

(新聞発表用)

1	販売名	メトアナ配合錠 LD, メトアナ配合錠 HD
2	一般名	アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩
3	申請者名	株式会社三和化学研究所
4	成分・含量	メトアナ配合錠 LD (1 錠中アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg 含有) メトアナ配合錠 HD (1 錠中アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/500 mg 含有)
5	用法・用量	通常, 成人には 1 回 1 錠 (アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg 又は 100 mg/500 mg) を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。
6	効能・効果	2 型糖尿病 ただし, アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る
7	備考	・「添付文書 (案)」は別紙として添付 本配合剤は, DPP-4 阻害剤であるアナグリプチンとビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩との配合剤であり, 今回 2 型糖尿病 (ただし, アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る) に関する効能・効果について申請したものである。

■貯法■: 室温保存
 ■有効期間■: 3年

承認番号	配合錠 LD	XXXXXXXXXXXXXX
	配合錠 HD	XXXXXXXXXXXXXX
薬価収載	XXXX年XX月	
販売開始	XXXX年XX月	

選択的 DPP-4 阻害剤/ビグアナイド系薬剤配合剤
 -2 型糖尿病治療剤-

●劇薬、処方箋医薬品^(注)

メトアナ[®]配合錠 LD

メトアナ[®]配合錠 HD

METOANA[®]

(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠)

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

■警告■
 メトホルミンにより重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。【禁忌】の項参照
 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。【慎重投与】、【重要な基本的注意】、【高齢者への投与】の項参照

■禁忌(次の患者には投与しないこと)■
 (1)本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
 (2)次に示す状態の患者[乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
 1)乳酸アシドーシスの既往
 2)中等度以上の腎機能障害[腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。【重要な基本的注意】の項参照]
 3)透析患者(腹膜透析を含む)[高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。]
 4)重度の肝機能障害[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。【重要な基本的注意】の項参照]
 5)ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態[乳酸産生が増加する。]
 6)過度のアルコール摂取者[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]
 7)脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
 (3)重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
 (4)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
 (5)栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者[低血糖を起こすおそれがある。]
 (6)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

■組成・性状■

1.組成

メトアナ配合錠は、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名		アナグリプチン/ 「日局」メトホルミン塩酸塩
メトアナ配合錠 LD	1錠中	100mg/250mg
メトアナ配合錠 HD	1錠中	100mg/500mg

添加物として、α-シクロデキストリン、結晶セルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、黄色三酸化鉄、酸化チタン、ステアリン酸 Mg、マクロゴール 6000、カルナウバロウを含有する。

2.製剤の性状

(1)メトアナ配合錠 LD は、楕円の淡黄色のフィルムコーティング錠である。

外形	表		裏	側面
	Sc125		LD	
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc125	15.0	6.4	5.3	407

(2)メトアナ配合錠 HD は、楕円の淡黄色のフィルムコーティング錠である。

外形	表		裏	側面
	Sc150		HD	
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc150	18.2	7.7	6.4	710

■効能・効果■

2 型糖尿病

ただし、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- 本剤 LD (アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - 既にアナグリプチン 100mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩 250mg 1日2回を併用し状態が安定している場合
 - アナグリプチン 100mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
 - メトホルミン塩酸塩 250mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
- 本剤 HD (アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/500mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - 既にアナグリプチン 100mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩 500mg 1日2回を併用し状態が安定している場合
 - アナグリプチン 100mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩 250mg 1日2回の治療により効果不十分な場合
 - メトホルミン塩酸塩 500mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
- 本剤投与中において、本剤の投与がアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

■用法・用量■

通常、成人には1回1錠(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg又は100mg/500mg)を1日2回朝夕に経口投与する。

■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)

- 次に掲げる患者又は状態
- 軽度の腎機能障害[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。【重要な基本的注意】の項参照]
 - 軽度～中等度の肝機能障害[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。【重要な基本的注意】の項参照]
 - スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中[低血糖のリスクが増加するおそれがある。【重要な基本的注意】、【相互作用】、【副作用】の項参照]

- (4)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足[低血糖を起こすおそれがある。]
- (5)激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
- (6)腹部手術の既往又は腸閉塞の既往[腸閉塞を起こすおそれがある。「重大な副作用」の項参照]
- (7)感染症[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]
- (8)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (9)ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「相互作用」の項参照]

2.重要な基本的注意

- (1)本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。[「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」の項参照]
- (2)アナグリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (3)メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
 - 1)過度のアルコール摂取を避けること。[「禁忌」の項参照]
 - 2)発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。[「禁忌」の項参照]
 - 3)乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (4)ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。[「相互作用」の項参照]
- (5)脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水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。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。[「相互作用」の項参照]
- (6)腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。[「高齢者への投与」の項参照]
 - 1)腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。[メトホルミン塩酸塩の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上であった]
 - 2)本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能(eGFR、血清クレアチニン値等)を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。
- (7)肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。[「高齢者への投与」の項参照]
- (8)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (9)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (10)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2~3カ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (11)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に

- 留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (12)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
- (13)本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- (14)本剤の有効成分であるアナグリプチンとGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3.相互作用

アナグリプチンは主に腎臓から未変化体又は代謝物として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。また、メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。[「薬物動態」の項参照]

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止することが考えられること。[「重要な基本的注意」の項参照]	腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬と本剤を併用する場合には、低血糖症状を発生させるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]	糖尿病用薬と併用により血糖降下作用が増強され、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸製剤 モノアミン酸化酵素阻害薬 フィブレート系薬剤 たん白同化ホルモン剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下するおそれがある。血糖値その他の患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 卵胞ホルモン 利尿剤 ピラジナミド イソニアジド ニコチン酸	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがある。血糖値その他の患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

フェノチアジン系薬 剤等		
シメチジン ドルテグラビル パントタニブ	メトホルミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系(OCT2)阻害作用により、メトホルミンの排泄が阻害されると考えられている。
ジゴキシン	アナグリプチンとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告がある。適切な観察を行うこと。[「薬物動態」の項参照]	機序不明

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、アナグリプチン及びメトホルミン併用例267例中14例(5.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢3例(1.1%)、腹部不快感2例(0.7%)、便秘2例(0.7%)、血中乳酸増加2例(0.7%)等であった。[承認時]

(1) 重大な副作用

- 1) 乳酸アシドーシス(頻度不明): 乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す)は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いがある場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。
- 2) 低血糖(1%未満): 本剤の投与により低血糖があらわれることがある。DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]
- 3) 腸閉塞(頻度不明): 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]
- 4) 急性膵炎(頻度不明): 急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 5) 類天疱瘡(頻度不明): 類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器 注1)	下痢	便秘、腹部不快感、消化不良、中アミラーゼ上昇	胃炎、腹部膨満、腹痛、悪心・嘔吐、腸炎、鼓腸、消化性潰瘍、胃食道逆流性疾患、食欲不振、胃腸障害
過敏症 注2)			発疹、痒痒
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST	γ -GTP上昇、肝機能異常

	(GOT)上昇	
腎臓		BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、腎嚢胞
代謝異常	乳酸上昇、血中尿酸上昇	血中カリウム上昇、ケトシス
精神神経系		めまい・ふらつき、眠気、味覚異常、頭重、頭痛
血液		貧血、白血球数増加、好酸球数増加、白血球数減少、血小板数減少
その他		便潜血陽性、鼻咽頭炎、浮腫、CK(CPK)上昇、尿中血陽性、蜂巣炎、倦怠感 ^{注1)} 、空腹感、動悸、脱力感、発汗、ビタミンB ₁₂ 減少 ^{注3)} 、筋肉痛 ^{注1)}

注1) 胃腸症状、倦怠感、筋肉痛等は乳酸アシドーシスの初期症状であることなので注意すること。

注2) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注3) 長期使用によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。

5. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

- 1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻りに腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。[メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。]
- 2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
- 3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

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。[アナグリプチンでは、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。メトホルミンでは、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている¹⁾。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)でアナグリプチン及びメトホルミンの乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状: メトホルミンにより乳酸アシドーシスが起ることがある。(「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照)

処置: アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液(強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

(2) 雌雄ラットにアナグリプチン 200、600、2000mg/kg/日(2000mg/kg/日群の雄は投与71週以降1000mg/kg/日に減量)を104週間反復経口投与したが、がん原性試験において、2000/1000mg/kg/日群の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度が増加し、2000mg/kg/日群の雌(60例中1例)で同様の血管肉腫が認められた。また、2000/1000mg/kg/日群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度に増加傾向が認められた。ラットにアナグリプチン 2000又は1000mg/kg/日を反復経口投与したときの曝露量(AUC)は、臨床での最大投与量(1回200mg、1日2回)の200

