体重が100 kgを超える場合は100 kgとして計算する。

- 2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2〜8°C(凍結させないこと)で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

(2) 希釈

- 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が0.4~1.2 mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。
- 希釈後速やかに投与しない場合は、2~8℃（凍結させないこと）で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

(3)投与時

- 本剤は点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。
- 投与前後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

10.その他の注意

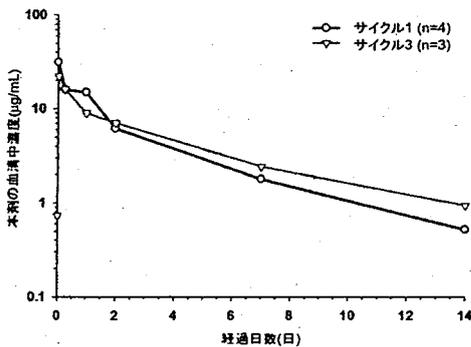
- 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 単回投与毒性試験（ラット）及び反復投与毒性試験（ラット及びサル）において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。
- 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法（エームズ試験）において変異原性が認められた。

【薬物動態】

1.血中濃度

(1)未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者<sup>13)</sup>  
 国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人患者に4週間に1サイクルとした1及び15日目に、ドキシソピン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン投与との併用下で本剤1.2 mg/kgを点滴静注したときの本剤の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。サイクル1の1日目(C1D1)に対するサイクル3の1日目(C3D1)投与時のAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均比は1.01であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった。

本剤の血中濃度推移

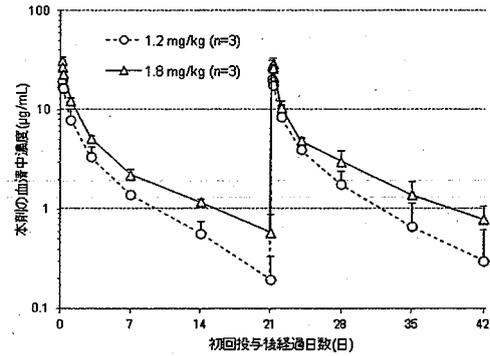


本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (day·µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
1.2 mg/kg	C1D1 (n=4)	30.6 (18.7)	48.0 (24.9)	3.75 (18.3)
	C3D1 (n=3)	21.7 (24.0)	53.5 (24.2)	4.54 (10.7)
	幾何平均(%変動係数)			

(2)再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者<sup>7)</sup>  
 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅰ相パートにおいて3週間に1回本剤1.2 mg/kg又は1.8 mg/kgを点滴静注したときの本剤の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均比は1.07~1.12及び0.94~1.08であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった。

本剤の血中濃度推移



本剤の薬物動態パラメータ

投与量*	投与回数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (day·µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
1.2 mg/kg (n=3)	1	18.89 (34)	40.17 (29)	4.94 (41)
	2	20.31 (40)	44.94 (47)	5.06 (65)
1.8 mg/kg (n=3)	1	31.47 (9.6)	66.76 (1.5)	7.42 (49)
	2	29.60 (13)	71.42 (13)	7.29 (13)

幾何平均(%変動係数)。  
 ※本剤の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫患者に対する承認用量は1.8 mg/kgを3週間に1回投与である（【用法・用量】の項参照）。

2.分布<sup>4,7,8)</sup>

本剤の定常状態における分布容積は6~10 Lであった。MMAEのヒト血漿蛋白に対する*in vitro*結合率は68~82%であった。また、*in vitro*試験により、MMAEはP-糖蛋白の基質であることが示された。

3.代謝<sup>8)</sup>

*in vitro*試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された。

4.排泄<sup>4)</sup>

造血管腫瘍患者に本剤1.8 mg/kgを点滴静注したとき、投与後1週間までに投与量の約24%がMMAEとして尿糞中に排泄された（外国人のデータ）。

5.腎機能障害患者<sup>4)</sup>

軽度から重度の腎機能障害を有する造血管腫瘍患者（10名）に本剤1.2 mg/kgを投与したとき、重度の腎機能障害患者（3名）におけるMMAEのAUC及びC<sub>max</sub>は腎機能正常患者より約1.9及び2.1倍高値であった（外国人のデータ）。

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害			総計 (n=10)
	軽度 (n=4)	中等度 (n=3)	重度 (n=3)	
AUC <sub>0-∞</sub>	0.85	1.09	1.90	1.16
C <sub>max</sub>	0.78	0.92	2.07	1.10

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比。  
 腎機能障害（クレアチニンクリアランス値）：軽度 (>50~80 mL/min)、中等度 (30~50 mL/min)、重度 (<30 mL/min)

6.肝機能障害患者<sup>4)</sup>

軽度から重度の肝機能障害を有する造血管腫瘍患者（7名）に本剤1.2 mg/kgを投与したとき、肝機能障害患者におけるMMAEのAUC及びC<sub>max</sub>は肝機能正常患者より約2.3及び1.7倍高値であった（外国人のデータ）。

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能障害			総計 (n=7)
	軽度 (n=1)	中等度 (n=5)	重度 (n=1)	
AUC <sub>0-∞</sub>	3.51	2.21	1.77	2.29
C <sub>max</sub>	2.79	1.63	1.21	1.68

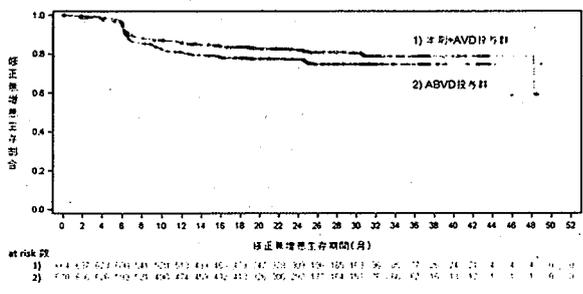
肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比。  
 肝機能障害（Child-Pugh分類）：軽度 (A)、中等度 (B)、重度 (C)

【臨床成績】

1.未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫

国際共同試験(第Ⅲ相試験、C25003試験)<sup>13)</sup>

未治療の進行期（Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期）古典的ホジキンリンパ腫患者1,334例（日本人患者23例を含む。本剤+AVD投与群<sup>注7)</sup>664例、ABVD投与群<sup>注8)</sup>670例を対象に、ABVD投与を対照として本剤+AVD投与の有効性及び安全性を評価した。主要評価項目である修正無増悪生存期間（mPFS）<sup>注9)</sup>は盲検下にて中央判定委員会により評価（中央判定）され、ABVD投与群に対し本剤+AVD投与群において統計学的に有意な延長が認められた（2017年4月20日データカットオフ）。



中央判定に基づく修正無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT）  
（2017年4月20日データカットオフ）

国際共同Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤+AVD投与群 <sup>注7)</sup> (n=664)	ABVD投与群 <sup>注8)</sup> (n=670)
mPFS イベント数(件)	117	146
ハザード比(95%信頼区間) H.R.)	0.770(0.603, 0.983)	
p 値 <sup>注11)</sup>	0.035	
mPFSの中央値(月) (95%信頼区間)	NE <sup>注12)</sup> (48.2, NE)	NE (NE, NE)

注7) 本剤+AVD投与：4週間を1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキシソリン塩酸塩 25 mg/m<sup>2</sup>、ビンブラスチン硫酸塩 6 mg/m<sup>2</sup>、ダカルバジン 375 mg/m<sup>2</sup>、本剤 1.2 mg/kg の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。  
注8) ABVD投与：4週間を1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキシソリン塩酸塩 25 mg/m<sup>2</sup>、プレオマイシン塩酸塩 10 単位/m<sup>2</sup>、ビンブラスチン硫酸塩 6 mg/m<sup>2</sup>、ダカルバジン 375 mg/m<sup>2</sup> の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。  
注9) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、フロントライン治療終了時点で中央判定委員会により完全寛解と評価されず抗癌化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めて mPFS と定義した。  
注10) 無作為化の層別因子による層別 Cox 回帰モデル  
注11) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定  
注12) NE：Not Estimable（推定不能）

2.再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫

(1)国内臨床試験(第Ⅰ/Ⅱ相試験、TB-BC010088 試験)<sup>7)</sup>

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤1.8 mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は以下のとおりであった。

国内試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (N=9)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (N=5)
完全寛解 (CR) n (%)	5 (56)	4 (80)
部分寛解 (PR) n (%)	1 (11)	1 (20)
奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)	67% (29.9, 92.5)	100% (54.9, 100.0)

(2)外国臨床試験<sup>9)</sup>

<ホジキンリンパ腫(第Ⅱ相試験、SG035-0003 試験)>

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者（自家造血幹細胞移植後）102例に本剤1.8 mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は以下のとおりであった。

<全身性未分化大細胞リンパ腫(第Ⅱ相試験、SG035-0004 試験)>

再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）58例に本剤1.8 mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は以下のとおりであった。

外国第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (N=102)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (N=58)
完全寛解 (CR) n (%)	34 (33)	34 (59)
部分寛解 (PR) n (%)	42 (41)	16 (28)
奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)	75% (64.9, 82.6)	86% (74.6, 93.9)

【薬効薬理】

1.作用機序<sup>10)</sup>

ブレントキシマブ ベドチンは、細胞障害活性を有する MMAE と抗 CD30 IgG1 型キメラ抗体をプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体 (ADC) である。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まず CD30 発現細胞に ADC が結合し、ADC-CD30 複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分解反応によって MMAE が遊離することによって発現する。遊離した MMAE がチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される。

2.抗腫瘍作用

(1)In vitro 試験<sup>11)</sup>

本剤は、CD30 陽性ホジキンリンパ腫由来 L540cy 細胞株及び CD30 陽性未分化大細胞リンパ腫由来 Karpas 299 細胞株の増殖を阻害した。

(2)In vivo 試験<sup>12)</sup>

本剤は、CD30 陽性ホジキンリンパ腫由来 L428 細胞株及び L540cy 細胞株、又は Karpas 299 細胞株を皮下移植した異種移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制し、また、Karpas 299 細胞株を静脈内に注入したマウスにおいて生存期間を延長した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブレントキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）

(Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination)) [JAN]

本質：ブレントキシマブ ベドチン（分子量：約153,000）は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約148,000）の平均3～5個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン

(1-(6-(((2S)-1-(((2S)-5-カルバモイルアミノ

-1-[4-(((2S)-1-(((2S)-1-(((3R,4S,5S)-

1-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニル

プロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オ

キソプロピル]ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル

-1-オキソヘプタン-4-イル]メチル)アミノ)-3-メチル

-1-オキソブタン-2-イル]アミノ)-3-メチル-1-オキソ

ブタン-2-イル]メチルカルバモイルオキシ]メチル

フェニル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-イル]アミ

ノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ)-6-オキ

ソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基；

C<sub>68</sub>H<sub>106</sub>N<sub>11</sub>O<sub>15</sub>；分子量：1317.63)が結合している。抗体

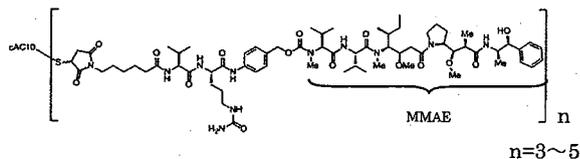
部分は、キメラモノクローナル抗体 (cAC10) で、マウス抗ヒトCD30抗体の変異部及びヒトIgG1の定常部

からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、447個のアミノ酸残基から

なるH鎖(γ鎖)2分子及び218個のアミノ酸残基から

なるL鎖(κ鎖)2分子で構成される糖タンパク質である。

構造式：



**【包装】**

点滴静注用50 mg：1バイアル

**【主要文献】**

- 1) Duggan DB et al.: J Clin Oncol., 21(4):607-14, 2003.
- 2) Martin WG et al.: J Clin Oncol., 23(30):7614-20, 2005.
- 3) Hoskin PJ et al.: J Clin Oncol., 27(32):5390-6, 2009.
- 4) プレンツキシマブ ベドチンの臨床薬理試験成績 (社内資料)
- 5) プレンツキシマブ ベドチンの生殖発生毒性試験 (社内資料)
- 6) プレンツキシマブ ベドチンの反復投与毒性試験 (社内資料)
- 7) プレンツキシマブ ベドチンの国内第 I / II 相試験成績 (社内資料)
- 8) プレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬物動態試験成績 (社内資料)
- 9) プレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績 (社内資料)
- 10) Katz J et al.: Clin Cancer Res., 17(20): 6428-36, 2011.
- 11) プレンツキシマブ ベドチンの薬効薬理試験成績 (In vitro 試験) (社内資料)
- 12) プレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績 (In vivo 試験) (社内資料)
- 13) プレンツキシマブ ベドチンの国際共同第 III 相試験成績 (社内資料)

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室  
 〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号  
 フリーダイヤル 0120-566-587  
 受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

**武田薬品工業株式会社**  
 〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

## (新聞発表用)

1	販売名	<p>① エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg</p> <p>② オキサリプラチン点滴静注液 50mg 「DSEP」、同点滴静注液 100mg 「DSEP」、同点滴静注液 200mg 「DSEP」</p> <p>③ オキサリプラチン点滴静注液 50mg 「NK」、同点滴静注液 100mg 「NK」、同点滴静注液 200mg 「NK」</p> <p>④ オキサリプラチン点滴静注液 50mg 「サワイ」、同点滴静注液 100mg 「サワイ」、同点滴静注液 200mg 「サワイ」</p> <p>⑤ オキサリプラチン点滴静注液 50mg 「ニプロ」、同点滴静注液 100mg 「ニプロ」、同点滴静注液 200mg 「ニプロ」</p>
2	一般名	オキサリプラチン
3	申請者名	<p>① 株式会社ヤクルト本社</p> <p>② 第一三共エスファ株式会社</p> <p>③ 日本化薬株式会社</p> <p>④ 沢井製薬株式会社</p> <p>⑤ ニプロ株式会社</p>
4	成分・含量	1 バイアル中にオキサリプラチン 50mg、100mg、又は 200mg 含有
5	用法・用量	<p>1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌には A 法を、胃癌には B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。</p> <p>B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。</p> <p>2. <del>本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。</del></p> <p>(下線部は今回追加、取消線部は今回削除)</p>
6	効能・効果	<p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</p> <p>結腸癌における術後補助化学療法</p> <p>治癒切除不能な膵癌</p>

		<p>胃癌  <u>小腸癌</u>  (下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>添付文書(案)は別紙として添付</p> <p>本剤は、<i>L</i>-ジアミノサイクロヘキシル基とオキサレート基を有する白金錯体系抗悪性腫瘍剤である。</p>

貯法	室温保存 （「取扱い上の注意」の 項参照）
使用期限	容器及び外装に記載

抗悪性腫瘍剤  
毒薬・処方箋医薬品\*

**エルプラット®点滴静注液50mg**  
**エルプラット®点滴静注液100mg**  
**エルプラット®点滴静注液200mg**

オキサリプラチン点滴静注液

ELPLAT® I.V. INFUSION SOLUTION 50mg

ELPLAT® I.V. INFUSION SOLUTION 100mg

ELPLAT® I.V. INFUSION SOLUTION 200mg

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874291

	エルプラット 点滴静注液50mg	エルプラット 点滴静注液100mg	エルプラット 点滴静注液200mg
承認番号	22100AMX02237	22100AMX02236	22400AMX01369
薬価収載	2010年4月		2012年11月
販売開始	2010年6月		2013年2月
再審査結果	2018年3月		
効能追加	2018年 月		
国際誕生	1996年4月		