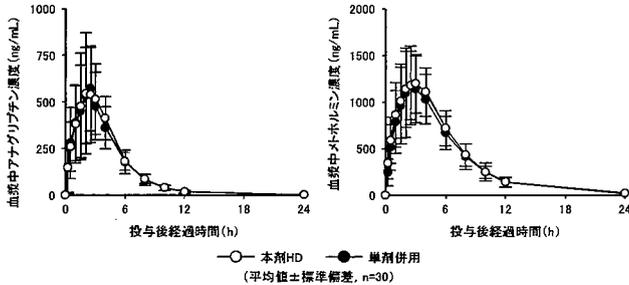
倍以上又は 140 倍以上であった。なお、マウスを用いたアナグリプチンのがん原性試験では、腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。

■薬物動態■

1.血漿中濃度

(1)単回投与(生物学的同等性)²⁾

健康成人男子(30例)に本剤HD(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/500mg)とアナグリプチン100mg単剤及びメトホルミン塩酸塩500mg単剤併用をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与したときのアナグリプチンとメトホルミンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、生物学的同等性が認められた。



	アナグリプチン		メトホルミン	
	本剤HD	単剤併用	本剤HD	単剤併用
C _{max} (ng/mL)	778±261	709±215	1360±350	1270±427
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	2840±397	2720±473	8930±1940	8450±2130
T _{max} (h)	2.4±0.76	2.5±1.1	2.7±0.85	2.9±1.0
t _{1/2} (h)	2.83±0.789	2.76±0.907	3.96±0.576	3.83±0.518

平均値±標準偏差、n=30

(2)食事の影響³⁾

健康成人男子(12例)に本剤HD(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/500mg)を食後に単回経口投与したとき、C_{max}及びAUC_{0-24h}は空腹時投与と比較して、アナグリプチンでそれぞれ13.9%減少及び10.5%減少し、メトホルミンでそれぞれ5.6%減少及び2.3%増加した。

2.吸収(外国人における成績)⁴⁾

健康成人男子(6例)に¹⁴Cアナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、総放射能の尿中排泄率からアナグリプチンの吸収率は少なくとも73.2%と見積もられた。

3.分布(in vitroにおける成績)⁵⁾

¹⁴Cアナグリプチンを10~10000ng/mLの濃度でヒト血清に添加したとき、たん白結合率は37.1~48.2%であった。

4.代謝

(1)(外国人における成績)⁶⁾健康成人男子(6例)に¹⁴Cアナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、血漿中及び尿中にはアナグリプチン及びシアノ基が加水分解された不活性代謝物(SK-12320)が存在した。糞中にはアナグリプチン及びSK-12320の他に5種の微量代謝物(投与量の1%未満)が検出された。尿糞の総計における存在率は、アナグリプチンが投与量の50.7%、SK-12320が29.2%であった。

(2)(in vitroにおける成績)⁷⁾アナグリプチンはヒト肝S9による代謝をほとんど受けなかった。アナグリプチンは100µg/mLにおいてCYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19及びCYP3A4に対するわずかな誘導を示したが、10µg/mLではいずれに対しても誘導を示さなかった。また、アナグリプチンはCYP1A、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4に対する阻害を示さなかった。アナグリプチンのSK-12320への代謝においては、DPP-4、コリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼが関与することが示唆された。

(3)(外国人における成績)⁸⁾メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄されるとの報告がある。

5.排泄

(1)健康成人男子(6例)にアナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までのアナグリプチンの尿中排泄率は49.9%であり、投与24時間後までの腎クリアランスは315mL/h/kgであった⁹⁾。

(2)健康成人男子(6例)にアナグリプチン200mgを1日2回、7日間反復経口投与したとき、投与216時間後までのアナグリプチンの累積尿中排泄率は54.2%であった⁹⁾。

(3)(外国人における成績)⁴⁾健康成人男子(6例)に¹⁴Cアナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、総放射能の73.2%が尿中に、25.0%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄されたアナグリプチンの割合はそれぞれ投与量の46.6%及び4.1%であった。

(4)(in vitroにおける成績)¹⁰⁾アナグリプチンはヒトP糖たん白及び有機アニオントランスポーター(hOAT1、hOAT3)等の基質であることが示された。また、有機アニオントランスポーター(hOAT3)及び有機カチオントランスポーター(hOCT2)に対する弱い阻害作用が認められた(IC₅₀値:25.2及び33.8µg/mL)。

(5)(外国人における成績)⁷⁾健康成人(5例)にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6%であったとの報告がある。

(6)(in vitroにおける成績)¹¹⁾ヒトのトランスポーター発現細胞を用いた検討の

結果から、メトホルミンは主にhOCT2を介して尿中に排泄されることが示唆されている。

6.腎機能障害患者(外国人における成績)¹²⁾

軽度、中等度、重度腎機能障害患者、血液透析治療中の末期腎不全患者及び健康成人(各6例)にアナグリプチン400mg^{注4)}を単回経口投与したときの、アナグリプチンのC_{max}、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}の比(腎機能障害患者/健康成人)を以下に示す。腎機能の低下に伴うAUC_{0-∞}の増加が認められた。

	軽度	中等度	重度	末期
C _{max}	1.40 (0.96~2.03)	1.15 (0.79~1.68)	1.25 (0.85~1.82)	1.41 (0.97~2.06)
AUC _{0-∞}	1.65 (1.22~2.25)	1.76 (1.28~2.43)	2.70 (1.99~3.66)	3.22 (2.37~4.38)
t _{1/2}	0.75 (0.50~1.11)	0.71 (0.47~1.08)	0.76 (0.51~1.13)	0.89 (0.60~1.33)

幾何平均値の比(90%信頼区間)

軽度:60≤Ccr<90mL/min/1.73m²、中等度:30≤Ccr<60mL/min/1.73m²、

重度:15≤Ccr<30mL/min/1.73m²

7.肝機能障害患者(外国人における成績)¹³⁾

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh Class B)及び健康成人(各8例)にアナグリプチン400mg^{注4)}を単回経口投与したとき、アナグリプチンのC_{max}、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}の比(肝機能障害患者/健康成人)はそれぞれ1.07(90%信頼区間:0.78~1.48)、1.17(0.93~1.47)及び0.71(0.48~1.04)であった。

8.高齢者¹⁴⁾

2型糖尿病の高齢者(65歳以上、13例)及び非高齢者(65歳未満、56例)にアナグリプチン100mgを1日2回、12週間投与したとき、アナグリプチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}の比(高齢者/非高齢者)はそれぞれ0.97及び1.05であった。

9.薬物間相互作用

(1)アナグリプチンとその他の薬剤

併用薬投与量	アナグリプチン投与量	幾何平均値の比 併用投与時/単独投与時 [90%信頼区間]			
		アナグリプチン		併用薬	
		C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max}	AUC _{0-24h}
ミグリトール ¹⁵⁾ 50mg 1日3回、3日間	100mg 1日2回、3日間	0.42 [0.38~0.46]	0.77 [0.72~0.82]	1.14 [1.05~1.24]	1.27 [1.16~1.39]
グリベンクラミド ^{16)注5)} 5mg 単回投与	400mg ^{注4)} 1日1回、6日間	1.01 [0.91~1.13]	0.95 [0.93~0.98]	1.44 [1.26~1.64]	1.07 ^{注6)} [0.98~1.16]
プロベネシド ¹⁷⁾ 100mg 1日2回、4日間	100mg 単回投与	1.54 [1.23~1.93]	1.81 [1.65~1.98]	-	-
ジゴキシン ^{18)注5)} 0.25mg 1日1回、定常状態	400mg ^{注4)} 1日1回、5日間	-	-	1.49 [1.39~1.60]	1.18 [1.13~1.23]

メトホルミン塩酸塩¹⁹⁾、ピオグリタゾン^{20)注5)}との薬物間相互作用を検討した結果、アナグリプチン及び併用薬の薬物動態に影響は認められなかった。シクロスポリン^{21)注5)}との薬物間相互作用を検討した結果、アナグリプチンの薬物動態に影響は認められなかった。