### 【警告】

- 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、本療法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、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。
- 本剤投与後数分以内の発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシーが報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法等との併用の場合に有用性が認められており、用法・用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者  
[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤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】

販売名	エルプラット 点滴静注液 50mg	エルプラット 点滴静注液 100mg	エルプラット 点滴静注液 200mg
1/1バイアル中 オキサリプラチン含量	50mg/10mL	100mg/20mL	200mg/40mL
pH	4.0~7.0		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.04		
性状(外観)	無色澄明の液		

### 【効能・効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
結腸癌における術後補助化学療法  
治癒切除不能な腺癌  
胃癌  
小腸癌

### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 国内での結腸癌の術後補助化学療法に関する検討は行われていない(「臨床成績」の項参照)。
- 結腸癌の術後補助化学療法においては、臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、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(「臨床成績」の項参照)。
- 治癒切除不能な腺癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1<sup>(注)</sup>遺伝子多型等について、「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。  
注) イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。
- 治癒切除不能な腺癌に対して、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

### 【用法・用量】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な腺癌及び小腸癌にはA法を、胃癌にはB法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休業する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休業する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。
- 結腸癌の術後補助化学療法において、レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用では投与期間が12サイクル、カベシタピンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。
- 胃癌の術後補助化学療法において、カベシタピンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。
- 国内臨床第I相試験において、単剤では130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)の耐容性が認められているが<sup>1)</sup>、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない(「臨床成績」の項参照)<sup>2)</sup>。
- 国内臨床第I/II相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法での併用療法は、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない(「臨床成績」の項参照)<sup>3)</sup>。
- 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとして、静脈内に点滴投与する。

- (7) 本剤の調製に際しては、配合変化に注意すること。
- ① 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
  - ② 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
  - ③ 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
  - ④ 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。

(8) 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法<sup>注1)</sup>を行う場合、以下のような投与スケジュール(FOLFOX4 法)を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250~500mLに溶解した本剤85mg/m <sup>2</sup> 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m <sup>2</sup> を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m <sup>2</sup> を2~4分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m <sup>2</sup> を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200mg/m <sup>2</sup> を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m <sup>2</sup> を2~4分間で急速静脈内投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m <sup>2</sup> を22時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の投与可能条件、減量基準の記載がある。  
2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

種類	程度
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上

減量基準(前回の投与後に発現した有害事象により判断する)

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満	本剤を65mg/m <sup>2</sup> 又は75mg/m <sup>2</sup> に減量
発熱性好中球減少症 <sup>注3)</sup>	-	フルオロウラシルを20%減量(300mg/m <sup>2</sup> の急速静脈内投与及び500mg/m <sup>2</sup> の22時間持続静注)
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	
消化器系の有害事象(予防的治療の施行にもかかわらず発現)	Grade3 <sup>注4)</sup> 以上	

- 注1) 国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。  
注2) レボホリナート100mg/m<sup>2</sup>に相当する。  
注3) 発熱性好中球減少症が発現した場合は、次回投与量に従い減量する。  
注4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合はNCI-CTC version 2.0(1998年)。「結腸癌における術後補助化学療法」の場合はNCI-CTC version 1(1982年)。  
注5) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。  
注6) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

(9) カベシタピンとの併用療法(XELOX 法)を行う場合には、次の投与可能条件及び減量基準を参考にすること。  
2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

種類	程度
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade3 <sup>注7)</sup> 以上	1回目発現時:本剤を100mg/m <sup>2</sup> に減量 2回目発現時:本剤を85mg/m <sup>2</sup> に減量

注7) CTCAE version 3.0(2003年)。

(10) イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX 法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。  
2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を

満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種類	程度
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用 <sup>注8)</sup>	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1) 2サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm <sup>3</sup> 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm <sup>3</sup> 未満 4) 発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルが本剤より低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまで本剤を減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う Grade3 <sup>注9)</sup> 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1) 2サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	本剤を優先的に減量する。ただし、本剤の投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、本剤と同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下 3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m <sup>2</sup> に減量する。 イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m <sup>2</sup> に減量する。
粘膜炎 手足症候群	Grade3 <sup>注9)</sup> 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注8) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注9) CTCAE version 4.0(2009年)。

減量時の投与量(本剤 85mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシル持続静注 2,400mg/m<sup>2</sup>で投与を開始した場合)

投与レベル	本剤	イリノテカン塩酸塩水和物	フルオロウラシル持続静注
-1	65mg/m <sup>2</sup>	150mg/m <sup>2</sup>	1,800mg/m <sup>2</sup>
-2	50mg/m <sup>2</sup>	120mg/m <sup>2</sup>	1,200mg/m <sup>2</sup>
-3	中止	中止	中止

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 骨髄機能抑制のある患者  
[骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。]
  - (2) 感覚異常又は知覚不全のある患者  
[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
  - (3) 重篤な腎機能障害のある患者  
[腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
  - (4) 心疾患を有する患者  
[心疾患が増悪するおそれがある。]
  - (5) 感染症を合併している患者  
[本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
  - (6) 水痘患者  
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
  - (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
  - (8) 小児(「小児等への投与」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 手、足や口唇周囲部等の**感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状)**が、本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、**咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常)**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減量、休業等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの**末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常**は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休業により回復する機会が多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。
- (2) 末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の**感覚性の機能障害**(外国では累積投与量 850mg/m<sup>2</sup>で10%、1,020mg/m<sup>2</sup>で20%に認められたと報告されている)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、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。
- (3) **骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、**定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。
- (4) 腎障害患者では、本剤の限外ろ過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外ろ過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬力学的関係は明確ではない。このため腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。
- (5) 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の**重篤な過敏症状**があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合があるので、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中止し適切な処置を行うこと<sup>7)</sup>。
- (6) **感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) **悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状**がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (8) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (9) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、小腸癌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」<sup>7)</sup>等)を熟読すること。

## 3. 相互作用

### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。

## 4. 副作用

### 副作用発生状況の概要

#### 【国内臨床試験】

進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした併用投与による第 I/II 相臨床試験において安全性評価症例 18 例中 18 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 18 例(100.0%)、食欲不振 17 例(94.4%)、好中球減少 15 例(83.3%)、血小板減少 14 例(77.8%)、悪心 14 例(77.8%)、注射部位反応 14 例(77.8%)、嘔吐 12 例(66.7%)、ALT(GPT)上昇 11 例(61.1%)、白血球減少 10 例(55.6%)、下痢 10 例(55.6%)、AST(GOT)上昇 10 例(55.6%)、疲労 8 例(44.4%)であった(承認時)。

進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした FOLFOX4 法による第 I/II 相臨床試験(安全性確認試験)において安全性評価症例 38 例中 38 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 30 例(78.9%)、白血球減少 29 例(76.3%)、疲

労 26 例(68.4%)、好中球減少 24 例(63.2%)、食欲不振 24 例(63.2%)、悪心 20 例(52.6%)、血小板減少 18 例(47.4%)、AST(GOT)上昇 16 例(42.1%)であった(承認時)。

進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした XELOX 法又は XELOX 法とベパシズマブによる第 III 相臨床試験において安全性評価症例 64 例中 64 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 60 例(93.8%)、食欲不振 57 例(89.1%)、疲労 52 例(81.3%)、悪心 49 例(76.6%)、手足症候群 49 例(76.6%)、色素沈着 38 例(59.4%)、下痢 36 例(56.3%)、口内炎 35 例(54.7%)、好中球減少 33 例(51.6%)、嘔吐 27 例(42.2%)であった(承認時)。

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした FOLFIRINOX 法による第 II 相臨床試験において安全性評価症例 36 例中 36 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少 34 例(94.4%)、白血球減少 33 例(91.7%)、血小板減少 32 例(88.9%)、悪心 32 例(88.9%)、貧血 31 例(86.1%)、食欲不振 31 例(86.1%)、下痢 30 例(83.3%)、末梢神経症状 27 例(75.0%)、リンパ球減少 24 例(66.7%)、CRP 上昇 24 例(66.7%)、脱毛 24 例(66.7%)、アルブミン減少 23 例(63.9%)、体重減少 21 例(58.3%)、AST(GOT)上昇 20 例(55.6%)、ALT(GPT)上昇 20 例(55.6%)、口内炎 19 例(52.8%)、便秘 17 例(47.2%)、味覚異常 17 例(47.2%)、LDH 上昇 16 例(44.4%)、倦怠感 16 例(44.4%)、疲労 15 例(41.7%)、ナトリウム減少 15 例(41.7%)であった(承認時)。

胃癌を対象とした術後補助化学療法としての XELOX 法による第 II 相臨床試験において安全性評価症例 100 例中 100 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 94 例(94.0%)、悪心 87 例(87.0%)、好中球減少 76 例(76.0%)、食欲不振 66 例(66.0%)、下痢 64 例(64.0%)、手足症候群 48 例(48.0%)、注射部位疼痛 44 例(44.0%)、血小板減少 43 例(43.0%)、疲労 43 例(43.0%)、嘔吐 40 例(40.0%)であった(承認時)。

#### 【製造販売後調査】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の使用成績調査(全例調査)において安全性評価症例 4,998 例中 4,296 例(86.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、白血球減少 2,442 例(48.9%)、末梢神経症状 2,274 例(45.5%)、好中球減少 2,132 例(42.7%)、悪心 2,091 例(41.8%)、血小板減少 1,699 例(34.0%)、ヘモグロビン減少(貧血)1,324 例(26.5%)、AST(GOT)上昇 1,063 例(21.3%)、嘔吐 1,058 例(21.2%)、ALT(GPT)上昇 795 例(15.9%)、下痢 687 例(13.7%)、咽頭喉頭感覚異常 602 例(12.0%)、口内炎 598 例(12.0%)であった(再審査期間終了時)。

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした XELOX 法及び XELOX 法とベパシズマブによる特定使用成績調査において安全性評価症例 366 例中 301 例(82.2%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 205 例(56.0%)、手足症候群 77 例(21.0%)、好中球減少 55 例(15.0%)、血小板減少 51 例(13.9%)、下痢 51 例(13.9%)、白血球減少 47 例(12.8%)、悪心 46 例(12.6%)、食欲不振 42 例(11.5%)であった(再審査期間終了時)。

結腸癌を対象とした術後補助化学療法としての FOLFOX 法による特定使用成績調査において安全性評価症例 1,388 例中 1,300 例(93.7%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 1,102 例(79.4%)、好中球減少 609 例(43.9%)、悪心 299 例(21.5%)、白血球減少 292 例(21.0%)、血小板減少 273 例(19.7%)、食欲不振 252 例(18.2%)、口内炎 183 例(13.2%)、倦怠感 180 例(13.0%)、アレルギー反応 178 例(12.8%)、下痢 140 例(10.1%)であった(平成 26 年 3 月 31 日時点)。

なお、以下の(1)、(2)に示す副作用発現頻度は、承認時までの国内臨床試験(256 例)、使用成績調査(4,998 例)、特定使用成績調査(1,754 例、再審査期間終了時)に基づき算出した。これら国内臨床試験及び製造販売後調査以外にて報告された副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

① 末梢神経症状

手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状：54.4%)、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常：8.8%)があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休業等の適切な処置を行うこと。

末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

② ショック、アナフィラキシー

発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック(0.03%)、アナフィラキシー(1.5%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

③ 間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎(0.3%)、肺線維症(頻度不明)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

④ 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、血小板減少(30.6%)、白血球減少(41.3%)、好中球減少(42.5%)、発熱性好中球減少症(0.2%)、貧血(20.7%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

⑤ 溶血性尿毒症候群

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症候群(0.01%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑥ 薬剤誘発性血小板減少症

免疫学的機序を介した血小板減少症(頻度不明)があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑦ 溶血性貧血

免疫学的機序を介したクームス試験陽性の溶血性貧血(0.01%)があらわれることがあるので、黄疸等の症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑧ 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損(0.03%)、視野障害(頻度不明)、視神経炎(0.01%)、視力低下(0.01%)等の視覚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑨ 血栓塞栓症

血栓塞栓症(0.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑩ 心室性不整脈、心筋梗塞

心室性不整脈(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑪ 肝静脈閉塞症

肝静脈閉塞症(VOD：頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、肝静脈閉塞症等の肝障害による門脈圧亢進、食道胃静脈瘤、脾腫、血小板減少症の発症に注意すること。

⑫ 急性腎不全

間質性腎炎(頻度不明)、尿細管壊死(頻度不明)等により、急性腎不全(0.06%)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン値等)に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。

⑬ 白質脳症(可逆性後白質脳症候群を含む)

白質脳症(可逆性後白質脳症候群を含む)(0.03%)があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑭ 高アンモニア血症

意識障害を伴う高アンモニア血症(0.07%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑮ 横紋筋融解症

横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

⑯ 難聴

難聴(0.07%)、耳鳴(0.1%)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するなど、適切な処置を行うこと。

⑰ 感染症

肺炎(0.3%)、敗血症(0.1%)等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

⑱ 肝機能障害

AST(GOT)上昇(17.7%)、ALT(GPT)上昇(13.6%)、ビリルビン上昇(1.6%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次表の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種 類	副作用の発現頻度 <sup>2)</sup>			頻度不明
	5%以上	0.1%~5%未満	0.1%未満	
精神神経系		味覚異常、頭痛、めまい、不眠、神経痛、頭痛感、浮動性めまい、コリン作動性症候群	振戦、回転性眩暈、傾眠、うつ病、こわばり、硬直、失神、不安、構語障害、筋骨格硬直、記憶障害、筋骨格系胸痛	深部腱反射欠損、不全失語症、失調、神経過敏、レルミット徴候、脳神経麻痺、線維束攣縮、不随意性筋収縮、脳神経障害
消化器	悪心 <sup>2)</sup> (37.6%)、下痢、嘔吐 <sup>2)</sup> 、食欲不振、口内炎	便秘、しゃっくり、腹痛、胃部不快感、歯肉炎、腸閉塞、上腹部痛、メレナ、胃痛、腹部膨満感、下腹部痛、腹部不快感	大腸炎、歯周病、胃炎、歯肉出血、粘膜の炎症、歯痛、心窩部不快感、口内乾燥、腹水、歯菌、胃腸障害、肛門周囲痛、鼓腸、肺炎、胃食道逆流性疾患、胃腸音異常、痔核、下部消化管出血、口腔内痛、食道炎	直腸炎、しびり腹、消化不良、歯の異常、腸内ガス、胃重圧感、腸壁気腫症、門脈ガス血症、消化管壊死
腎 臓		クレアチニン上昇、蛋白尿、BUN上昇、血尿、尿糖	尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、頻尿、腎機能障害、膀胱炎、側腹部痛	排尿困難、尿失禁、尿量減少
肝 臓		ALP 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇		
血 液		白血球増加	プロトロンビン時間延長	白血球分画の変動、血小板増加
循 環 器		高血圧、低血圧、動悸	ほてり、顔紅	血管障害、上蓋性不整脈、アダムス・ストークス症候群
呼 吸 器		呼吸困難、鼻出血、咳嗽、鼻咽喉炎、上気道感染、発声障害、咽頭炎	嗆声、鼻粘膜障害、低酸素症、息切れ、喀血	肺障害

種類	副作用の発現頻度 <sup>注1)</sup>			頻度不明
	5%以上	0.1%~5%未満	0.1%未満	
電解質		血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清カルシウムの異常、血清クロールの異常	血中リン減少	
眼		流涙	視覚障害、結膜炎、眼球周囲痛、眼の痒痒感、眼乾燥、眼瞼下垂	涙器障害、眼の異常感、涙道閉塞、白内障
皮膚		脱毛、手足症候群、色素沈着、潮紅、顔面潮紅、多汗、皮膚乾燥、皮膚剥脱、口唇炎、爪の障害	顔面のほてり、爪囲炎、皮膚障害、皮下出血、寝汗、び瘡様皮膚炎、ヘルペス性皮膚炎	色素変化、紫斑
過敏症		発疹、痒痒症、蕁麻疹、薬物過敏症、紅斑	アレルギー性鼻炎、気管支炎、鼻炎	紅斑性皮膚疹、血管浮腫
投与部位		注射部位反応、血管痛、血管炎、注射部位血管外漏出		
その他	倦怠感、疲労	発熱、アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、感染、体重減少、総蛋白減少、末梢性浮腫、高血糖、感冒、脱水、コレステロール上昇、関節痛、悪寒、胸部不快感、アミラーゼ上昇、背部痛、四肢痛、筋痛	鼻汁、出血、胸痛、尿路感染、腰痛、CK(CPK)上昇、熱感、カテーテル関連感染、胸部圧迫感、腎部痛、疼痛、筋脱力、骨痛、代謝性アシドーシス、体重増加、乳汁漏出症	代謝障害、陰出血、下肢異常感、戦慄、多臓器不全、腫瘍穿孔

注1) 発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。  
注2) 処置として制吐剤等の投与を行う。

## 5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど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

- 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。〔動物実験(ラット)において着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている<sup>9)</sup>。〕
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている<sup>10)</sup>。〕

## 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

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な症状は、血小板減少等の骨髄機能抑制、末梢神経症状、悪心、嘔吐、下痢等である。過量投与が行われた場合には症状に応じた支持療法を行うこと。

## 9. 適用上の注意

### (1) 調製時

- 本剤は15℃以下で保存した場合、結晶を析出することがある。析出した場合は振盪するなどして、溶解させた後に使用すること。
- 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 本剤は、錯化合物であるため、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
- 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとする。
- 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。

- 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。

### (2) 投与経路

本剤は必ず希釈した後、点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

### (3) 投与时

- 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

## 10. その他の注意

- 本剤のがん原性試験は実施していないが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告<sup>11)</sup>されており、がん原性を有する可能性がある。
- 単回静脈内投与によるサル安全性薬理試験並びに毒性試験において、9.1mg/kg以上の用量で、投与後QTc延長や心筋壊死が観察されたとの報告がある<sup>12)</sup>。
- 欧州などで実施された原発巣治療切除後のStage II又はIIIの結腸癌を対象とした第III相臨床試験<sup>13)</sup>において、肝酵素上昇が本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX4法)の投与群で57%(629/1,108例)、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法(LV5FU2法)の投与群で34%(379/1,111例)、アルカリホスファターゼ上昇がFOLFOX4投与群で42%(467/1,108例)、LV5FU2投与群で20%(222/1,111例)と、いずれもFOLFOX4投与群で高頻度に発現することが報告されている。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血中濃度

#### (1) 限外ろ過血漿中白金濃度を用いた Population Pharmacokinetics (PPK) 解析<sup>15)</sup>

結腸・直腸癌患者67例(単独投与)から得られた626時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外ろ過血漿中白金濃度を3コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、クレアチンクリアランス(CrCL, mL/min)と相関を示した。

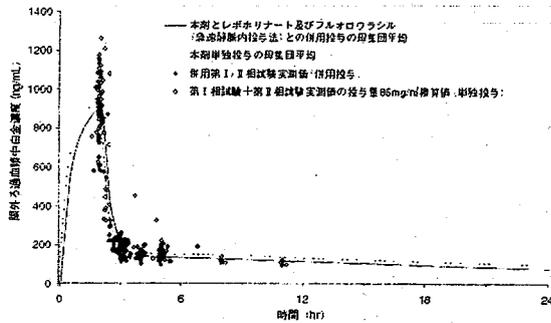
結腸・直腸癌患者18例(レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法との併用投与)から得られた108時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

単独投与67例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与18例を合わせた85例から得られた、計734点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ3コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ	
CL(L/hr/m <sup>2</sup> )	3.00+0.00827×CrCL
肝転移のある場合	1.13×CL
女性の場合	1.09×CL
V <sub>1</sub> (L/m <sup>2</sup> )	7.70
65歳以上の場合	1.23×V <sub>1</sub>
レボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合	1.26×V <sub>1</sub>
V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	656(レボホリナート及びフルオロウラシル併用の場合658)

CL: クリアランス、V<sub>1</sub>: 中心コンパートメント分布容積、V<sub>ss</sub>: 定常状態の分布容積

例えば、肝転移のない65歳未満の男性患者(想定CrCL=100mL/min)に85mg/m<sup>2</sup>で本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合、限外過血漿中白金の薬物動態パラメータはCL=3.83(L/hr/m<sup>2</sup>)、V<sub>1</sub>=9.7(L/m<sup>2</sup>)、V<sub>ss</sub>=658(L/m<sup>2</sup>)、t<sub>1/2α</sub>=0.26(hr)、t<sub>1/2β</sub>=27.6(hr)、t<sub>1/2γ</sub>=392(hr)、T<sub>max</sub>=2.0(hr)、C<sub>max</sub>=931(ng/mL)、AUC=10.9(μg・hr/mL)と算出される。



**(2) 腎機能障害を有する成人癌患者の薬物動態試験(外国人における成績)<sup>16)</sup>**

成人癌患者 29 例の腎機能を、クレアチニンクリアランスを指標として $\geq 60$ mL/min、40~59mL/min、20~39mL/min、 $< 20$ mL/minに分類した際の、本剤単独投与時(60~130mg/m<sup>2</sup>)限外過血漿中白金のAUCは次表のとおりであった。

クレアチニンクリアランス別の本剤単独投与時限外過血漿中白金のAUC

クレアチニンクリアランス	投与量 <sup>a)</sup>	症例数	AUC(μg・hr/mL)
$\geq 60$ mL/min	130mg/m <sup>2</sup>	11	16.4±5.02
40~59mL/min	105mg/m <sup>2</sup>	3	32.7±16.2
	130mg/m <sup>2</sup>	6	39.7±11.5
20~39mL/min	80mg/m <sup>2</sup>	1	29.5
	105mg/m <sup>2</sup>	2	42.0±1.25
$< 20$ mL/min	130mg/m <sup>2</sup>	5	44.6±14.6
	60mg/m <sup>2</sup>	1	32.2

<sup>a)</sup>平均±標準偏差

注)本剤の承認された1回用量は、85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)又は130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)である(「用法・用量」の項参照)。

**2. 分布**

**参考(動物実験)<sup>17)</sup>**

ラットに<sup>14</sup>C-標識体7mg/2MBq/kgを単回静脈内投与し、投与後504時間まで経時的に組織内放射能濃度を測定した。投与後15分では腎の放射能濃度が最も高かった。各組織のT<sub>1/2</sub>は130時間以上であり、いずれも血漿のT<sub>1/2</sub>(約36時間)より長かった。

**3. 代謝(生体内変換)<sup>18)</sup>**

生体内におけるオキサリプラチンの活性体変換は非酵素的な物理化学的過程を経て起こる(生体内変換)。ヒトにおいてオキサリプラチンの血漿中主生体内変換体はジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロ DACH 白金、ジアクオ DACH 白金であった。

**4. 排泄**

日本人の固形癌患者6例に本剤130mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴投与した際の投与後24時間までの尿中排泄率は、全白金量33.9±8.8%(平均±標準偏差)であった。

外国人の消化器癌患者5例に本剤130mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴投与し、48時間後からフルオロウラシル300mg/m<sup>2</sup>/日を12週間点滴静注した際の投与後120時間までの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の53.8±9.1%及び2.1±1.9%(いずれも平均±標準偏差)であった<sup>19)</sup>。

**【臨床成績】**

**【進行・再発の結腸・直腸癌に対する臨床成績】**

**FOLFOX4 法等**

**(外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)**

米国及び欧州で実施された、5つの第Ⅲ相臨床試験における臨床成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国) <sup>20) 注1)</sup>	45.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌(欧州) <sup>21) 注1)</sup>	50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>22) 注1, 2)</sup>	49.0% (304/620)	241.0日 (7.9か月)	565.0日 (18.6か月)
化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国) <sup>23) 注1)</sup>	9.9% (15/152)	4.6か月	—
化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>24) 注1)</sup>	20.2% (51/252)	168.0日 (5.5か月)	402.0日 (13.2か月)

注1) 本剤85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に、ホリナート200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ第1、2日に投与することを2週毎に繰り返す(FOLFOX4法)。

注2) FOLFOX4法群とFOLFOX4法+プラセブ群を合わせた成績。

**(国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験)**

国内で実施された、併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の推奨投与量での成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 <sup>25) 注1)</sup>	64.3%(9/14)

注1) 本剤85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1、15日に、フルオロウラシル急速静脈内投与400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)及びレボホリナート250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する方法。

**XELOX 法及び XELOX 法とベバシズマブ併用療法**

**(外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)**

米国及び欧州で実施された、2つの第Ⅲ相臨床試験における臨床成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>26) 注1, 2)</sup>	47.0% (296/630)	220.0日 (7.2か月)	572.0日 (18.8か月)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>27) 注3)</sup>	45.7% (160/350)	282.0日 (9.3か月)	650.0日 (21.4か月)
化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国及び欧州) <sup>28) 注1)</sup>	23.1% (58/251)	154.0日 (5.1か月)	393.0日 (12.9か月)

注1) 本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法)。

注2) XELOX法群とXELOX法+プラセブ群を合わせた成績。

注3) 本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、ベバシズマブ7.5mg/kg(体重)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法とベバシズマブ併用療法)。

**(国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験)**

国内で実施された、併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の推奨投与量での成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 <sup>29) 注1)</sup>	66.7%(4/6)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 <sup>30) 注2)</sup>	71.9%(41/57)

注1) 本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法)。

注2) 本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、ベバシズマブ7.5mg/kg(体重)を第1日に点滴投与し、カベシタピン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(XELOX法とベバシズマブ併用療法)。

**単独療法**

**(国内で実施された第Ⅱ相臨床試験)**

国内で実施された、本剤単独療法での成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	生存期間 中央値
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で治療抵抗性を示した進行・再発の結腸・直腸癌 <sup>31) 注1)</sup>	8.8% (5/57)	338日 (11.1か月)

注1) 本剤130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を点滴投与することを3週毎に繰り返す。

**【結腸癌における術後補助化学療法の臨床成績】**

**FOLFOX4 法**

**(外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)**

欧州などで実施された、原発巣治療切除後の Stage II 又は III の結腸癌(直腸 S 状部癌を含む)を対象とした第Ⅲ相臨床試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法(LV5FU2 法)並びに本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX4 法)の成績は次表のとおりであった。

疾患名	ITT 解析対象 (FOLFOX4 法 <sup>注1)</sup> /LV5FU2 法)	3年無病生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
		FOLFOX4 法 <sup>注1)</sup>	LV5FU2 法	FOLFOX4 法 <sup>注1)</sup>	LV5FU2 法
原発巣治療切除後の結腸癌 <sup>33)31)</sup>	全例 (1,123/1,123 例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
		P = 0.002 <sup>注2)</sup>		P = 0.046 <sup>注2)</sup>	
	Stage III (672/675 例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
		P = 0.0052 <sup>注2)</sup>		P = 0.023 <sup>注2)</sup>	
	Stage II (451/448 例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
		P = 0.2286 <sup>注2)</sup>		P = 0.986 <sup>注2)</sup>	

注 1) 本剤 85mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第 1 日に、ホリナート 200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与 600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す(12 サイクル)。

注 2) log-rank 検定。

**XELOX 法**

**(外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)**

欧州などで実施された、原発巣治療切除後の Stage III の結腸癌(直腸 S 状部癌を含む)を対象とした第Ⅲ相臨床試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内投与方法(5-FU/LV 法)並びに本剤とカベシタピンとの併用療法(XELOX 法)の成績は次表のとおりであった。

疾患名	ITT 解析対象 (XELOX 法 <sup>注1)</sup> /5-FU/LV 法 <sup>注2)</sup>	3年無病生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
		XELOX 法 <sup>注1)</sup>	5-FU/LV 法 <sup>注2)</sup>	XELOX 法 <sup>注1)</sup>	5-FU/LV 法 <sup>注2)</sup>
原発巣治療切除後の結腸癌 <sup>31)</sup>	全例 (944/942 例)	71%	67%	78%	74%
		P = 0.0045 <sup>注3)</sup>		P = 0.1486 <sup>注3)</sup>	

注 1) 本剤 130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第 1 日に点滴投与し、カベシタピン 1,000mg/m<sup>2</sup>を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与することを 3 週毎に繰り返す(8 サイクル)。

注 2) ホリナート急速静脈内投与 20mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 425mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ第 1~5 日に投与することを 4 週毎に繰り返す、6 サイクル行う。または、ホリナート静脈内点滴投与 500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)をそれぞれ 1~6 週の第 1 日に投与することを 8 週毎に繰り返す(4 サイクル)。

注 3) log-rank 検定。

**【肺癌に対する臨床成績】**

**FOLFIRINOX 法**

**(外国で実施された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)**

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における FOLFIRINOX 法群(1 サイクルを 2 週間として第 1 日目に本剤 85mg/m<sup>2</sup>、ホリナート 400mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup>を 46 時間かけて持続静注)とゲムシタピン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM 1,000mg/m<sup>2</sup>の週 1 回点滴投与を 7 週連続し、8 週目は休薬とする。その後は、週 1 回点滴投与を 3 週連続し、4 週目は休薬として、これを 4 週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった<sup>27)28)</sup>。対象患者は ECOG<sup>29)</sup> Performance status 0 及び 1 であった。登録において 2 つの遺伝子多型(UGT1A1\*6、UGT1A1\*28)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm<sup>3</sup>以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の 1.5 倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値 (月)	ハザード比 P 値 <sup>注2)</sup>
化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌	FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM 単独投与	128	6.9	