(2)メトホルミン塩酸塩とその他の薬剤^{注5)}

以下の報告がある。

シメチジンとの併用により、メトホルミンのAUCが約50%増加した²²⁾。ドルテグラビル50mg/日及び100mg/日との併用により、メトホルミンのC_{max}がそれぞれ66%及び111%上昇し、AUCがそれぞれ79%及び145%増加した²³⁾。バンドネニブとの併用により、メトホルミンのC_{max}が50%上昇し、AUC_{0-∞}が74%増加し、腎クリアランスが52%減少した²⁴⁾。

注4)アナグリプチンの承認された用法・用量は、通常、1回100mgを1日2回、最大投与量は1回200mgを1日2回である。

注5)外国人における成績。

注6)グリベンクラミドのAUCについてはAUC_{0-∞}を用いた。

■臨床成績■

1.二重盲検比較試験

(1)メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者²⁵⁾

食事療法又は食事療法・運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩250mg又は500mg、1日2回投与による単剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、アナグリプチン100mg又はプラセボを1日2回(朝夕食直前)、24週間併用投与した。最終評価時における結果は下表のとおりであった。

投与群 (症例数)	HbA1c(%) [主要評価項目]		
	投与前値	投与前からの変化量	群間差
M250 (n=44)	7.56±0.82	0.20±0.74	-0.63*** [-0.93~-0.33]
A+M250 (n=41)	7.74±0.71	-0.43±0.63	
M500 (n=41)	7.73±0.81	0.30±0.54	-0.83*** [-1.07~-0.59]
A+M500 (n=82)	7.79±0.81	-0.53±0.67	

A:アナグリプチン100mg(1日2回)、M250:メトホルミン塩酸塩250mg(1日2回)

回)、M500:メトホルミン塩酸塩 500mg(1日2回)
投与前値及び投与前からの変化量:平均値±標準偏差、群間差:点推定[95%信頼区間]、***:p<0.001(2標本t検定)

(2)アナグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者²⁸⁾

食事療法又は食事療法・運動療法に加えてアナグリプチン 100mg、1日2回投与による単剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、メトホルミン塩酸塩 250mg又は500mg(最初の4週間は250mg)あるいはプラセボを1日2回(朝夕食直前)、24週間併用投与した。最終評価時における結果は下表のとおりであった。

投与群 (症例数)	HbA1c(%) [主要評価項目]			
	投与前値	投与前からの 変化量	群間差 (A群との差)	群間差 (M250+A群 との差)
A (n=55)	7.82±0.78	0.14±0.81	-	-
M250+A (n=53)	7.93±0.69	-0.52±0.64	-0.66*** [-0.97~-0.34]	-
M500+A (n=50)	8.02±0.98	-0.88±0.75	-1.02*** [-1.34~-0.70]	-0.36* [-0.69~-0.04]

A:アナグリプチン 100mg(1日2回)、M250:メトホルミン塩酸塩 250mg(1日2回)、M500:メトホルミン塩酸塩 500mg(1日2回)

投与前値及び投与前からの変化量:平均値±標準偏差、群間差:点推定[95%信頼区間]、*:p<0.05、***:p<0.001(対比検定、A群との差は閉手順)

2.長期投与試験²⁵⁾

1.(1)の二重盲検比較試験に引き続き、メトホルミン塩酸塩 500mg、1日2回投与の患者を対象に、アナグリプチン 100mgを1日2回(朝夕食直前)、28週間併用投与した。アナグリプチン継続投与例での治療期 52週(最終評価時)におけるHbA1c変化量は-0.47±0.81%(平均値±標準偏差、n=82)であった。

■薬効薬理■

アナグリプチン

1.作用機序

アナグリプチンはジペプチルペプチダーゼ-4(DPP-4)の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である。インクレチンであるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)はグルコース依存的なインスリン分泌促進作用等を有するが²⁷⁾、DPP-4により分解されて活性を失う²⁸⁾。アナグリプチンはDPP-4の阻害によって内因性インクレチンの分解を抑制し、その作用を高めることで血糖コントロールを改善する。

2.薬理作用

(1)DPP-4阻害作用²⁹⁾

ヒトDPP-4(組換え体、血漿及びCaco-2細胞由来)の活性を選択的に阻害する(IC₅₀値:3.3、5.4及び3.5nmol/L)(*in vitro*)。

(2)インクレチンに対する作用¹⁵⁾

2型糖尿病患者において、アナグリプチン 100mgを1日2回、3日間反復経口投与したところ、血漿中のDPP-4活性を阻害し、食後の活性型GLP-1及びGIP濃度を増加させた。

(3)耐糖能及び糖代謝改善作用

1)2型糖尿病患者において、アナグリプチン 100mgを1日2回、12週間反復経口投与したところ、空腹時血糖値及び食後血糖値を低下させた¹⁴⁾。

2)肥満・インスリン抵抗性動物(Zucker fatty ラット)³⁰⁾及び非肥満・糖尿病動物(GK ラット)³¹⁾において、アナグリプチンは単回経口投与により糖負荷後の血漿インスリン濃度を増加させ、血糖値上昇を抑制した。

メトホルミン塩酸塩

作用機序

メトホルミン塩酸塩は、肝臓での糖新生抑制、末梢組織での糖取り込み促進、消化管からの糖吸収抑制等の作用により、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す³²⁾。

■有効成分に関する理化学的知見■

アナグリプチン

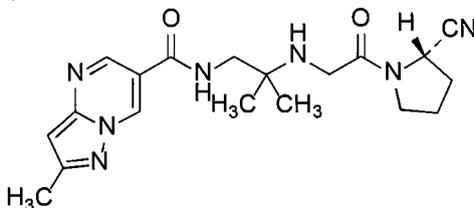
一般名:Anagliptin アナグリプチン

化学名: *N*-[2-[(2*S*)-2-Cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl]amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

分子式: C₁₆H₂₅N₇O₂

分子量: 383.45

構造式:



性状: 本品は白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノールに溶けにくく、ヘキサミンに極めて溶けにくい。

融点: 117~119°C

分配係数: 0.46(1-オクタノール/水)

メトホルミン塩酸塩

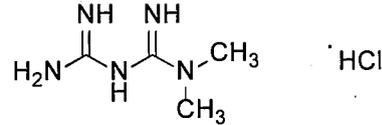
一般名: Metformin Hydrochloride メトホルミン塩酸塩

化学名: 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式: C₄H₁₁N₅·HCl

分子量: 165.62

構造式:



性状: 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

融点: 約221°C(分解)

■取扱い上の注意■

本剤とオルメサルタン モドキシミル製剤等との一包化は避けること。[一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。]

■承認条件■

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■包装■

メトアナ配合錠 LD: 100錠(PTP10錠×10)、140錠(PTP14錠×10)、500錠(PTP10錠×50、バラ)

メトアナ配合錠 HD: 100錠(PTP10錠×10)、140錠(PTP14錠×10)、500錠(PTP10錠×50、バラ)

■主要文献■

- 1) Tuchmann-Duplessis H, et al : Compt Rend 253 : 321, 1961
- 2) (株)三和化学研究所 社内資料(生物学的同位性試験)
- 3) (株)三和化学研究所 社内資料(食事の影響試験)
- 4) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの健康成人におけるマスバランス)
- 5) (株)三和化学研究所 社内資料(非臨床試験-アナグリプチンの薬物動態試験:分布)
- 6) (株)三和化学研究所 社内資料(非臨床試験-アナグリプチンの薬物動態試験:代謝)
- 7) Pentikäinen P, et al : Eur J Clin Pharmacol 16(3) : 195, 1979
- 8) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの健康成人における薬物動態:単回投与試験)
- 9) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの健康成人における薬物動態:反復投与試験)
- 10) (株)三和化学研究所 社内資料(非臨床試験-アナグリプチンの薬物動態試験:排泄)
- 11) Kimura N, et al : Drug Metab Pharmacokinet 20(5) : 379, 2005
- 12) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの腎機能障害患者における薬物動態)
- 13) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの肝機能障害患者における薬物動態)
- 14) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチン第II相試験)
- 15) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとミグリトールの薬物相互作用)
- 16) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとグリベンクラミドの薬物相互作用)
- 17) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの健康成人における薬物動態に及ぼす食事の影響及びプロベネシドの薬物相互作用)
- 18) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとジゴキシンの薬物相互作用)
- 19) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとメトホルミンの薬物相互作用)
- 20) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとピオグリタゾンの薬物相互作用)
- 21) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとシクロスポリンの薬物相互作用)
- 22) Somogyi A, et al : Br J Clin Pharmacol 23(5) : 545, 1987
- 23) Song IH, et al : J Acquir Immune Defic Syndr 72(4) : 400, 2016
- 24) Johansson S, et al : Clin Pharmacokinet 53(9) : 837, 2014
- 25) (株)三和化学研究所 社内資料(メトホルミンに対するアナグリプチン追加併用長期投与試験)
- 26) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンに対するメトホルミン追加併用試験)
- 27) Drucker DJ, et al : Lancet 368(9548) : 1696, 2006
- 28) Vilsbøll T, et al : J Clin Endocrinol Metab 88(1) : 220, 2003
- 29) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンのDPP-4に対する阻害作用の検討)
- 30) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンのZucker fatty ラットにおける耐糖能改善作用の検討)
- 31) (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンのGK ラットにおける耐糖能改善作用の検討)
- 32) Lee AJ : Pharmacotherapy 16(3) : 327, 1996

■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。

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市中区東外堀町35番地

製造販売元
株式会社三和化学研究所
名古屋市東区東外堀町 35 番地 〒461-8631

(新聞発表用)

1	販売名	モビコール配合内用剤
2	一般名	マクロゴール 4000、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム
3	申請者名	E Aファーマ株式会社
4	成分・含量	1包中にマクロゴール 4000 6.5625 g、塩化ナトリウム 0.1754 g、炭酸水素ナトリウム 0.0893 g 及び塩化カリウム 0.0251 g を含有する散剤
5	用法・用量	<p>本剤は、水で溶解して経口投与する。</p> <p>通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。</p> <p>通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。</p> <p>通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。</p>
6	効能・効果	慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)
7	備考	<p>添付文書(案)を別紙として添付。</p> <p>本剤は、ポリエチレングリコール(以下、「PEG」として記載)と各種電解質を含む浸透圧性下剤である。主成分である高分子量のマクロゴール 4000 (PEG) は浸透圧により腸管内の水分を増加させ、便の排泄を促進させることで便秘症状を改善する。また、腸管内の電解質バランスを維持するために、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムを含有している。</p> <p>本剤は処方箋医薬品である。</p>

1.8 添付文書（案）

貯 法：室温保存（高温を避けて保存すること）
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

872359

処方箋医薬品^{注)}

慢性便秘症治療薬
モビコール[®] 配合内用剤
MOVICOL[®]

承認番号	XXXXXXXXXX
薬価収載	2018年XX月
販売開始	2018年XX月
国際誕生	1995年12月

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. 腸閉塞、腸管穿孔、重症の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、中毒性巨大結腸症等）が確認されている患者又はその疑いがある患者〔病態を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

本剤は、1包中に下記の成分を含有する。

本剤は経口液用製剤（散剤）で、白色の粉末である。

成分	1包（6.8523g）中
マクロゴール4000	6.5625 g
塩化ナトリウム	0.1754 g
炭酸水素ナトリウム	0.0893 g
塩化カリウム	0.0251 g

【効能又は効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで（1回量として2包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで（1回量として2包まで）とする。ただし、増量は

2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで（1回量として4包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤投与中は腹痛や下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。

【使用上の注意】

1. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では192例中33例（17.2%）に副作用が認められている。主な副作用は下痢7例（3.6%）、腹痛7例（3.6%）であった。

(1) 重大な副作用

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、血圧低下、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用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。

1.8 添付文書（案）

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹	紅斑	血管浮腫、蕁麻疹、そう痒症
精神神経系			頭痛
消化器	下痢、腹痛、腹部膨満、悪心、腹部不快感、下腹部痛、裂肛、胃腸音異常		嘔吐、消化不良、鼓腸、肛門直腸不快感
その他		末梢性浮腫	高カリウム血症、低カリウム血症

注)：このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

2. 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ので、減量するなど注意すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の投与は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

5. 過量投与

過量投与により、下痢又は嘔吐による過度の体液喪失が生じた際には、水分摂取、電解質補正等の適切な処置を行うこと。

6. 適用上の注意

(1) 調製方法

本品 1 包あたりコップ 1/3 程度（約 60mL）の水に溶解する。溶解後は速やかに服用すること。

(2) 保存時

やむを得ず保存する必要がある場合は、冷蔵庫に保存し、できるかぎり速やかに服用すること。

【薬物動態】

マクロゴール 4000 は経口投与時にほとんど吸収されず¹⁾²⁾、代謝や腸内細菌で分解されない³⁾。

【臨床成績】

1. 成人国内第 III 相試験（検証期：プラセボ対照試験）

自発排便回数が平均 3 回/週未満の状態が 6 ヶ月以上持続している 15 歳以上の慢性便秘症の患者 156 例を対象に、プラセボ又は本剤を排便状況により 1 日 2～6 包を 2 週間経口投与したとき、主要評価項目である「検証期第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量」は下表のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された⁴⁾。

投与群	自発排便回数 (回)		変化量	変化量の標準偏差 ^{注 1)} [95%信頼区間]	P 値 ^{注 2)}
	観察期間第 2 週	検証期第 2 週			
プラセボ群	1.39±0.87 (76 例)	3.07±2.16 (73 例)	1.64±2.00 (73 例)	2.66 [1.86, 3.45]	P<0.0001
本剤群	1.60±0.94 (80 例)	3.85±2.87 (80 例)	4.25±2.93 (80 例)		

平均値±標準偏差

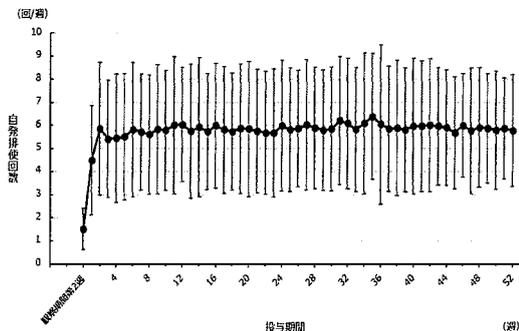
注 1) 観察期間第 2 週の自発排便回数を共変量とした共分散分析

注 2) 有意水準両側 5%

2. 成人国内第 III 相試験（継続期：長期投与試験）

15 歳以上の慢性便秘症の患者 153 例を対象に、本剤 1 日 2～6 包を 52 週間経口投与したときの、52 週までの 7 日あたりの自発排便回数の推移は下図のとおりであった⁴⁾。

＜自発排便回数の推移（平均値±標準偏差）＞



3. 小児国内第 III 相試験

自発排便回数が平均 2 回/週以下の状態が 2 ヶ月以上持続している 2 歳以上 14 歳以下の慢性便秘症の患者 39 例を対象に、排便状況により 2 歳以上 11 歳以下：1～4 包、12 歳以上 14 歳以下：1 日 2～6 包を 12 週間経口投与した。主要評価項目である「投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量」は下表のとおりであった⁵⁾。

1.8 添付文書（案）

投与群	自発排便回数（回）		変化量
	観察期間第2週	投与期間第2週	
本剤群	1.00±0.89 (39 例)	6.54±4.38 (39 例)	5.54±4.55

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

本剤はマクロゴール 4000 及び電解質を配合した製剤であり、主にマクロゴール 4000 の物理化学的性質により、高い浸透圧効果を有し⁶⁾、消化管内に水分を保持することで、用量依存的に便の排出を促進する⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：マクロゴール 4000 (JAN)

Macrogol 4000 (JAN)

(ポリエチレングリコール 4000)

化学名：Poly(oxy-1,2-ethanediyl)

化学式： $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$

($n:59\sim84$)

分子量：2600～3800

凝固点：53～57℃

性状：本品は白色のパラフィン様の塊、薄片又は粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがある。本品は水に極めて溶けやすく、メタノール又はピリジンに溶けやすく、エタノール (99.5) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

100 包

480 包

【主要文献】

- 1) Brady CE 3rd., et al.:Gastroenterology 1986 ;90 (6) :1914-8
- 2) DiPiro JT., et al.:Clin Pharm 1986 ;5 (2) :153-5
- 3) Seidman EG., et al.:Gastroenterology 1986;90 (1) :120-6
- 4) EA ファーマ株式会社：社内資料（成人国内第 III 相試験）
- 5) EA ファーマ株式会社：社内資料（小児国内第 III 相試験）
- 6) Schiller LR., et al.:Gastroenterology 1988 ;94 (4) :933-41
- 7) Hammer HF.,et al.:J.Clin.Invest 1989 ;84 (4) :1056-62