注 1) Eastern Cooperative Oncology Group。

注 2) log-rank 検定。

**(国内で実施された第Ⅱ相臨床試験)**

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験における FOLFIRINOX 法(1 サイクルを 2 週間として第 1 日目に本剤 85mg/m<sup>2</sup>、レボホリナート 200mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup>を 46 時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった<sup>29)</sup>。対象患者は ECOG Performance status 0 及び 1 であった。2 つの遺伝子多型(UGT1A1\*6、UGT1A1\*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1\*6/\*6、UGT1A1\*28/\*28) 又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1\*6/\*28) としてもつ患者は除外された。また、1 サイクル目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm<sup>3</sup>以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌	38.9%(14/36)

**【胃癌における術後補助化学療法の臨床成績】**

**XELOX 法**

**(外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)**

韓国などで実施された、原発巣治療切除後の Stage II、III の胃癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験における XELOX 法の成績は次表のとおりであった。

疾患名	ITT 解析対象 (XELOX 法/ 経過観察群)	3年無病生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
		XELOX 法 <sup>注1)</sup>	経過観察群	XELOX 法 <sup>注1)</sup>	経過観察群
原発巣治療切除後の胃癌 <sup>30)31)</sup>	全例 (520/515 例)	74%	59%	78%	69%
		ハザード比:0.56 P<0.0001 <sup>注2)</sup>		ハザード比:0.66 P=0.0015 <sup>注2)</sup>	

注 1) 本剤 130mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を第 1 日に点滴投与し、カベシタピン 1,000mg/m<sup>2</sup>を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与することを 3 週毎に繰り返す(8 サイクル)。

注 2) 層別多変量 Cox 比例ハザードモデル。

**【薬効薬理】**

**1. 抗腫瘍効果<sup>32)33)</sup>**

ヒト大腸癌由来 SW480、HCT116、SW620 及び HT-29 細胞株、ヒト肺癌由来 PANC-1、MIA PaCa-2 及び SW1990 細胞株、ヒト胃癌由来 AGS、MKN1、MKN45、MKN74 及び NCI-N87 細胞株(in vitro) 並びにヌードマウス移植ヒト HT-29 及び MKN45 細胞株において、強い抗腫瘍効果が認められた。

**2. 作用機序**

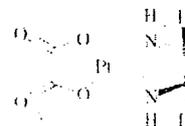
ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロ DACH 白金、ジアクオ DACH 白金)を形成し、癌細胞内の DNA 鎖と共有結合することで DNA 鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA 架橋を形成する。これらの架橋が DNA の複製及び転写を阻害する。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般的名称: オキサリプラチン (JAN) Oxaliplatin

化学名: (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-κN',κN'] [ethanedioato(2-)-κO',κO'] platinum

構造式:



分子式: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt

分子量: 397.29

性状: 白色の結晶性の粉末である。

水に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +74.5~+78.0° (乾燥物に換算したもの 0.250g、水、50mL、100mm)

### 【取扱い上の注意】

1. 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 15℃以下での保存は推奨されない。

### 【包装】

エルブラッド <sup>®</sup> 点滴静注液50mg	1バイアル
エルブラッド <sup>®</sup> 点滴静注液100mg	1バイアル
エルブラッド <sup>®</sup> 点滴静注液200mg	1バイアル

### 【主要文献】

- 1) Shirao K, et al : *Jpn J Clin Oncol* **36** : 295-300, 2006.
- 2) Boku N, et al : *Jpn J Clin Oncol* **37** : 440-445, 2007.
- 3) Yamada Y, et al : *Jpn J Clin Oncol* **36** : 218-223, 2006.
- 4) 米国添付文書
- 5) 審査報告書
- 6) Larzillière I, et al : *Am J Gastroenterol* **94** : 3387-3388, 1999.
- 7) 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：オキサリプラチン（切除不能進行・再発胃癌）
- 8) 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：オキサリプラチン（小腸癌）
- 9) 生殖毒性試験(社内資料).
- 10) ラット乳汁移行試験(社内資料).
- 11) 遺伝毒性試験(社内資料).
- 12) サル心毒性に関する試験(社内資料).
- 13) André T, et al : *N Engl J Med* **350** : 2343-2351, 2004.
- 14) André T, et al : *J Clin Oncol* **27** : 3109-3116, 2009.
- 15) 薬物動態(母集団薬物動態解析)(社内資料).
- 16) Takimoto CH, et al : *J Clin Oncol* **21** : 2664-2672, 2003.
- 17) ラット組織分布試験(社内資料).
- 18) Graham MA, et al : *Clin Cancer Res* **6** : 1205-1218, 2000.
- 19) 外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験(社内資料).
- 20) Goldberg RM, et al : *J Clin Oncol* **22** : 23-30, 2004.
- 21) de Gramont A, et al : *J Clin Oncol* **18** : 2938-2947, 2000.
- 22) 化学療法未治療例を対象とした第 III 相臨床試験(社内資料).
- 23) Rothenberg ML, et al : *J Clin Oncol* **21** : 2059-2069, 2003.
- 24) 化学療法既治療例を対象とした第 III 相臨床試験(社内資料).
- 25) Doi T, et al : *Jpn J Clin Oncol* **40** : 913-920, 2010.
- 26) Haller DG, et al : *J Clin Oncol* **29** : 1465-1471, 2011.
- 27) Conroy T, et al : *N Engl J Med* **364** : 1817-1825, 2011.
- 28) 肺癌 FOLFIRINOX 法に関する資料(社内資料).
- 29) Okusaka T, et al : *Cancer Sci* **105** : 1321-1326, 2014.
- 30) Bang YJ, et al : *Lancet* **379** : 315-321, 2012.
- 31) Noh SH, et al : *Lancet Oncol* **15** : 1389-1396, 2014.
- 32) *In vitro* 薬効薬理試験(社内資料).
- 33) *In vivo* 薬効薬理試験(社内資料).

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部  
医薬学術部 くすり相談室  
〒104-0061 東京都中央区銀座 7-16-21  
銀座木挽ビル  
電 話 : 0120-589601  
F A X : 03-3544-8081

製造販売元 株式会社ヤクルト本社

〒104-0061 東京都中央区銀座 7-16-21 銀座木挽ビル

(新聞発表用)

1	販 売 名	5-FU注250mg、5-FU注1000mg
2	一 般 名	フルオロウラシル
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	5-FU注250mg： 1バイアル(5mL)中フルオロウラシル250mgを含有 5-FU注1000mg： 1バイアル(20mL)中フルオロウラシル1000mgを含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>1.単独で使用する場合</p> <p>1)フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5~7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>2)フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>3)フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5mg/kgを10~20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>4)フルオロウラシルとして、通常、成人には1日10~20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日5mg/kgを適宜注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2.他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合 フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1~2回用いる。</p> <p>3.頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m<sup>2</sup>(体表面積)までを、4~5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。 なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p>4.結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</p> <p>1)通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。</p> <p>2)通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>3)通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400~3000mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。 なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p>5.小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。 なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p>(下線部：追加・修正箇所)</p>

6	効能・効果	<p>下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解          胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌          ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。          食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍</p> <p>以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法          頭頸部癌          レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法          結腸・直腸癌、<u>小腸癌</u>、<u>治癒切除不能な膀胱癌</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部：追加箇所)</p>
7	備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 添付文書（案）を別紙として添付。</li> <li>・ 本剤はフッ化ピリミジン系代謝拮抗剤であり、今回小腸癌に対する mFOLFOX 療法に関する適応追加について申請した。</li> </ul>

下線部：変更箇所

※※2018年 ●月改訂(効能・効果追加、他) <第6版>

※2014年 10月改訂(薬事法改正に伴う改訂、他)

貯 法：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

874223

抗悪性腫瘍剤

※ 劇薬、  
処方箋医薬品

5-FU注250mg  
5-FU注1000mg

	250mg注	1000mg注
承認番号	22500AMX00515	22300AMX00065
薬価収載	2013年 6月	2011年 6月
販売開始	2013年6月	2011年 6月
再評価結果	2014年 4月	
効能追加	治癒切除不能な膀胱癌：2013年12月 小腸癌：2018年●月	

5-FU Injection

フルオロウラシル注射液

※※注意-医師等の処方箋により使用すること

※※

【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、本療法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、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) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法：  
メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。  
なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。
- 3) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 4) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[「相互作用」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者[「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

5-FU注250mg、5-FU注1000mgは、1瓶中に次の成分を含有する。

品名	5-FU注250mg		5-FU注1000mg	
	容量(1瓶中)	5mL	20mL	
有効成分	日局フルオロウラシル	250mg	1000mg	
添加物	トロメタモール	423.5mg	1694mg	

2. 製剤の性状

品名	外 観	規格pH域	浸透圧比
5-FU注250mg	無色～微黄色の澄明な注射液	8.2～8.6	約4
5-FU注1000mg			

※※【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。  
食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
頭頸部癌

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法  
結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膀胱癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

治癒切除不能な膀胱癌に対して、レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。

1. 患者の病期、全身状態、UGT1A1\*遺伝子多型等について、【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。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。  
\*イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

【用法・用量】

1. 単独で使用する場合

- 1) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 2) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 3) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 4) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。  
また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日5mg/kgを適宜注射する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m<sup>2</sup>(体表面積)までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。  
なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

- 2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400~3000mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

※※ 5. 小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合 (特に同時併用する場合) に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
2. オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートとの併用療法 (FOLFIRINOX法) を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。  
2クール目以降の投与可能条件  
(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種類	程度
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する (「減量時の投与量」を参考にすること。) また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の本剤急速静脈内投与を中止する。

副作用 <sup>注1)</sup>	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm <sup>3</sup> 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm <sup>3</sup> 未満 4) 発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
	発熱 (38℃以上) を伴う	
下痢	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	本剤持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。

総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m <sup>2</sup> に減量する。
	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m <sup>2</sup> に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	本剤持続静注を減量する。

注1) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2) CTCAE version4.0.

減量時の投与量

(オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>、本剤持続静注2,400mg/m<sup>2</sup>で投与を開始した場合)

投与レベル	オキサリプラチン	イリノテカン塩酸塩水和物	本剤持続静注
-1	65mg/m <sup>2</sup>	150mg/m <sup>2</sup>	1,800mg/m <sup>2</sup>
-2	50mg/m <sup>2</sup>	120mg/m <sup>2</sup>	1,200mg/m <sup>2</sup>
-3	中止	中止	中止

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 骨髄機能抑制のある患者 [骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
- 2) 肝障害又は腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 3) 感染症を合併している患者 [骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。]
- 4) 心疾患又はその既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 5) 消化管潰瘍又は出血のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 6) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制、激しい下痢等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的 (特に投与初期は頻回) に臨床検査 (血液検査、肝機能・腎機能検査等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。  
特に、本剤の効果を増強する薬剤を併用した療法 (メトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法等) を実施する場合には、致命的な経過をたどることがあるので各薬剤の添付文書を熟読すること。
- 2) 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 4) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合 (特に同時併用する場合) に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性がある。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の線維化・口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となること知られているので、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。
- 5) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。〔「相互作用」の項参照〕
- 6) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 7) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- ※※ 8) 小腸癌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：フルオロウラシル (小腸癌)」等) を熟読すること。

### 3. 相互作用

#### 1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ディーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

#### 2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンのDNA取り込みが増加する可能性がある。チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤放射線照射	骨髄機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

### 4. 副作用

承認時及び1970年2月までの副作用頻度調査において、1,936例中、主な副作用は食欲不振295件(15.2%)、下痢・軟便239件(12.3%)、全身倦怠感172件(8.9%)、悪心・嘔吐159件(8.2%)、白血球減少153件(7.9%)、口内炎129件(6.7%)、色素沈着92件(4.8%)、脱毛74件(3.8%)等であった。

#### 1) 重大な副作用

- 激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわ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。
- 白質脳症(初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自発性低下、

尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- うつ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。
- 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 消化管潰瘍、重症な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 意識障害を伴う高アンモニア血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝動脈内投与において、肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等)があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。なお、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。
- 手足症候群(手掌・足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 嗅覚障害(長期投与症例に多い)があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 類薬(テガフル製剤)で劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、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)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐	味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血	便秘	口角炎、舌炎、胸やけ
肝臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常
腎臓		蛋白尿		BUN上昇、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下
精神神経系	倦怠感			めまい、末梢神経障害(しびれ、知覚異常等)
皮膚**		色素沈着、脱毛		爪の異常、光線過敏症

		浮腫、びらん、水疱、癢痒感、紅潮	
過敏症		発疹	
循環器			心電図異常 (ST上昇、T逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶
眼			流涙、結膜炎
動脈内投与時			カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成
その他		発熱、頭痛	糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

- \* 潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。  
 \*\* 動脈内投与により、注入側の皮膚にこれらの症状が強くあらわれることがある。

### 5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄機能抑制、消化器障害(激しい下痢、口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど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

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ラット、マウス)で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]
- 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

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(使用経験が少ない)。[「重要な基本的注意」の項6) 7) 参照]

### 8. 適用上の注意

#### 投与時

- 静脈内投与により、血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
- 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。
- 動脈内投与により、動脈支配領域に疼痛、発赤、紅斑、水疱、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚・筋壊死にまで至ることがある。また、同領域にしびれ、麻痺等の神経障害があらわれることがある。これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝動脈内投与において、標的とする部位以外の動脈への流入により胃・十二指腸潰瘍、出血、穿孔等を起こすことがあるので、造影等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 9. その他の注意

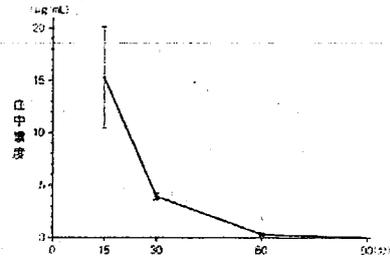
- フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>1)</sup>

癌患者5名に5-FU 500mg/bodyをone shot静注後の平均血中濃度は、15

分で15.3、30分で3.9、60分で0.35  $\mu\text{g/mL}$ と推移し、投与後90分には検出限界以下になった。



(参考: 5-FU持続静注時の血中濃度)<sup>2)</sup>

5-FU 60mg/kgを1500mLの電解質輸液で希釈し、48時間かけて末梢静脈より持続点滴静注した場合、点滴投与中の5-FU血中濃度は約6時間で定常状態(約0.6  $\mu\text{g/mL}$ )に達し、その後持続的に推移した。

薬物動態パラメータ(参考: オーストラリアでの試験成績)<sup>3)</sup>

パラメータ	半減期(min)		CL (mL/min)	Vd (L/kg)
	$T_{1/2\alpha}$	$T_{1/2\beta}$		
投与量				
9~16mg/kg	2.1 $\pm$ 0.5	18.9 $\pm$ 2.2	776.8 $\pm$ 91.3	0.38 $\pm$ 0.1

mean $\pm$ S. D.