【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。

EA ファーマ株式会社

くすり相談

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目 1 番 1 号

0120-917-719

製造販売元



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	オブジーボ点滴静注 20 mg, 同点滴静注 100 mg, 同点滴静注 240 mg
2	一般名	ニボルマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	小野薬品工業株式会社
4	成分・含量	オブジーボ点滴静注 20 mg (1 バイアル 2 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 20 mg 含有) オブジーボ点滴静注 100 mg (1 バイアル 10 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 100 mg 含有) オブジーボ点滴静注 240 mg (1 バイアル 24 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 240 mg 含有)
5	用法・用量	<p>1. <u>悪性黒色腫</u> 通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。ただし, <u>悪性黒色腫における術後補助療法の場合は, 投与期間は 12 ヶ月間までとする。</u> 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は, 通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後, ニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は, 通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後, ニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫, 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌, <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌, がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</u> 通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。 (下線部は今回変更)</p>
6	効能・効果	<u>悪性黒色腫</u> 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 <u>がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</u> (下線部は今回変更)
7	備考	取扱い区分: 新効能医薬品, 新用量医薬品 ・「添付文書」は, 別紙として添付 本剤は, ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であり, 今回「悪性黒色腫における術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の効能・効果及び用法・用量の追加」について申請したものである。

**20〇〇年〇月改訂 (第〇版)

*20〇〇年〇月改訂

—抗悪性腫瘍剤—

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(註)

オブジーボ[®]点滴静注 20mg
オブジーボ[®]点滴静注 100mg
オブジーボ[®]点滴静注 240mg

《OPDIVO[®]》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

貯法: 遮光、2~8℃保存

使用期限: 外箱に表示 20mg・100mg(30ヵ月)、240mg(2年)

注) 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

	オブジーボ 点滴静注20mg	オブジーボ 点滴静注100mg	オブジーボ 点滴静注240mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769	
薬価収載	2014年9月		20〇〇年〇月
販売開始	2014年9月		20〇〇年〇月
効能追加	20〇〇年〇月		—
用量変更	20〇〇年〇月		—
国際誕生	2014年7月		

【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
- 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。「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)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	オブジーボ 点滴静注20mg	オブジーボ 点滴静注100mg	オブジーボ 点滴静注240mg	
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}			
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	240mg/24mL	
添加物	D-マンニトール クエン酸ナトリウム ム水和物 塩化ナトリウム ジェチレントリア ミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分	60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量	720mg 141mg 70.1mg 0.189mg 4.8mg 適量
剤形	注射剤(バイアル)			
pH	5.5~6.5			
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)			
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

注1): 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2): 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、246mg/24.6mLである。

【効能・効果】

根治切除不能な悪性黒色腫
 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

—【効能・効果に関連する使用上の注意】—

- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC^(註)リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び胃癌の場合、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注): International Metastatic RCC Database Consortium

【用法・用量】

- 根治切除不能な悪性黒色腫**
~~化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合~~
 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回 240mgを2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回 80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回 240mgを2週間間隔で点滴静注する。
~~化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合~~

~~通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。~~

2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

~~(1) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。~~

~~(1) 注射液の調製法及び点滴時間（「使用上の注意」の項参照）~~

~~1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg、2mg/kg又は1mg/kgとなるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌では1回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。~~

~~2) 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。~~

~~(2) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22µm）を使用すること。~~

~~(3) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。~~

~~(4) 非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。~~

~~(5) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。~~

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕
- (3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因す

ると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）
- (3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (4) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、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。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

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
生ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。
弱毒生ワクチン		
不活化ワクチン		

4. 副作用¹⁾

〈単独投与〉

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験：59例）、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験：日本人18例を含む452例）、〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験：111例）、〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験：日本人37例を含む406例）、〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験：17例）、〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験：日本人18例を含む236例）及び〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験：日本人152例を含む330例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験：34例）の安全性評価対象の計1,645例中、1,160例（70.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（5%以上）は疲労361例（21.9%）、そう痒症237例（14.4%）、下痢215例（13.1%）、発疹195例（11.9%）、悪心178例（10.8%）、食欲減退121例（7.4%）、甲状腺機能低下症117例（7.1%）、関節痛102例（6.2%）及び無力症88例（5.3%）であった。（「悪性黒色腫における術後補助療法」・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験：30例）海外第Ⅲ相試験（CA209067試験：313例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験：日本人38例を

含む 547 例) の安全性評価対象の計 890 例中、839 例 (94.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用 (15%以上) は疲労 325 例 (36.5%)、下痢 303 例 (34.0%)、そう痒症 276 例 (31.0%)、発疹 227 例 (25.5%)、悪心 201 例 (22.6%)、発熱 151 例 (17.0%)、高リパーゼ血症 146 例 (16.4%)、甲状腺機能低下症 144 例 (16.2%) 及び食欲減退 143 例 (16.1%) であった。(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 用法追加時) なお、「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患 (3.0%、6.9%) があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常 (捻髪音) 等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。(「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症

重症筋無力症 (頻度不明*、0.1%)、心筋炎 (頻度不明*、0.1%)、筋炎 (0.1%、0.6%)、横紋筋融解症 (頻度不明*、0.1%) があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK (CPK) 上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクラーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

3) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎 (1.3%、7.0%)、重度の下痢 (1.0%、6.0%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) 1型糖尿病

1型糖尿病 (劇症1型糖尿病を含む) (0.4%、0.6%) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5) 免疫性血小板減少性紫斑病

免疫性血小板減少性紫斑病 (頻度不明*、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。

6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害 (0.7%、4.7%)、肝炎 (0.3%、2.4%)、硬化性胆管炎 (頻度不明*、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。

7) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症 (7.1%、16.2%)、甲状腺機能亢進症 (3.1%、10.7%)、甲状腺炎 (1.2%、3.7%) 等の甲状腺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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) 神経障害

末梢性ニューロパチー (1.2%、3.1%)、多発ニューロパチー (0.1%、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー (頻度不明*、頻度不明*)、ギラン・バレー症候群 (頻度不明*、0.1%)、脱髄 (頻度不明*、頻度不明*) 等の神経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するなど、適切な処置を行うこと。

9) 腎障害

腎不全 (0.5%、1.8%)、尿細管間質性腎炎 (0.1%、0.2%) 等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、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。

10) 副腎障害

副腎機能不全 (1.0%、4.9%) 等の副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するなど、適切な処置を行うこと。

11) 脳炎

脳炎 (頻度不明*、0.1%) 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。

12) 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明*、頻度不明*)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明*、0.1%)、類天疱瘡 (頻度不明*、0.1%)、多形紅斑 (0.2%、0.2%) 等の重度の皮膚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。

13) 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症 (0.1%、0.3%)、肺塞栓症 (0.1%、0.1%) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

14) Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction (2.5%、3.9%) 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、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して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。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

1) 単独投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図QT延長	不整脈、心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコステロイド減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、肺炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
全身障害	疲労、無力症	倦怠感、発熱、悪寒、 末梢性 浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、 浮腫 顔面浮腫、注射部位反応、 末梢性 腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、 補体成分C3増加 、 補体成分C4増加 、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚炎、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アマラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、四肢痛	筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、錯覚、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽喉痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚炎、湿疹、尋常性白斑	蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚炎、白斑、酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK(CPK)減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK(CPK)増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2) 併用投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ節症、白血球数増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図QT延長
耳及び迷路障害		回轉性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害	下垂体炎		下垂体機能低下症、性腺機能低下、血中コレチコトロピン減少	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜障害	視力低下、フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、痔炎、口内炎	胃炎、腸炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労、発熱、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、注射部位反応、 末梢性 腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、 補体成分C3増加 、 補体成分C4増加 、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚炎	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アマラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽喉痛	しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症、丘疹性皮膚、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、さ瘡、様皮膚炎、脱毛症、滲疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮膚、乾癬、皮膚色素過剰、毛髮変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍	酒さ、紫斑
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK(CPK)増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK(CPK)減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織壊死性リンパ管炎

※：単回投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08、15及び41試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141、ONO-4538-12及びONO-4538-21/CA209238試験）の結果から、併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。

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ため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約69〜99倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕
- 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕

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

- 調製時
 - バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 - 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回240mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。
 - 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
 - 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
 - 他剤との混注はしないこと。
- 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- 投与時

本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9. その他の注意

- 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及びび質細胞浸潤が認められたとの報告がある。
- 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。^{2,3)}

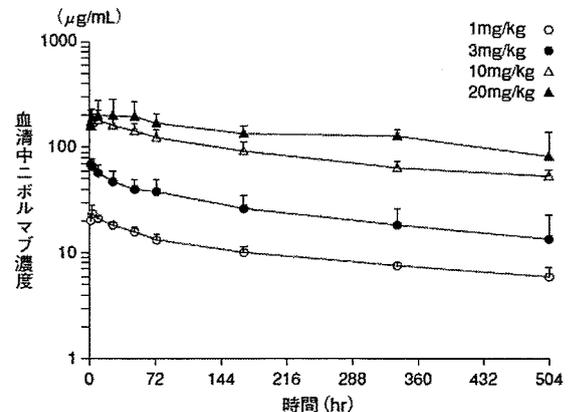
〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1~20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス（CL）は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積（Vss）は体重あたりの血漿量（約50mL/kg）に近い値を示した。⁴⁾

（平均値±標準偏差、1mg/kg：n=3、3mg/kg：n=5、10mg/kg：n=6、20mg/kg：n=3）

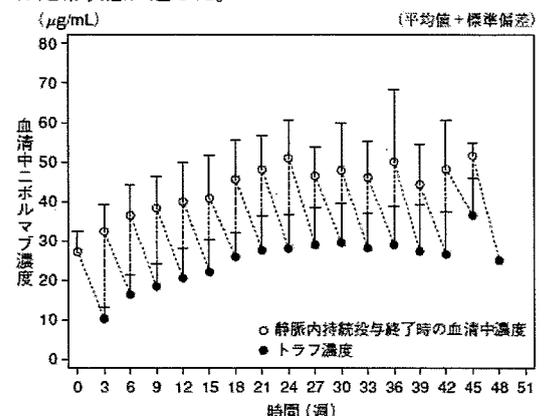


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(µg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax(hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (µg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
T _{1/2} (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020	0.210±0.152	0.126±0.027	0.206±0.143
Vss(mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

(2) 反復投与

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与したときの投与終了時の血清中濃度及びトランプ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトランプ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した。⁵⁾



（注）本剤の承認された用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

また、日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤 240mg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、投与後 2 週、4 週及び 18 週の血清中トランプ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ 20.5 ± 6.02 μg/mL、38.4 ± 12.5 μg/mL 及び 60.9 ± 27.2 μg/mL であった。

【臨床成績】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

(1) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験) 9)

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 35 例を対象に、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 22.9% (90%信頼区間: 13.4~36.2%*) であった。なお、事前に設定した閾値は 12.5% であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安定 (SD)	15 (42.9)
進行 (PD)	11 (31.4)
評価不能	1 (2.9)

*1: Wilson のスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた 90%信頼区間は 11.9 ~ 37.5% であった。

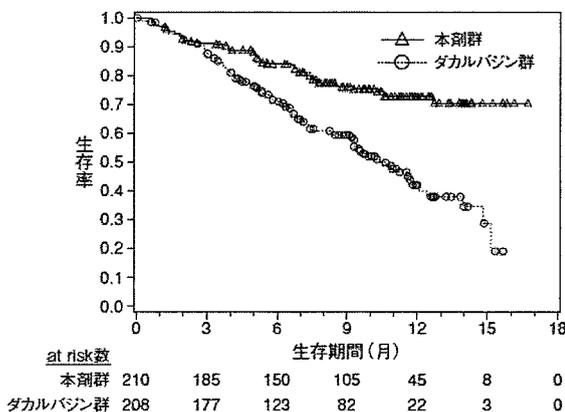
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験) 9)

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 24 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 29.2% (90%信頼区間: 16.7~45.9%) であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0% であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	7 (29.2)
安定 (SD)	9 (37.5)
進行 (PD)	7 (29.2)
評価不能	1 (4.2)

(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験) 7)

BRAF V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 418 例 (本剤群 210 例、ダカルバジン群 208 例) を対象に、ダカルバジンを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で NE*2 [NE~NE] ヶ月、ダカルバジン群で 10.84 [9.33~12.09] ヶ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.42 [99.79% 信頼区間: 0.25~0.73], p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2014 年 6 月 24 日データカットオフ)。



*2: NE は推定不能

(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験) 8)

イビリムマブ (遺伝子組換え) 又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 405 例 (本剤群 272 例、化学療法 (ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用) 群 133 例) を対象に、化学療法を対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7% (95%信頼区間: 23.5~40.8%、2014 年 3 月 10 日データカットオフ) であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) について 182 例のイベント (死亡) 数にて中間解析を行った結果、本剤群で 15.47 [12.39~NE*3] ヶ月、化学療法群で 13.67 [11.50~NE*3] ヶ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった (ハザード比 0.93 [95% 信頼区間: 0.68~1.26], p=0.6299 [層別 log-rank 検定]、2014 年 11 月 12 日データカットオフ)。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (3.3)
部分奏効 (PR)	34 (28.3)
安定 (SD)	28 (23.3)
進行 (PD)	42 (35.0)
評価不能	12 (10.0)

*3: NE は推定不能

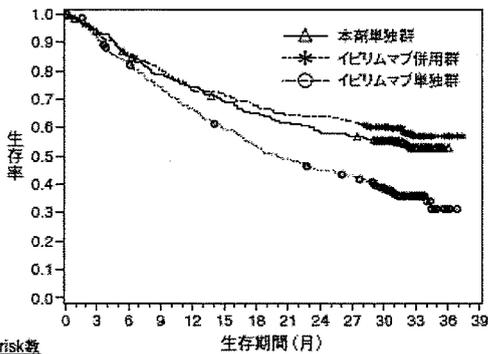
(5) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験) 10)

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 30 例を対象に、本剤とイビリムマブ (遺伝子組換え) を併用投与した*4。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 33.3% (95%信頼区間: 17.3~52.8%) であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8% であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (3.3)
部分奏効 (PR)	9 (30.0)
安定 (SD)	12 (40.0)
進行 (PD)	7 (23.3)
評価不能	1 (3.3)

(6) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) 11)

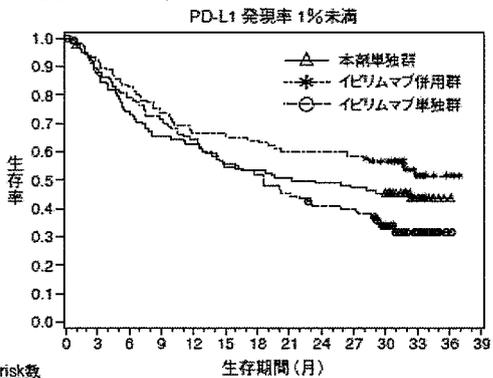
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 945 例 (イビリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用) *4 群 314 例、本剤単独群 316 例、イビリムマブ (遺伝子組換え) 単独 (I 単独) 群 315 例) を対象に、I 単独投与を対照として N+I 併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) は、N+I 併用群で NE*5 [NE~NE] ヶ月、本剤単独群で NE*5 [29.08~NE] ヶ月、I 単独群で 19.98 [17.08~24.61] ヶ月であり、N+I 併用投与及び本剤単独投与は I 単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した (N+I 併用投与: ハザード比 0.55 [98% 信頼区間: 0.42~0.72], p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、本剤単独投与: ハザード比 0.63 [98% 信頼区間: 0.48~0.81], p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 1 日データカットオフ)。



at risk数

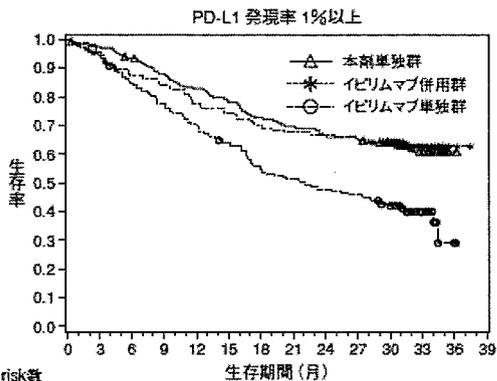
本剤単独群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
イピリムマブ併用群	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
イピリムマブ単独群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