### 2. 分布

● 体組織への分布(参考: 米国での試験成績)<sup>4)</sup>

癌患者に5-FU-2-<sup>14</sup>C 15mg/kgを静脈内投与した場合、4~5時間後の放射比活性は腫瘍、小腸粘膜で高く、次いで肝臓、リンパ節に高い分布を示した。

● 蛋白結合率(平衡透析法)

添加濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	1	10	25
血漿蛋白結合率 (%)	7.5	10.3	9.0

### 3. 代謝(参考: 米国での試験成績)<sup>4)</sup>

癌患者に5-FU-2-<sup>14</sup>C 15mg/kgを静脈内投与した場合の尿中代謝物は投与後45分以内では未変化体の比率が91.5%と高かったが、経時的に $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加した。

### 4. 排泄(参考: 米国での試験成績)<sup>4)</sup>

癌患者に5-FU-2-<sup>14</sup>C 15mg/kgを静脈内投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO<sub>2</sub>として57%、尿中に18%排泄された。

## 【臨床成績】

### 1. 医薬品再評価資料, 1982年<sup>5)-12)</sup>

全国32施設における単独使用例と併用使用例別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は日本癌治療学会判定基準の「軽快」、Karnofsky判定基準の「1-A」以上、あるいは各部門判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。

#### 【静脈内投与】

対象疾患	有効率(単独使用例)	有効率(併用使用例)
胃癌	27.3%(41/150)	37.8%(202/535)
肝癌	22.2%(2/9)	40.9%(36/88)
結腸・直腸癌	41.9%(13/31)	49.3%(36/73)
乳癌	35.1%(13/37)	58.7%(37/63)
膀胱癌	21.1%(4/19)	23.1%(3/13)
子宮癌(頸癌、体癌)	—	57.1%(24/42)
卵巣癌	100.0%(1/1)	56.0%(28/50)
食道癌	33.3%(2/6)*	12.5%(2/16)
肺癌	9.1%(1/11)*	25.8%(89/345)
頭頸部腫瘍	40.0%(2/5)*	78.1%(25/32)

\*参考値(他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため)

【動脈内投与】

対象疾患	有効率
胃癌	50.0%(11/22)
肝癌	52.7%(29/55)
乳癌	81.0%(17/21)
肺癌	72.7%(8/11)
頭頸部腫瘍	75.0%(18/24)

2. 膀胱を対象としたFOLFIRINOX併用療法

<海外臨床試験><sup>13),14)</sup>

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱に対する第II/III相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>、ホリナート400mg/m<sup>2</sup><sup>注1)</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、本剤2400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静注)とゲムシタピン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM1000mg/m<sup>2</sup>の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG<sup>注2)</sup>Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(UGT1A1\*6、UGT1A1\*28)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm<sup>3</sup>以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間(主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比 P値 <sup>注3)</sup>
化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1) ホリナート400mg/m<sup>2</sup>はレボホリナート200mg/m<sup>2</sup>に相当する。

注2) Eastern Cooperative Oncology Group.

注3) log-rank検定。

<国内臨床試験>

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱に対する第II相臨床試験におけるFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>、レボホリナート200mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、本剤2400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静注)の成績は、次表のとおりであった。対象患者はECOG<sup>注1)</sup> Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(UGT1A1\*6、UGT1A1\*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1\*6/\*6、UGT1A1\*28/\*28)又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1\*6/\*28)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm<sup>3</sup>以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱	38.9%(14/36)

注1) Eastern Cooperative Oncology Group.

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性(マウス移植腫瘍でのデータ)<sup>15)</sup>

NCI (National Cancer Institute, 米国) 抗癌剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した。

実験腫瘍	投与経路	抗腫瘍効果			
		T/C(%)	効果	効果判定基準	
腹水型腫瘍	Leukemia L1210(白血病)	腹腔内	180	2+	T/C≥125%
	Leukemia P388(白血病)	腹腔内	220	2+	≥120
	Melanoma B16(メラノーマ)	腹腔内	140	+	≥125
	Lewis Lung carcinoma(肺癌)	静脈内	150	+	≥140
固形腫瘍	Colon 26 (大腸癌)	腹腔内	200	2+	≥130
	Colon 38 (大腸癌)	皮下	0	3+	≤42
CD8F <sub>1</sub> (乳癌)	皮下			3+	≤42
			0		

効果 { + : やや有効  
2+ : 有効  
3+ : 著効 } T/C { 腹水型腫瘍 : 生存日数の対control比  
固形腫瘍 : 腫瘍重量の対control比 }

2. 作用機序<sup>16),17)</sup>

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて

生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。

他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボゾームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

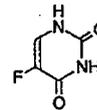
一般名 : フルオロウラシル Fluorouracil

化学名 : 5-Fluorouracil

略名 : 5-FU

分子式 : C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 130.08

化学構造式 :



性状 : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

溶解性 : N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点 : 約282℃(分解)

分配係数 : logP<sub>oct</sub> = -1.00

[測定法 : フラスコシェイキング法

γ-オクタノール/pH7.4緩衝溶液]

【包装】

5-FU注250mg : 10瓶

5-FU注1000mg : 5瓶

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

<文献請求No.>

- 菊地金男, 他 : 癌と化学療法, 6, (3), 559, (1979) 002-488
- 小池明彦, 他 : 癌と化学療法, 17, (7), 1309, (1990) 010-193
- N. Christophidis, et al. : Clinical Pharmacokinetics, 3, 330, (1978) 001-423
- Chaudhuri N.K., et al. : Biochem. Pharmacol., 1, 328, (1958) 003-010
- 菊地金男, 他 : 癌の臨床, 13, (9), 670, (1967) 002-084
- 木村禎代二 : 癌の臨床, 14, (3), 184, (1968) 005-019
- 坂部 孝, 他 : 日大医学会誌, 29, 352, (1970) 005-005
- 古江 尚, 他 : 癌の臨床, 16, (9), 896, (1970) 005-006
- 田口織男, 他 : 癌の臨床, 19, (2), 105, (1973) 002-356
- 斎藤達雄, 他 : 最新医学, 28, (5), 903, (1973) 005-020
- 三浦 健, 他 : 癌と化学療法, 1, (4), 595, (1974) 001-637
- 太田和雄, 他 : 治療, 56, (5), 888, (1974) 003-269
- Conroy T., et al. : N. Engl. J. Med., 364, (19), 1817, (2011) 023-609
- 社内資料 : 膀胱FOLFIRINOX法に関する海外臨床試験
- Goldin A., et al. : Eur. J. Cancer, 17, 129, (1981) 011-814
- Hartmann K.U., et al. : J. Biol. Chem., 236, (11), 3006, (1961) 001-465
- Spiegelman S., et al. : Cancer, 45, (5), 1129, (1980) 003-261

<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

7/7-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



(報道発表用)

1	販売名	①アイソボリン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100mg ②レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」、同点滴静注用 100mg「ヤクルト」 ③レボホリナート点滴静注用 25mg「NK」、同点滴静注用 100mg「NK」 ④レボホリナート点滴静注用 25mg「NP」、同点滴静注用 100mg「NP」 ⑤レボホリナート点滴静注用 25「オーハラ」、同点滴静注用 100「オーハラ」
2	一般名	①～④ レボホリナートカルシウム ⑤ レボホリナートカルシウム水和物
3	申請者名	①ファイザー株式会社、②株式会社ヤクルト本社、③高田製薬株式会社、④ニプロ株式会社、⑤大原薬品工業株式会社
4	成分・含量	①～④ 1 パイアル中にレボホリナートカルシウムを 27.0mg 又は 108.0mg (レボホリナートとして 25.0mg 又は 100.0mg) 含有する用時溶解注射剤 ⑤ 1 パイアル中に日局レボホリナートカルシウム水和物を 31.9mg 又は 127.6mg (レボホリナートとして 25.0mg 又は 100.0mg) 含有する用時溶解注射剤
5	用法・用量	1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回 600mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。 2. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 (1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 100mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 600mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。 (2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。 (3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400～3000mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。 3. <u>小腸癌及び治癒切除不能な膵癌</u> に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。 (下線部追加)

(報道発表用)

6	効能・効果	1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強  2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、 <u>小腸癌</u> 及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強  (下線部追加)
7	備考	添付文書（案）は別紙として添付  本剤は、活性型葉酸製剤であり、フルオロウラシルとの併用投与によりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

2018年●月作成(第●版)

活性型葉酸製剤  
処方箋医薬品<sup>※</sup>

日本標準商品分類番号  
873929

**アイソボリン<sup>®</sup>点滴静注用25mg**  
**アイソボリン<sup>®</sup>点滴静注用100mg**

ISOVORIN<sup>®</sup> INJECTION 25mg  
ISOVORIN<sup>®</sup> INJECTION 100mg  
レボホリナートカルシウム注射剤

	25mg	100mg
承認番号	22000AMX00879	22000AMX00802
薬価収載	2008年6月	2008年6月
販売開始	2008年6月	2008年6月
再審査結果	2014年6月	-
効能追加	20●年●月	20●年●月
国際誕生	1952年6月	1952年6月

貯法：室温保存  
使用期限：最終年月を外箱等に記載  
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

**【警告】**

- レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、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、「禁忌」、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、本療法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、両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、同意を得てから施行すること。
- 本療法は**重篤な骨髄抑制、激しい下痢**等が起こることがあり、その結果、**致命的な経過**をたどることがあるので、**定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)**を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 本療法以外の**他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法**を受けていた患者に対する安全性は確立していない。**重篤な骨髄抑制**等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し**重篤な過敏症の既往歴**のある患者には本療法を施行しないこと。
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、**重篤な血液障害等の副作用**が発現するおそれがあるので、本療法との併用を行わないこと【**「相互作用」**の項参照】。

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- 重篤な骨髄抑制のある患者【骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。】
- 下痢のある患者【下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。】
- 重篤な感染症を合併している患者【骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。】
- 多量の腹水、胸水のある患者【重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。】
- 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者【症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。】
- 全身状態が悪化している患者【重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。】
- 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し**重篤な過敏症の既往歴**のある患者
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者【**「相互作用」**の項参照】

**【組成・性状】**

1. 組成

1バイアル中：

販売名 成分	アイソボリン点滴静注用 25 mg	アイソボリン点滴静注用 100 mg
有効成分	レボホリナートカルシウム 27.0 mg (レボホリナートとして 25.0 mg)	レボホリナートカルシウム 108.0 mg (レボホリナートとして 100.0 mg)
添加物	D-マンニトール 25.0 mg pH調節剤	D-マンニトール 100.0 mg pH調節剤

2. 性状

本剤は帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

pH	6.8～8.2 (レボホリナート10 mg/mL注射用水)
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約0.2 (5 mg/mL注射用水) 約1 (5 mg/mL生理食塩液) 約1 (0.5 mg/mL生理食塩液)

**【効能・効果】**

- レボホリナート・フルオロウラシル療法  
胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
- レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法  
結腸・直腸癌、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

**【用法・用量】**

- レボホリナート・フルオロウラシル療法  
通常、成人にはレボホリナートとして1回250 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回600 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法  
(1)通常、成人にはレボホリナートとして1回100 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

- (2)通常、成人にはレボホリナートとして 1 回250 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに 6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- (3)通常、成人にはレボホリナートとして 1回200 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400~3000 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

### 3. 小腸癌及び治療切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして 1回200 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。【「重要な基本的注意」の項参照】

#### （注射液の調製法）

レボホリナートを投与する際には、25mg 製剤の場合は 3~5 mL、100mg 製剤の場合は 10~15 mL の 5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 200~500 mL (レボホリナートとして約 0.75 mg/mL) とし点滴静脈内注射する。【「適用上の注意」の項参照】

#### 【使用上の注意】

レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。

##### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。〕
- (2)感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染症が増悪することがある。〕
- (3)心疾患又はその既往歴のある患者〔症状を増悪又は再発させることがある。〕
- (4)肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (5)腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (6)高度に進行した肝転移のある患者〔血小板減少があらわれることがある。〕
- (7)消化管潰瘍又は出血のある患者〔症状を増悪させることがある。〕
- (8)水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕
- (9)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (10)他の化学療法、放射線治療を受けている患者〔骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。〕

- (11)前化学療法を受けていた患者〔骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1)本療法の施行に際しては、白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数等の検査により重篤な骨髄抑制が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。
- (2)下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- (3)国内では、本療法による手術後の補助化学療法については有効性、安全性は確立していない。
- (4)骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (5)重篤な腸炎により脱水症状があらわれることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。
- (6)感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7)テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも 7日以上の間隔をあけること。【「相互作用」の項参照】
- (8)高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (9)生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (10)小腸癌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：レボホリナートカルシウム（小腸癌）」等）を熟読すること。

#### 3. 相互作用

##### (1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の化学療法、放射線治療	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。
葉酸代謝拮抗剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム等)	これらの薬剤の作用が减弱することがある。	ホリナートによって葉酸代謝拮抗作用が减弱するためと考えられる。

4. 副作用

国内第Ⅱ相臨床試験においてレボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった336例中、297例 (88.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢160例 (47.6%)、食欲不振160例 (47.6%)、悪心・嘔吐155例 (46.1%)、口内炎69例 (20.5%)、発熱64例 (19.0%) であった。このうちグレード3<sup>※1)</sup>以上の副作用は、下痢47例 (14.0%)、食欲不振45例 (13.4%)、悪心・嘔吐27例 (8.0%)、発熱5例 (1.5%)、口内炎3例 (0.9%) であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少204例/336例 (60.7%)、血色素減少136例/336例 (40.5%)、総蛋白低下48例/332例 (14.5%)、血小板減少46例/336例 (13.7%) であった。このうちグレード3<sup>※1)</sup>以上の臨床検査値異常例は、白血球減少59例 (17.6%)、血色素減少30例 (8.9%)、血小板減少8例 (2.4%) であった<sup>1)</sup>。(承認時の集計)

市販後の使用成績調査においてレボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった3236例中、1624例 (50.2%) に副作用が認められ、副作用発現件数は延べ3473件であった。主な副作用は、骨髄抑制701件 (21.7%)、下痢610件 (18.9%)、悪心330件 (10.2%)、食欲不振188件 (5.8%)、嘔吐142件 (4.4%) であった。また、主な臨床検査値の変動は血小板数減少48件 (1.5%)、白血球数減少44件 (1.4%)、好中球数減少37件 (1.1%)、C-反応性蛋白増加34件 (1.1%) であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) 激しい下痢 (5%以上) : 激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な腸炎 (0.1~5%未満<sup>※2)</sup>) : 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髄抑制 (5%以上<sup>※2)</sup>) : 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制があらわれ

ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

- 4) ショック (0.1%未満<sup>※2)</sup>)、アナフィラキシー (頻度不明<sup>※3)</sup>) : ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 白質脳症、精神・神経障害 (いずれも0.1~5%未満<sup>※2)</sup>) : 白質脳症 (初期症状 : 歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 6) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症 (いずれも頻度不明<sup>※3)</sup>) : うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 肝機能障害 (0.1~5%未満<sup>※2)</sup>)、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) 急性腎障害急性腎不全 (0.1~5%未満<sup>※2)</sup>) : 急性腎障害急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎 (0.1%未満<sup>※2)</sup>) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 10) 消化管潰瘍 (0.1~5%未満<sup>※2)</sup>)、重篤な口内炎 (0.1~5%未満) : 消化管潰瘍、重篤な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 手足症候群 (0.1~5%未満<sup>※2)</sup>) : 手足症候群 (手掌、足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等) 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、適切な処置を行うこと。
- 12) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (0.1~5%未満<sup>※2)</sup>) : 播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 嗅覚脱失 (頻度不明<sup>※3)</sup>) : 嗅覚障害 (長期投与症例に多い) があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 14) 高アンモニア血症 (頻度不明<sup>※3)</sup>) : 意識障害を伴う高アンモニア血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) 急性膵炎 (頻度不明<sup>※3)</sup>) : 急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) 劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、溶血性貧血 (いずれも頻度不明<sup>※3)</sup>) : フルオロウラシルの類似化合物 (テガフル等) で劇症肝炎、肝硬変、心

室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注3)</sup>
消化器 <sup>注4)</sup>	食欲不振、悪心・嘔吐	味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎、口唇炎・口角炎 <sup>注2)</sup> 、舌炎 <sup>注2)</sup> 、腹部膨満感 <sup>注2)</sup>	下血 <sup>注2)</sup>	胸やけ
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇	ALP上昇、LDH上昇		
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿 <sup>注2)</sup>		クレアチニンクリアランス低下
精神神経系		しびれ、めまい <sup>注2)</sup> 、末梢神経障害 <sup>注2)</sup>		
皮膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化、そう痒症 <sup>注2)</sup> 、爪の異常 <sup>注2)</sup>	浮腫 <sup>注2)</sup> 、紅潮 <sup>注2)</sup> 、光線過敏症 <sup>注2)</sup> 、糜爛 <sup>注2)</sup>	水疱
過敏症 <sup>注5)</sup>		発疹		
循環器		胸痛 <sup>注2)</sup>	心電図異常 (ST上昇、T逆転、不整脈等) <sup>注2)</sup>	胸内苦悶
眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎 <sup>注2)</sup>	
その他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症	倦怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、電解質異常 (低ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低カルシウム血症)、頭痛 <sup>注2)</sup> 、白血球増多 <sup>注2)</sup> 、CRP上昇 <sup>注2)</sup> 、好酸球増多 <sup>注2)</sup>		耐糖能異常

注1：日本治療学会「副作用の記載様式」1986年  
 注2：使用成績調査より頻度を算出  
 注3：承認時臨床試験もしくは使用成績調査で発現していないため頻度不明。  
 注4：潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。  
 注5：投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄抑制、消化器障害（激しい下痢、重篤な口内炎等）、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど、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婦人には投与しないことが望ましい。〔フルオロウラシルの動物実験（ラット、マウス）で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

(2) 投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

(3) 調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

9. その他の注意

- (1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
- (2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。
- (3) 葉酸の投与により、ビタミンB<sub>12</sub>欠乏による巨赤芽球性貧血（悪性貧血等）が隠蔽されるとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度<sup>2)</sup>

健康成人にレボホリナート125 mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度は点滴開始2時間後にみられ、その値は7.5µg/mLである。また、半減期は0.67時間である。

癌患者にレボホリナート125、250 mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度はそれぞれ点滴開始2時間後にみられ、その値は9.7、25.9µg/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である。

2. 代謝<sup>2,3)</sup>

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物としてS-methyl tetrahydrofolate (S-5-CH<sub>3</sub>-THF) が検出されている。S-5-CH<sub>3</sub>-THFのC<sub>max</sub>及びAUCは、2時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

3. 排泄<sup>2)</sup>

健康成人にレボホリナート125 mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいはS-5-CH<sub>3</sub>-THFとして尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与24時間後で投与量の46.4%、31.8%である。

【臨床成績】

1. 胃癌及び結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法

国内で実施されたレボホリナート・フルオロウラシル療法の臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

疾患名	奏効率 (有効以上例/適格例)
胃癌	29.8% (50/168)
結腸・直腸癌	30.2% (54/179)

## 2. 治癒切除不能な膀胱癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌を対象とした第II/III相臨床試験<sup>4)</sup>におけるFOLFIRINOX法群 (1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>、ホリナート400mg/m<sup>2</sup><sup>注1)</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静注)とゲムシタピン塩酸塩 (GEM) 単独投与群 (GEM1000mg/m<sup>2</sup>の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す) の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG<sup>注2)</sup> Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型 (UGT1A1\*6、UGT1A1\*28) に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数 (1,500/mm<sup>3</sup>以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限の1.5倍以下) 等が設定された。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値 (月)	ハザード比 P値 <sup>注3)</sup>
化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1: ホリナート400mg/m<sup>2</sup>は本剤200mg/m<sup>2</sup>に相当する。

注2: Eastern Cooperative Oncology Group

注3: log-rank検定

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌を対象とした第II相臨床試験におけるFOLFIRINOX法 (1サイクルを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>、本剤200mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG<sup>注1)</sup> Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型 (UGT1A1\*6、UGT1A1\*28) について、いずれかをホモ接合体 (UGT1A1\*6/\*6、UGT1A1\*28/\*28) 又はいずれもヘテロ接合体 (UGT1A1\*6/\*28) としてもつ患者は除外された。また、1サイクル目の投与可能条件として、好中球数 (2,000/mm<sup>3</sup>以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限以下) 等が設定された。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌	38.9% (14/36)

注1: Eastern Cooperative Oncology Group

## 【薬効薬理】

### 1. 抗腫瘍効果増強作用

#### (1) *in vitro*試験<sup>6)</sup>

ヒト結腸・直腸癌細胞 (COLO201)、ヒト胃癌細胞 (TMK-1, KATOIII, MKN28) に対し20μM濃度のレボホリナートを

用いた*in vitro*試験で、フルオロウラシルの抗腫瘍効果増強作用が認められている。

#### (2) *in vivo*試験<sup>7,8)</sup>

ヒト大腸癌Co-4細胞及びヒト胃癌H-111細胞を移植したヌードマウスに対し、レボホリナート (200 mg/kg) とフルオロウラシル (90 mg/kg) の併用で腫瘍細胞増殖抑制効果を示す。

### 2. 作用機序

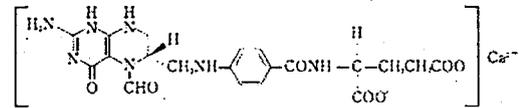
レボホリナートは、Biochemical Modulationによりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン酸 (FdUMP) が、チミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase: TS) と結合し、TS活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制しDNA合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-CH<sub>2</sub>-THF) となる。この5,10-CH<sub>2</sub>-THFはFdUMP、TSと強固な三元複合体 (ternary complex) を形成し、TSの解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: レボホリナートカルシウム (Levofolinate Calcium)

化学名: Monocalcium N-(4-[[[(6S)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxopteridin-6-yl] methylamino] benzoyl]-L-glutamate

構造式:



分子式: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>CaN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>

分子量: 511.50

融点: 約264°C (分解)

旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -15 ~ -19°

(脱水性に換算したもの0.250 g, 0.2 mol/Lトリス緩衝液pH8.1, 25mL, 100 mm)

性状: 本品は淡黄白色～淡黄褐色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

本品は水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール (99.5) にほとんど溶けない。

## 【包装】

アイソボリン点滴静注用25 mg: 10バイアル

アイソボリン点滴静注用100 mg: 5バイアル

## 【主要文献】

- 社内資料: 副作用集計 [L70010000049]
- 川田 和仁ほか: 薬理と治療 22(9): 3889, 1994 [L70010000129]
- 佐々木 常雄ほか: 癌と化学療法 20(4): 485, 1993 [L70010000073]
- Conroy, T. et al: N Engl J Med. 364(19): 1817, 2011 [L20110524044]
- 社内資料: 膀胱癌FOLFIRINOX法に関する資料 [L20131121004]
- Sugimoto Y. et al.: Cancer Chemother Pharmacol 30: 417, 1992 [L70010000012]
- Kase S. et al.: Surg Today 23(7): 615, 1993 [L70010000045]

8)加瀬 卓ほか：日本外科学会雑誌 94 (6)：659, 1993  
[L70010000118]

**【文献請求先】**

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求  
ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053



**【製造販売】**

**ファイザー株式会社**  
東京都渋谷区代々木3-22-7

## (報道発表用)

1	販 売 名	ブスルフェクス点滴静注用 60mg												
2	一 般 名	ブスルファン [ Busulfan (JAN) ]												
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社												
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル 10mL 中ブスルファン 60mg												
5	用 法 ・ 用 量	<p>他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人には A 法又は B 法、小児には C 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>成人</p> <p><u>A 法</u>：ブスルファンとして 1 回 0.8mg/kg を 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。</p> <p><u>B 法</u>：ブスルファンとして 1 回 3.2 mg/kg を 3 時間かけて点滴静注する。本剤は 1 日 1 回、4 日間投与する。</p> <p>小児</p> <p><u>C 法</u>：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。</p> <table> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>本剤投与量 [mg/kg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9kg 未満</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>9kg 以上 16kg 未満</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16kg 以上 23kg 以下</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>23kg 超 34kg 以下</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>34kg 超</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>(下線部は今回変更)</p>	実体重	本剤投与量 [mg/kg]	9kg 未満	1.0	9kg 以上 16kg 未満	1.2	16kg 以上 23kg 以下	1.1	23kg 超 34kg 以下	0.95	34kg 超	0.8
実体重	本剤投与量 [mg/kg]													
9kg 未満	1.0													
9kg 以上 16kg 未満	1.2													
16kg 以上 23kg 以下	1.1													
23kg 超 34kg 以下	0.95													
34kg 超	0.8													
6	効 能 ・ 効 果	<p>1. 同種造血幹細胞移植の前治療</p> <p>2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療</p>												
7	備 考	添付文書(案)を、別紙として添付												



造血幹細胞移植前治療薬

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

**ブスルフェクス**点滴静注用60mg  
注射用ブスルファン  
**Busulfex** injection 60mg

	ブスルフェクス点滴静注用60mg
承認番号	21800AMY10108
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年3月
国際誕生	1999年2月
効能追加	2006年10月

貯 法：2～8℃に保存  
使用期限：製造後2年(外箱等に表示)  
注意事項：(取扱い上の注意)の項参照

TD110X2B04

【警告】

- 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、適切と判断される患者にのみ実施すること。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。
- 本剤を小児に投与する場合には、小児のがん化学療法に十分な知識と経験をもつ医師のもとで実施すること。
- 本剤の使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること（〔禁忌〕、〔1. 慎重投与〕、〔2. 重要な基本的注意〕の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある〕
- 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（〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照）

【組成・性状】

販売名	有効成分	添加物	性状
ブスルフェクス点滴静注用60mg	バイアル10mL中 ブスルファン 60mg	ポリエチレングリコール400 6.67mL N,N-ジメチルアセトアミド 3.33mL	本剤は、無色澄明の液である。

【効能・効果】

- 同種造血幹細胞移植の前治療
- ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療

【用法・用量】

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人にはA法又はB法、小児にはC法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

成人	A法：ブスルファンとして1回0.8mg/kgを2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。	
	B法：ブスルファンとして1回3.2mg/kgを3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回、4日間投与する。	
小児	C法：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。	
	実体重	本剤投与量(mg/kg)
	9kg未満	1.0
	9kg以上16kg未満	1.2
	16kg以上23kg以下	1.1
	23kg超34kg以下	0.95
34kg超	0.8	

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- シクロホスファミド、メルファラン又はフルダラビンとの併用以外での有効性及び安全性は確立されていない（〔臨床成績〕の項参照）。
- 肥満患者（BMIが25以上）では投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。

- 薬液が血管外に漏れると組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈より投与すること（〔9. 適用上の注意〕の項参照）。

＜注射液の調製法及び投与方法＞

本剤を10倍量の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用すること。なお、本剤は室温（約25℃）で用時調製し、希釈後に混濁又は結晶が認められる場合には使用しないこと。希釈後は、安定性が低下するので、室温においては希釈調製から8時間以内に投与を終了すること。投与に際しては、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。また、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと（〔9. 適用上の注意〕及び〔取扱い上の注意〕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）
  - 肝機能障害のある患者（〔2. 重要な基本的注意〕の項参照）
  - 腎機能障害のある患者〔腎機能障害が増悪するおそれがある〕
  - 心機能障害のある患者〔心機能障害が増悪するおそれがある〕
  - 肺障害のある患者〔肺障害が増悪するおそれがある〕
  - 感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある〕
  - 高齢者（〔5. 高齢者への投与〕の項参照）
- 重要な基本的注意
  - 本剤の使用にあたっては、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。
    - 本剤の投与中は心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、投与後は定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）及び尿量のモニター等を行うこと。
    - 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
    - 本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
  - 本剤の投与により痙攣を起こす可能性があるため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮するなどの適切な措置を講ずること。
  - 本剤を使用する場合には、静脈閉塞性肝疾患の発現に注意すること。静脈閉塞性肝疾患の症状としてあらわれる体重増加、肝腫大又は肝の圧痛、腹水、黄疸等に注意すること（〔4. 副作用〕の項参照）。
  - 本剤をB法で使用する際には、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：ブスルファン（新用法・用量の追加）<sup>1)</sup>等）を熟読すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール <sup>2)</sup>	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。	機序は不明であるが、本剤の血漿中濃度を上昇させることがある。
メトロンダゾール <sup>2)</sup>	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。	機序は不明であるが、本剤の血漿中濃度を上昇させることがある。

4. 副作用

● 国内臨床試験

国内臨床試験において、安全性評価対象29例(同種移植27例、自家移植2例)中、副作用は全ての被験者に認められた。主な副作用は口内炎・舌炎24例(82.8%)、悪心23例(79.3%)、嘔吐19例(65.5%)、食欲不振19例(65.5%)、下痢・軟便19例(65.5%)、倦怠感15例(51.7%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振14例(48.3%)、悪心10例(34.5%)、 $\gamma$ -GTP上昇9例(31.0%)、ALT(GPT)上昇6例(20.7%)、発熱性好中球減少症5例(17.2%)、口内炎・舌炎4例(13.8%)、嘔吐3例(10.3%)、血糖上昇3例(10.3%)、血清カリウム低下3例(10.3%)、血圧上昇2例(6.9%)、下痢・軟便2例(6.9%)、血清アルブミン低下2例(6.9%)、発熱2例(6.9%)であった。

● 海外臨床試験(成人)

成人を対象とした海外臨床試験において、安全性評価対象103例(同種移植61例、自家移植42例)中、副作用は全ての被験者に認められた。同種移植において、主な副作用は悪心57例(93.4%)、口内炎・舌炎57例(93.4%)、嘔吐54例(88.5%)、食欲不振40例(65.6%)、下痢・軟便39例(63.9%)、血清マグネシウム低下32例(52.5%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振24例(39.3%)、ビリルビン上昇18例(29.5%)、口内炎・舌炎16例(26.2%)、血糖上昇5例(8.2%)、静脈閉塞性肝疾患4例(6.6%)、ALT(GPT)上昇4例(6.6%)、悪心4例(6.6%)であった。一方、自家移植において、主な副作用は悪心39例(92.9%)、口内炎・舌炎36例(85.7%)、嘔吐35例(83.3%)、下痢・軟便25例(59.5%)、発熱24例(57.1%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振7例(16.7%)、ビリルビン上昇4例(9.5%)、口内炎・舌炎4例(9.5%)であった。