また、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下、「PD-L1 発現率」) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現率別 (1%未満及び 1%以上) の全生存期間の結果を以下に示す。



at risk数

本剤単独群	117	103	98	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
イピリムマブ併用群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
イピリムマブ単独群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0



at risk数

本剤単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
イピリムマブ併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
イピリムマブ単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月) *5	ハザード比 [95%信頼区間]
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45~NE]	0.59 [0.42~0.83]
	I 単独群	113	18.56[13.67~23.20]	
≥1%	N+I 併用群	155	NE[NE~NE]	0.54 [0.39~0.74]
	I 単独群	164	22.11[17.08~29.67]	
<1%	N+I 併用群	123	NE[26.45~NE]	0.74 [0.52~1.06]
	本剤単独群	117	23.46[13.01~NE]	
≥1%	N+I 併用群	155	NE[NE~NE]	1.03 [0.72~1.48]
	本剤単独群	171	NE[NE~NE]	

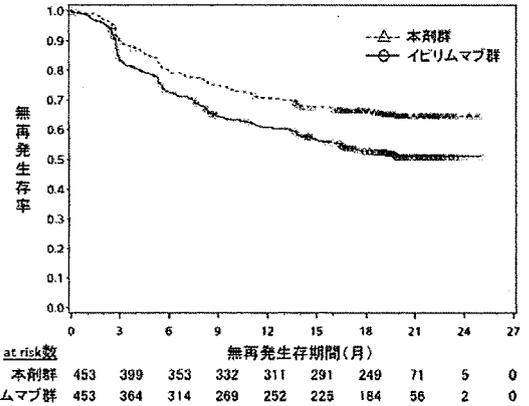
*4: 本剤 1回 1mg/kg (体重) とイピリムマブ (遺伝子組換え) 3mg/kg (体重) を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1回 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ (遺伝子組換え) は本剤

の投与終了から 30 分以上の間隔において投与を開始した。

*5: NE は推定不能

(7) 悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試験) ¹²⁾

完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 906 例 (日本人患者 28 例を含む。本剤群 453 例、イピリムマブ (遺伝子組換え) 群 453 例) を対象に、イピリムマブ (遺伝子組換え) *6 を対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で NE *7 [NE~NE] ヲ月、イピリムマブ (遺伝子組換え) 群で NE *7 [16.56~NE] ヲ月であり、本剤はイピリムマブ (遺伝子組換え) に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.65 [97.56%信頼区間: 0.51~0.83], p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)。



*6: イピリムマブ (遺伝子組換え) は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法法の効能・効果では承認されていない。

*7: NE は推定不能

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (扁平上皮癌)

(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) ¹³⁾

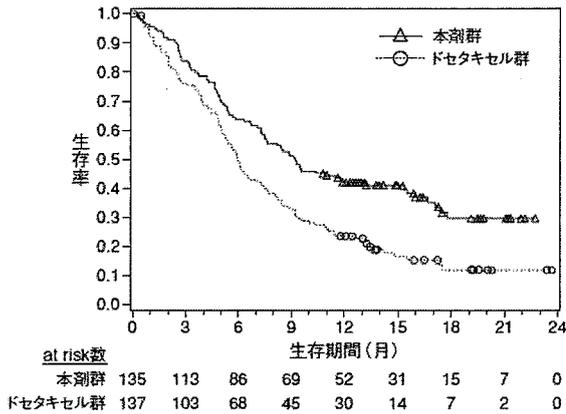
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 35 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 25.7% (95% 信頼区間: 14.2~42.1%) であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0% であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	9 (25.7)
安定 (SD)	10 (28.6)
進行 (PD)	16 (45.7)
評価不能	0 (0.0)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) ¹⁴⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 272 例 (本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 9.23 [7.33~13.27] ヲ月、ドセタキセル群で 6.01 [5.13~7.33] ヲ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.59 [96.85%信頼区

間：0.43～0.81]、 $p=0.0002$ [層別 log-rank 検定]、2014年12月15日データカットオフ)。



〈非扁平上皮癌〉

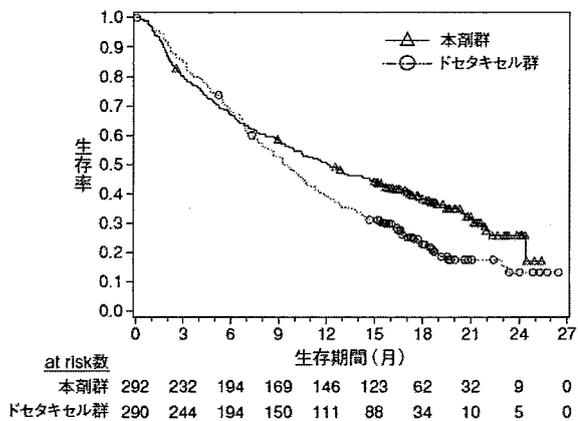
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第II相試験 (ONO-4538-06 試験) 10)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIII B期/IV期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は19.7% (95%信頼区間：12.3～30.0%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	例数	(%)
完全奏効 (CR)	2	(2.6)
部分奏効 (PR)	13	(17.1)
安定 (SD)	21	(27.6)
進行 (PD)	38	(50.0)
評価不能	1	(1.3)
測定可能病変なし	1	(1.3)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第III相試験 (CA209057 試験) 10)

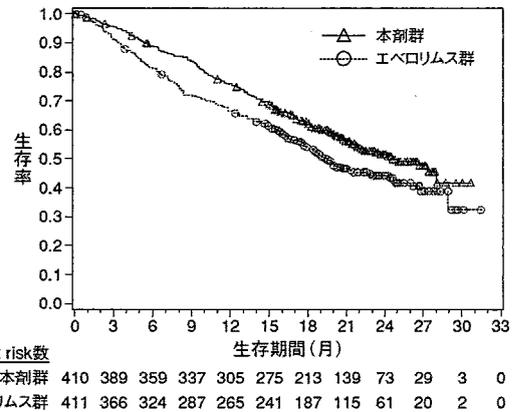
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIII B期/IV期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 582例 (本剤群292例、ドセタキセル群290例)を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で9.36 [8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73[95.92%信頼区間：0.59～0.89]、 $p=0.0015$ [層別 log-rank 検定]、2015年3月18日データカットオフ)。



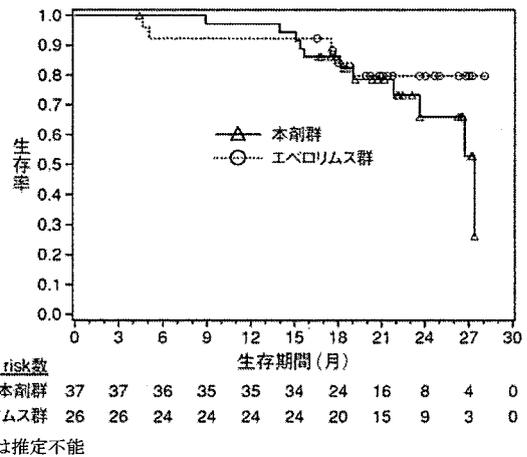
3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

(1) 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (ONO-4538-03 /CA209025 試験)

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等)を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821例 (日本人患者 63例を含む。本剤群 410例、エベロリムス群 411例)を対象に、エベロリムスを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で25.00[21.75～NE*]ヵ月、エベロリムス群で19.55[17.64～23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73[98.52%信頼区間：0.57～0.93]、 $p=0.0018$ [層別 log-rank 検定]、2015年6月18日データカットオフ)。



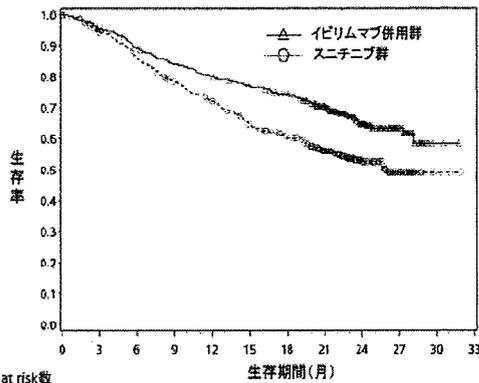
また、日本人部分集団 63例 (本剤群 37例、エベロリムス群 26例)の全生存期間 (中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で27.37[23.62～NE*]ヵ月、エベロリムス群でNE*[NE～NE]ヵ月であった (ハザード比1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]、2015年6月18日データカットオフ)。



(2) 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (ONO-4538-16 /CA209214 試験) 10)

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096例 (日本人患者 72例を含む。イピリムマブ (遺伝子組換え)併用 (N+I併用) *9群 550例、スニチニブ群 546例)を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC*10リスク分類 intermediate及びpoorリスク患者 (N+I併用群 425例、スニチニブ群 422例)の全生存期間 (中央値[95%信頼区間])は、N+I併用群でNE*11 [28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95 [22.08～NE*11]ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.63