● 海外臨床試験(小児)

小児を対象とした海外臨床試験において、安全性評価対象55例(同種移植28例、自家移植27例)中、副作用は46例(83.6%)に認められた。同種移植において、28例中19例(67.9%)に副作用が認められ、主な副作用は口内炎・舌炎13例(46.4%)、ALT(GPT)上昇9例(32.1%)、食欲不振9例(32.1%)、AST(GOT)上昇8例(28.6%)、 $\gamma$ -GTP上昇8例(28.6%)、嘔吐6例(21.4%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振9例(32.1%)、 $\gamma$ -GTP上昇5例(17.9%)、ALT(GPT)上昇4例(14.3%)、発熱性好中球減少症4例(14.3%)、肝腫大3例(10.7%)、口内炎・舌炎3例(10.7%)であった。一方、自家移植において、27例中27例(100%)に副作用が認められ、主な副作用は口内炎・舌炎27例(100%)、嘔吐19例(70.4%)、食欲不振18例(66.7%)、下痢・軟便16例(59.3%)、AST(GOT)上昇15例(55.6%)、ALT(GPT)上昇14例(51.9%)、腹痛14例(51.9%)、発熱13例(48.1%)、 $\gamma$ -GTP上昇9例(33.3%)、発熱性好中球減少症8例(29.6%)、悪心6例(22.2%)、腹水6例(22.2%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、口内炎・舌炎21例(77.8%)、食欲不振18例(66.7%)、発熱性好中球減少症8例(29.6%)、発熱8例(29.6%)、下痢・軟便7例(25.9%)、肝腫大5例(18.5%)、腹痛4例(14.8%)、AST(GOT)上昇2例(7.4%)、ビリルビン上昇2例(7.4%)、胸水2例(7.4%)、嘔吐2例(7.4%)、吐血2例(7.4%)であった。なお、移植合併症に関する検討において、静脈閉塞性肝疾患が同種移植で2例(7.1%)及び自家移植で4例(14.8%)に発現した。また、有害事象として、同種移植28例のうち14例(50.0%)に移植片対宿主病が発現した。

(1) 重大な副作用

1) 静脈閉塞性肝疾患(7.5%)

静脈閉塞性肝疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) 感染症及び出血等

本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果感染症(22.5%)及び出血(頻度不明)等を引き起こし、致命的となることがあるので、本剤の投与後は患者の状態を十分に把握して適切な処置を行うこと。

3) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

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

4) 痙攣(頻度不明)

ブスルファンは髄液移行性が高く、あらかじめ抗痙攣薬が投与されていない場合は10%以上の患者で痙攣が起こるとの報告がある。国内及び海外臨床試験(成人)ではあらかじめフェニトインが投与され、132例中1例に痙攣が発現した。海外臨床試験(小児)ではあらかじめベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬が投与され、55例中2例に痙攣が発現した。

5) 肺出血・喀血、間質性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群(5%未満)

肺出血・喀血、間質性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 心筋症(頻度不明)

心筋症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 胃腸障害

口内炎・舌炎(84.0%)、嘔吐(71.1%)、悪心(68.4%)、食欲不振(56.1%)、下痢・軟便(54.5%)が高頻度にあられるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

1) 国内

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
肝臓	ALP上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、肝機能異常	ビリルビン上昇	
血液		APTT延長、FDP上昇、発熱性好中球減少症	アンチトロンビンⅢ低下、血栓性微小血管症、血中フィブリノゲン上昇、白血球増多
免疫	移植片対宿主病	免疫グロブリン低下	生着症候群、骨髄移植拒絶反応
呼吸器	咽喉頭疼痛	咽喉頭不快感、咳嗽、鼻出血、鼻漏	咽喉頭紅斑、胸水、上気道炎、嗄声
循環器		血圧上昇	徐脈
消化器	腹痛	口腔内痛、痔核、消化不良、腹部不快感、肛門周囲の異常	マロリー・ワイス症候群、胃酸過多、胃前庭部毛細血管拡張症、口内乾燥、歯肉出血、出血性胃炎、舌苔、腸炎、腹部膨満
精神・神経系	頭痛	めまい	精動不安
腎臓・泌尿器		血清クレアチニン上昇、血尿、出血性膀胱炎、蛋白尿、膀胱炎	BUN上昇、BUN低下、腎機能障害、前立腺炎、排尿困難
皮膚	脱毛	掻痒症、紅斑、色素沈着、発疹	皮下出血、皮脂欠乏症、皮膚落屑

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
代謝	血清アルブミン低下、血清総蛋白低下、血清ナトリウム上昇	血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清ナトリウム低下、血清マグネシウム低下、血清リン上昇、血清リン低下	トリグリセリド上昇、血清カリウム上昇、血清クロール上昇、血清クロール低下、血清ナトリウム上昇、電解質失調
筋骨格		関節痛、頸部痛、四肢痛、背部痛	頸痛、筋痛
感覚器	味覚異常	口内異常感	
眼			角膜炎、眼癢、眼球乾燥、眼充血、眼瞼炎、結膜炎、羞明
その他	倦怠感、発熱	CRP上昇、体重減少、浮腫	ほてり・潮紅、圧迫感、胸痛、胸部不快感、灼熱感、体重増加、白血球ALP上昇

## 2) 海外(成人)

### ①同種移植

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
肝臓	ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇	ALP上昇、AST(GOT)上昇、黄疸	LDH上昇、肝腫大、門脈圧亢進症
血液			APTT延長、プロトロンビン時間延長、凝血異常、血中フィブリノゲン低下、脾腫
免疫		移植片対宿主病	
呼吸器		ラ音、咽喉頭疼痛	咳嗽、呼吸音減弱、呼吸困難、鼻乾燥、鼻出血、鼻閉、鼻淵、副鼻腔うっ血、副鼻腔不快感、無気肺、嚥下性肺炎
循環器			血圧低下、心拡大、起立性低血圧
消化器	腹痛	肛門周囲の異常、便秘、腹部膨満、消化不良	しゃっくり、胃腸出血、鼓腸、口腔内痛、口腔粘膜出血、口内水疱、痔核、食道炎、食道痛、食道不快感、舌苔、唾液過多、腸雑音異常、直腸出血、吐血、腹水、腹部不快感、嚥下障害
精神・神経系	頭痛	不眠症、情動不安	めまい、肝性脳症、激越、錯乱状態、失見当識、振戦、脳出血、谵妄
腎臓・泌尿器		乏尿、血清クレアチニン上昇	BUN上昇、血尿、出血性膀胱炎、腎機能障害、多尿、尿意切迫、排尿困難、膀胱痛
皮膚		皮下出血、発疹、脱毛	掻痒症、紅斑、皮膚乾燥、皮膚障害
代謝	血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清マグネシウム低下、血糖上昇	体液貯留、血清リン低下	血清アルブミン低下、血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、脱水
筋骨格			関節痛、筋痛、筋硬直、骨痛、四肢痛、背部痛
感覚器			口内異常感、耳痛、耳鳴、味覚異常
眼			強膜浮腫、結膜出血、霧視

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
その他	倦怠感、発熱	浮腫、脱力、体重減少	ほてり・潮紅、悪寒、灼熱感、体重増加、粘膜過形成、不正子宮出血、冷感、陰出血

### ②自家移植

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
肝臓		ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇	ALP上昇、AST(GOT)上昇、黄疸
呼吸器		咽喉頭疼痛、咽頭紅斑、鼻閉	咽喉乾燥、呼吸音減弱、呼吸困難、鼻出血
循環器		頻脈	起立性低血圧、血圧低下
消化器		消化不良、腹痛、肛門周囲の異常	しゃっくり、胃炎、口腔粘膜出血、痔核、食道炎、舌苔、唾液過多、腹水、腹部膨満、便秘、嚥下障害
精神・神経系		めまい、情動不安、頭痛	しびれ感、悪夢、不眠症
腎臓・泌尿器		血清クレアチニン上昇	血尿、排尿困難、乏尿
皮膚		脱毛、発疹、皮下出血	紅斑
代謝	血清マグネシウム低下	血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清リン低下、血糖上昇	血清アルブミン低下、血清ナトリウム低下、血清リン低下、血清総蛋白低下、体液貯留、尿酸上昇
筋骨格			関節痛、顔面痛、筋痛
眼			霧視
その他	倦怠感、発熱	ほてり・潮紅、脱力、浮腫	悪寒、体重減少、体重増加

## 3) 海外(小児)

### ①同種移植

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	ALP上昇、ビリルビン上昇、肝腫大	
血液		発熱性好中球減少症	脾腫
消化器		腹水、腹痛	メレナ、直腸炎、吐血、膀胱炎
精神・神経系			めまい
腎臓・泌尿器			出血性膀胱炎
皮膚			紅斑、発疹
その他		体重増加、脱力	倦怠感、発熱

### ②自家移植

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	ビリルビン上昇、肝腫大	黄疸、肝臓痛、門脈狭窄
血液	発熱性好中球減少症		有熱性骨髄無形成、脾腫
呼吸器		胸水、鼻出血	呼吸困難、頻呼吸
循環器			頻脈
消化器	腹水、腹痛	直腸炎、吐血	胃炎、鼓腸、蛋白漏出性胃腸症、裂肛
精神・神経系		情動不安	
腎臓・泌尿器			血尿、尿閉、乏尿
皮膚		紅斑、色素沈着、皮膚落屑	発疹、皮下出血
代謝			血清アルブミン低下、血清カリウム低下、血清ナトリウム低下、血清マグネシウム低下
筋骨格			股関節痛
感覚器			耳痛
その他	発熱	倦怠感、体重増加、脱力、浮腫	悪寒、疼痛

5. 高齢者への投与

高齢者への投与の有効性・安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと[動物実験(マウス、ラット、ウサギ)で胎児あるいは出生児において筋骨格系の異常、性腺の発育障害、体重・体長の減少及び生殖機能への影響が認められたとの報告がある]。

(2)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55例(年齢0~18歳未満)を対象とした海外臨床試験において、小児に特徴的な副作用と考えられる症状等は認められなかった(「4. 副作用」の項参照)。本剤を前治療薬として用いた造血幹細胞移植を小児に施行するにあたっては、歯牙形成不全を含む成長障害等<sup>6,7)</sup>の可能性を十分に考慮した上で行うこと。

8. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は乏しく、本剤に対する解毒剤あるいは過量投与に対する確立された処置方法はないため、用法・用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。なお、ブスルファンは透析により除去可能であるとの報告があることから、過量投与の場合透析を考慮すること<sup>8)</sup>。

9. 適用上の注意

(1)投与経路

直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすことがあるので、必ず中心静脈からの点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(2)調製時

- 1) 本剤は10倍量の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用すること。
- 2) 本剤は室温(約25℃)で用時調製し、調製から8時間以内に投与を終了すること。
- 3) 調製後に混濁又は結晶が認められる場合は使用しないこと。
- 4) ポリカーボネート製の容器・シリンジ等及びポリエーテルスルホン製のシリンジフィルターは使用しないこと。

(3)投与时

- 1) 他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。
- 2) 中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
- 3) インラインフィルターを用いて、又は点滴用セットにフィルターを装着して本剤を投与する場合は、ポリエーテルスルホン製、ポリスルホン製又はポリエステル製のフィルターのものを使用すること。
- 4) ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクタ部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため注意すること。

(4)投与速度

本剤の投与においては希釈調製された全量が1回2時間(A法及びC法)又は1回3時間(B法)で投与されるよう、持続注入ポンプを用いて点滴静脈注射すること(急速静脈内投与を行わないこと)。

10. その他の注意

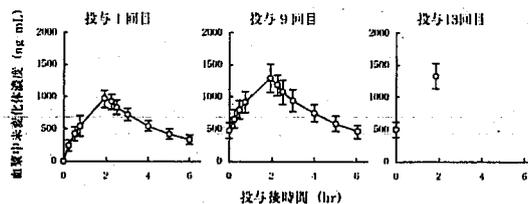
- (1)ブスルファンは、遺伝毒性が報告されている<sup>9)</sup>。
- (2)添加物であるN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)については、海外臨床試験において、肝トランスアミナーゼの上昇を伴う肝毒性及び幻覚等の神経毒性が報告されている<sup>9)</sup>。また、ラットでのDMA 2g/kgの単回腹腔内投与、1g/kgの経皮投与において胎児への催奇形性が認められたとの報告がある<sup>10)</sup>。
- (3)ブスルファン投与により、動物実験において雄ラットの不妊の誘発、精子形成阻害、また、マウスの卵母細胞の減少が認められたとの報告がある<sup>9)</sup>。
- (4)ブスルファン投与により、動物実験(マウス、ラット)においてがん原性が示唆されたとの報告がある<sup>11)</sup>。また、ブスルファンを投与した患者に二次発がんが認められたとの報告がある<sup>12)</sup>。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1)国内臨床試験

悪性腫瘍患者に、1回0.8mg/kgの用量で6時間毎に1日4回、4日間静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与時間の経過とともに上昇し、投与終了直前でC<sub>max</sub>が観察され、投与終了後速やかに減少した。



血漿中ブスルファン濃度の推移(平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与による薬物動態の変動はみられなかった。他の報告においても、同様の薬物動態パラメータの値が示されている<sup>12,13)</sup>。

ブスルファンの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与回数	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sup>*1</sup> (μmol·min/L)	CL/ABW <sup>*2</sup> (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> /ABW <sup>*2</sup> (L/kg)
1回目	29	994±123	2.66±0.40	1171±220	2.66±0.44	0.60±0.05
9回目	28 <sup>*3</sup>	1311±192	2.86±0.38	1242±206	2.46±0.37	0.60±0.07

\*1 投与1回目はAUC<sub>0-6</sub>を、投与9回目はAUC<sub>0-6</sub>をそれぞれ示す。

\*2 ABWは実体重を示す。

\*3 投与9回目のC<sub>max</sub>については29例である。

(2)海外臨床試験(小児)

悪性腫瘍又は非悪性腫瘍患者に、1回0.8~1.2mg/kgの用量で6時間毎に1日4回、4日間静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度を用いて算出した薬物動態パラメータは以下のとおりである。反復投与による薬物動態の変動はみられなかった<sup>14)</sup>。

ブスルファンの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

体重	投与量 (mg/kg)	例数	投与回数	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μmol·min/L)	CL/ABW <sup>*1</sup> (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> /ABW <sup>*2</sup> (L/kg)
体重<9kg	1.0	8	1回目	2.08±0.242	1132±263	3.74±0.734	0.68±0.182
			9回目	2.36±0.357	1270±253	3.30±0.559	0.68±0.182
			13回目	2.35±0.263	1292±375	3.33±0.742	0.68±0.182
9kg≤体重<16kg	1.2	14	1回目	1.98±0.284	1152±176	4.31±0.693	0.73±0.079
			9回目	2.18±0.300	1269±204	3.92±0.658	0.73±0.079
			13回目	2.19±0.409	1277±248	3.93±0.744	0.73±0.079
16kg≤体重≤23kg	1.1	14	1回目	2.27±0.277	1171±177	3.89±0.524	0.76±0.066
			9回目	2.46±0.385	1273±234	3.61±0.597	0.76±0.066
			13回目	2.51±0.426	1301±272	3.56±0.627	0.76±0.066
23kg<体重≤34kg	0.95	6	1回目	2.27±0.246	1110±64	3.42±0.108	0.67±0.069
			9回目	2.52±0.291	1230±97	3.09±0.170	0.67±0.069
			13回目	2.61±0.234	1281±104	2.97±0.201	0.67±0.069
体重>34kg	0.8	13	1回目	2.67±0.401	1213±178	2.73±0.398	0.62±0.053
			9回目	2.93±0.513	1323±177	2.49±0.298	0.62±0.053
			13回目	2.95±0.508	1338±215	2.49±0.377	0.62±0.053

母集団薬物動態解析で得られた推定値を示した。

\*1 ABWは実体重を示す。

\*2 母集団薬物動態解析時に時間変動を考慮していないため、いずれの投与回においても同一の値を示した。

2. 代謝(外国人によるデータ)

ブスルファンは、グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)によるグルタチオン抱合を第一段階とする代謝あるいは内因性物質との非特異的アルキル化による共有結合生成によって不活化される<sup>15,16)</sup>。

[臨床成績]<sup>12-14)</sup>

● 国内及び海外臨床試験(成人)の同種造血幹細胞移植に関する試験成績

本剤の有効性と安全性は、同種及び自家造血幹細胞移植を対象にシクロホスファミドを併用した前治療の国内1試験及び海外2試験において検討された。このうち同種移植に関する試験成績は以下のとおりである。

国内における8例が非血縁ドナーからの移植であったほかは、国内外とも血縁ドナーからの移植であった。HLA適合度は、血清型では全例一致していたが、国内の1例が遺伝子型一座不一致非血縁ドナーからの移植であった。

本剤の有効成分であるブスルファン0.8mg/kgを点滴静注により6時間毎に計16回、移植施行日(day0)のday-7からday-4に4日間連日投与し、その後シクロホスファミド60mg/kgを1日1回、day-3からday-2に2日間連日投与した後(BU/CY2レジメン)、day0に造血幹細胞が輸注された。国内の27例中10例、海外の61例中34例が末梢血幹細胞移植であり、その他の症例は骨髓移植であった。

同種移植における患者背景、主要な有効性に関する臨床試験成績を下表に示す(安全性については「4. 副作用」の項参照のこと)。

1. 患者背景

国内及び海外臨床試験の原疾患

原疾患	国内臨床試験	海外臨床試験
合計(%)	27(100)	61(100)
急性白血病	16(59.3)	26(42.6)
慢性骨髄性白血病	5(18.5)	17(27.9)
悪性リンパ腫	3(11.1)	9(14.8)
骨髄異形成症候群	3(11.1)	9(14.8)

2. 有効性

国内及び海外臨床試験成績

	国内臨床試験	海外臨床試験
骨髄抑制率	100%(27/27例)	100%(61/61例)
生着率	96.3%(26/27例)	98.4%(60/61例)
生着日数*1	14日(9~20日)	13日(9~29日)
100日生存率*2	96.0%	81.5%

\*1 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値(範囲)

\*2 Kaplan-Meier推定

● 海外臨床試験(小児)の同種造血幹細胞移植、並びにユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植に関する試験成績

本剤の有効性と安全性は、海外で実施した同種及び自家造血幹細胞移植を対象(年齢0~18歳未満)に、本剤の目標AUC値を900~1350 $\mu$ mol $\cdot$ min/Lと設定し、シクロホスファミド又はメルファランを併用した前治療の試験において検討された。

同種移植は、5例が非血縁ドナーからの移植であったほかは、血縁ドナーからの移植であった。HLA適合度は、26例で一致していたが、1例が二座不一致血縁ドナーであり、残る1例は一座不一致非血縁ドナーからの移植であった。

同種移植では、本剤の有効成分であるブスルファン0.8~1.2mg/kg(承認用法・用量と同一の体重別投与量設定)を点滴静注により6時間毎に計16回、移植施行日(day0)のday-9からday-6に4日間連日投与し、その後シクロホスファミド50mg/kgを1日1回、day-5からday-2に4日間連日投与した後(BU/CY4レジメン)、day0に造血幹細胞が輸注された。自家移植では、ブスルファン0.8~1.2mg/kg(承認用法・用量と同一の体重別投与量設定)を点滴静注により6時間毎に計16回、移植施行日(day0)のday-6からday-3に4日間連日投与し、その後メルファラン140mg/m<sup>2</sup>を1回、day-1に投与した後(BU/L-PAMレジメン)、day0に造血幹細胞が輸注された。同種移植では28例中27例が骨髄移植であり、残る1例は末梢血幹細胞移植であった。自家移植では全例が末梢血幹細胞移植であった。

本試験の患者背景、主要な有効性に関する臨床試験成績を下表に示す(安全性については「4. 副作用」の項参照のこと)。

なお、自家移植27例の観察期間中央値は16.9ヶ月(範囲:5.4~26.5ヶ月)であり、神経芽細胞腫24例での2年再発率\*及び無事象生存率\*は、それぞれ31%及び50%、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍3例での1年再発率\*及び無事象生存率\*は、0%及び67%であった。

\* Kaplan-Meier推定

1. 患者背景

海外臨床試験の原疾患(小児)

原疾患	同種	自家
合計(%)	28(100)	27(100)
急性骨髄性白血病	14(50.0)	-
急性リンパ性白血病	1(3.6)	-
慢性骨髄性白血病	3(10.7)	-
骨髄異形成症候群	1(3.6)	-
鎌状赤血球症	5(17.9)	-
サラセミア	1(3.6)	-
Wiskott-Aldrich症候群	2(7.1)	-
白血球接着不全症	1(3.6)	-
神経芽細胞腫	-	24(88.9)
ユーイング肉腫	-	3(11.1)

2. 有効性

海外臨床試験成績(小児)

	同種移植	自家移植
骨髄抑制率	100%(28/28例)	100%(27/27例)
生着率	100%(28/28例)	100%(27/27例)
生着日数*1	21日(12~47日)	11日(10~15日)
100日生存率*2	100%	100%

\*1 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値(範囲)

\*2 Kaplan-Meier推定

● 国内臨床試験(小児)の同種造血幹細胞移植に関する試験成績

本剤の小児に対する有効性と安全性は、国内で実施した成人及び小児に対する同種及び自家造血幹細胞移植を対象に、シクロホスファミドを併用した前治療の試験において検討された。

本試験での本剤の投与量は、成人及び小児ともに0.8mg/kg/回での臨床試験成績ではあるが、18歳未満の小児については3例が検討されている。これらの小児3例の試験成績は以下のとおりであった。

国内臨床試験成績(小児)

原疾患	体重	移植種	骨髄抑制	生着日数*2	生存日数*4
急性骨髄性白血病	43.2kg	同種移植	-3日	13日	50日+
急性骨髄性白血病	17.8kg*1	同種移植	0日	15日	100日+
慢性骨髄性白血病	46.7kg	同種移植	2日	-*3	28日+

\*1 当該症例における本剤の投与量は、小児に対する実体重別の承認用法・用量とは異なる。

\*2 造血幹細胞移植後生着までに要した日数

\*3 移植後28日時点で生着不全と判断された。

\*4 最終観察日を記載した。

[薬効薬理]

1. 作用・効果

(1) 骨髄抑制作用

マウスにおいて好中球、リンパ球を含む血球数<sup>10)</sup>及び骨髓中造血細胞数<sup>17,18)</sup>の減少を認め、イスにおいても血球数の減少を認めた。

(2) 抗腫瘍作用

*in vitro*において、種々のヒト腫瘍細胞株に対して増殖抑制を認めた<sup>19-22)</sup>。

*in vivo*において、急性リンパ性白血病細胞移植マウスに10及び20mg/kgを3日間腹腔内投与したところ腫瘍増殖を抑制し、対照群と比較してそれぞれ25%、及び36%の平均生存期間を延長させた<sup>23)</sup>。

2. 作用機序

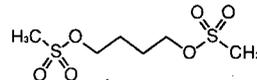
細胞内に取り込まれた後にDNA鎖間又はDNA鎖内架橋形成などを介して細胞増殖を抑制し、骨髄抑制作用や抗腫瘍作用を示す。

[有効成分に関する理化学的知見]

一般名:ブスルファン[Busulfan(JAN)]

化学名:Tetramethylenedimethanesulfonate

構造式:



分子式: C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

分子量: 246.30

融点: 115~118℃

性状: 白色の結晶性の粉末である。ジエチルエーテルに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

### 〔取扱い上の注意〕

1. 本剤は調製後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、十分に注意すること。皮膚、粘膜、眼等に本溶液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗うこと。

### 〔承認条件〕

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〕

ブスルフェクス点滴静注用60mg：1バイアル

### 〔主要文献及び文献請求先〕

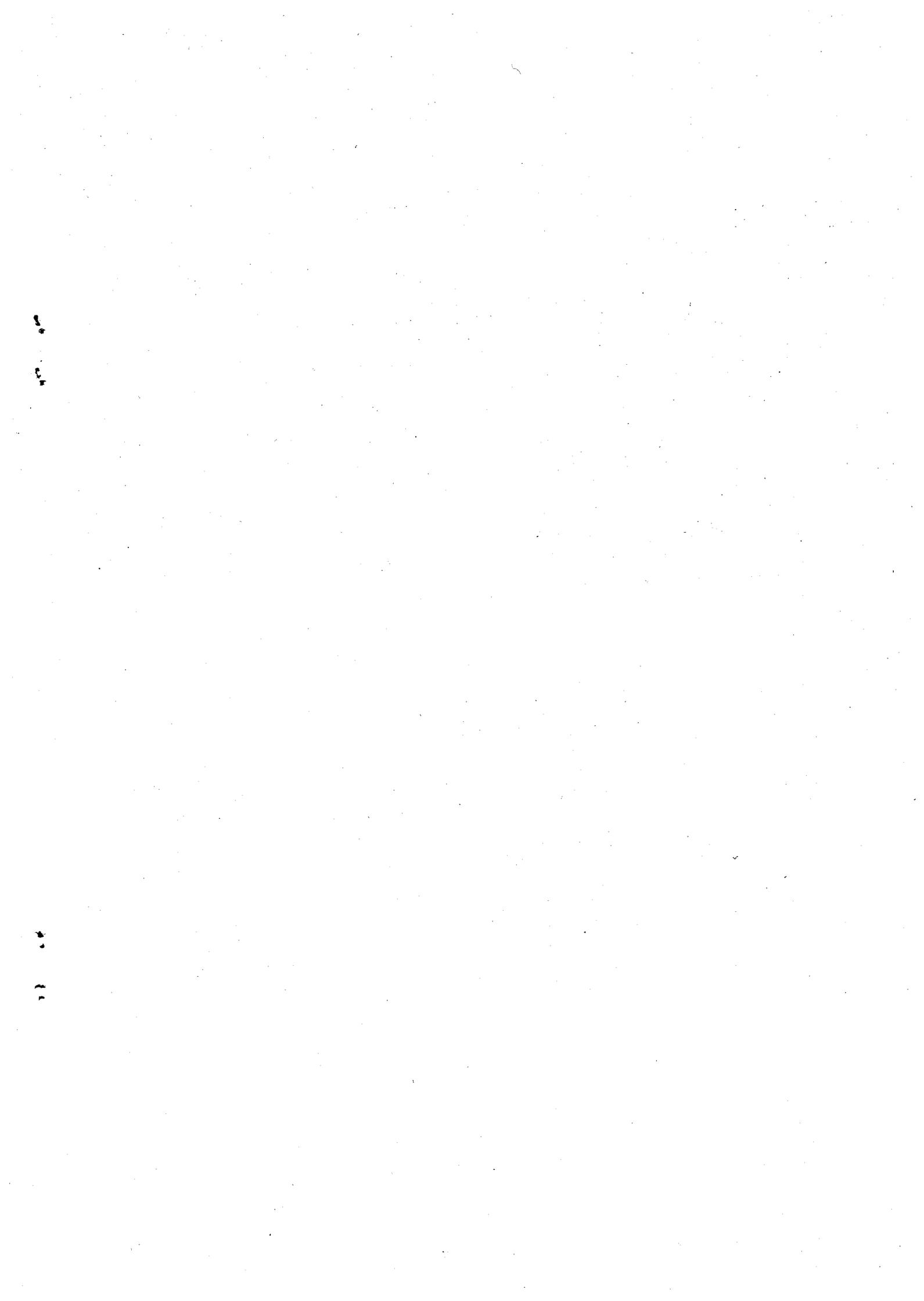
#### 主要文献

- 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：ブスルフェン(新用法・用量の追加)
- 2) Buggia, I. ほか：Anticancer Res. 16(4A), 2083-2088, 1996
- 3) Nilsson, C. ほか：Bone Marrow Transplant. 31(6), 429-435, 2003
- 4) Santos GW. ほか：Bone Marrow Transplant. 4(1), 236-239, 1989
- 5) Bishop, JB. ほか：Mutation Research 168(1), 15-45, 1986
- 6) Nishimura, S. ほか：Eur. J. Cancer Care 22(3), 353-360, 2013
- 7) Dai, QY. ほか：Bone Marrow Transplant. 34(8), 667-673, 2004
- 8) Stein, J. ほか：Bone Marrow Transplant. 27(5), 551-553, 2001
- 9) Weiss, AJ. ほか：Cancer Chemother. Rep. 16, 477-485, 1962
- 10) Kennedy, GL Jr.：Critical Rev. Toxicol. 17(2), 129-182, 1986
- 11) IARC Monographs, Suppl. 7, 137-139, 1987
- 12) 社内資料(国内臨床試験成績)
- 13) Andersson, BS. ほか：Biol Blood Marrow Transplant. 8(3), 145-154, 2002
- 14) 社内資料(海外臨床試験(小児)成績)
- 15) Hassan, M. ほか：Drug Metab. Dispos. 15(3), 399-402, 1987
- 16) Hassan, M. ほか：Eur. J. Clin. Pharmacol. 36(5), 525-530, 1989
- 17) Gibson, FM. ほか：Int. J. Exp. Pathol. 84(1), 31-47, 2003
- 18) Fried, W. ほか：Exp. Hematol. 13(16), 49-56, 1985
- 19) Hoffman, R. ほか：Br. J. Cancer 59(3), 347-348, 1989
- 20) Sanderson, BJS. ほか：Environ. Mol. Mutagen. 17(4), 238-243, 1991
- 21) Teicher, BA. ほか：Cancer Res. 46(9), 4379-4383, 1986
- 22) Pacheco DY. ほか：Cancer Res. 50(23), 7555-7558, 1990
- 23) Fichtner, I. ほか：Eur. J. Cancer 39(6), 801-807, 2003

#### 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4  
品川グランドセントラルタワー  
電話 0120-189-840  
FAX 03-6717-1414



925 12

925 12

12