[99.8%信頼区間：0.44~0.89]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2017年8月7日データカットオフ。



at risk数	生存期間(月)											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
イビリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

*9: 本剤 1回 3mg/kg (体重) とイビリムマブ (遺伝子組換え) 1回 1mg/kg (体重) を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤 1回 3mg/kg (体重) を2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イビリムマブ (遺伝子組換え) は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*10: International Metastatic RCC Database Consortium

*11: NE は推定不能

4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) ¹⁹⁾

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 17例を対象に、本剤 3mg/kg を2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂 IWG criteria (2007)に基づく中央判定によるCR又はPR) は75.0% (95%信頼区間: 47.6~92.7%) であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	4 (25.0)
部分寛解 (PR)	8 (50.0)
安定 (SD)	2 (12.5)
進行 (PD)	1 (6.3)
評価不能	1 (6.3)

有効性評価対象 16例の試験成績を示した。

(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験) ²⁰⁾

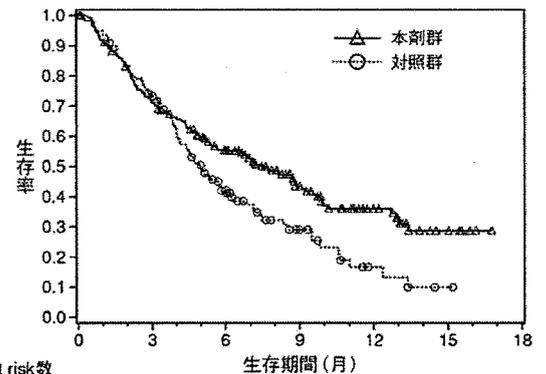
自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (コホート B, ECOG Performance Status 0及び1) 80例を対象に、本剤 3mg/kg を2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂 IWG criteria (2007)に基づく中央判定によるCR又はPR) は66.3% (95%信頼区間: 54.8~76.4%) であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	7 (8.8)
部分寛解 (PR)	46 (57.5)
安定 (SD)	18 (22.5)
進行 (PD)	6 (7.5)
評価不能	3 (3.8)

5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) ²¹⁾

プラチナ製剤を含む化学療法*12終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法に適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*13患者 361例 (日本人患者 27例を含む)。本剤群 240例、対照群 121例を対象に、治験担当医師が選択した治療 (メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ) を対照として本剤 3mg/kg を2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 7.49[5.49~9.10]ヵ月、対照群で 5.06[4.04~6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.70[97.73%信頼区間: 0.51~0.96]、 $p=0.0101$ [層別 log-rank 検定]、2015年12月18日データカットオフ)。



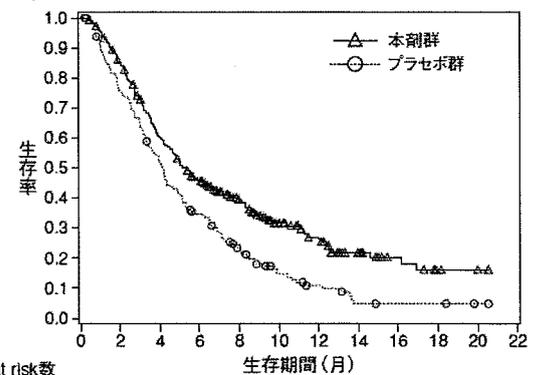
at risk数	生存期間(月)						
	0	3	6	9	12	15	18
本剤群	240	167	109	52	24	7	0
対照群	121	87	42	17	5	1	0

*12: 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*13: 対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

6. がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌 胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験) ²²⁾

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治療切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌) 患者 493例 (日本人患者 226例を含む)。本剤群 330例、プラセボ群 163例を対象に、プラセボを対照として本剤 3mg/kg を2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) は、本剤群で 5.26[4.60~6.37]ヵ月、プラセボ群で 4.14[3.42~4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.63[95%信頼区間: 0.51~0.78]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2016年8月13日データカットオフ)。



at risk数	生存期間(月)											
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
本剤群	330	275	192	141	94	56	38	19	10	5	3	0
プラセボ群	163	121	82	53	32	16	10	4	3	3	1	0

7. がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538

-41 試験)²³⁾

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 34 例を対象に、本剤 240mg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (Modified RECIST criteria (2004) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 29.4% (95%信頼区間: 16.8~46.2%) であった。なお、事前に設定した閾値は 5.0% であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	10 (29.4)
安定 (SD)	13 (38.2)
進行 (PD)	9 (26.5)
評価不能	2 (5.9)

【薬効薬理】

作用機序

ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。²⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)

Nivolumab (Genetical Recombination)

分子量：約 145,000

本質：ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、重鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 440 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情

報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包 装】

オブジーボ点滴静注 20mg 2mL : 1 バイアル
 オブジーボ点滴静注 100mg 10mL : 1 バイアル
 オブジーボ点滴静注 240mg 24mL : 1 バイアル

【主要文献】

- 1) オブジーボ点滴静注 適正使用ガイド (適応疾患別)
- 2) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (CA209039) 試験成績 (社内資料)
- 3) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相 (CA209205) 試験成績 (社内資料)
- 4) Yamamoto N. et al. : Invest.New Drugs, **35** : 207, 2017 (ONO-4538-01 試験)
- 5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-02) 試験成績 (社内資料)
- 6) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-08) 試験成績 (社内資料)
- 7) Robert C. et al. : N.Engl.J.Med., **372** : 320, 2015 (CA209066 試験)
- 8) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., **16** : 375, 2015 (CA209037 試験)
- 9) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相 (CA209037) 試験成績 (社内資料)
- 10) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-17) 試験成績 (社内資料)
- 11) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相 (CA209067) 試験成績 (社内資料)
- 12) Weber J. et al. : N.Engl.J.Med., **377** : 1824, 2017 (ONO-4538-21/CA209238 試験)
- 13) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-05) 試験成績 (社内資料)
- 14) Brahmer J. et al. : N.Engl.J.Med., **373** : 123, 2015 (CA209017 試験)
- 15) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-06) 試験成績 (社内資料)
- 16) Borghaei H. et al. : N.Engl.J.Med., **373** : 1627, 2015 (CA209057 試験)
- 17) Motzer R.J. et al. : N.Engl.J.Med., **373** : 1803, 2015 (ONO-4538-03/CA209025 試験)
- 18) Motzer R.J. et al. : N.Engl.J.Med., **378** : 1277, 2018 (ONO-4538-16/CA209214 試験)
- 19) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-15) 試験成績 (社内資料)
- 20) Younes A. et al. : Lancet Oncol., **17** : 1283, 2016 (CA209205 試験)
- 21) Ferris R.L. et al. : N.Engl.J.Med., **375** : 1856, 2016 (ONO-4538-11/CA209141 試験)
- 22) Kang Y-K. et al. : Lancet, **390** : 2461, 2017 (ONO-4538-12 試験)
- 23) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-41) 試験成績 (社内資料)
- 24) Wang C. et al. : Cancer Immunol.Res., **2** : 846, 2014

【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。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-080-340 (オペジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

〔プロモーション提携〕



プリストル・マイヤズ スクイブ株式会社

東京都新宿区西新宿6-5-1

(新聞発表用)

1	販売名	ヤーボイ点滴静注液 50mg
2	一般名	イピリムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
4	成分・含量	1バイアル (10mL) 中イピリムマブ (遺伝子組換え) 50mg 含有
5	用法・用量	<p><u>1.根治切除不能な悪性黒色腫</u> 化学療法未治療の場合:- 通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として1日1回3 mg/kg (体重) を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用すること。 化学療法既治療の場合:- 通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として1日1回3 mg/kg (体重) を3週間間隔で4回点滴静注する。</p> <p><u>2.根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u> ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として1回1 mg/kg (体重) を3週間間隔で4回点滴静注する。</p> <p>(今回削除：取消線，追加：下線)</p>
6	効能・効果	<p>根治切除不能な悪性黒色腫</p> <p><u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u></p> <p>(今回追加：下線)</p>
7	備考	<p>本剤は、T細胞活性化の抑制性調節因子であるヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4 (CTLA-4) に結合し、CTLA-4 と抗原提示細胞上の B7 (CD80/CD86) 分子との相互作用を阻害する免疫チェックポイント阻害薬である。今回、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果、及び用法・用量の追加について申請したものである。</p> <p>添付文書 (案) を別紙として添付する。</p>

20〇年〇月改訂（第〇版）
20〇年〇月改訂

日本標準商品分類番号

874291

貯法: 遮光し、凍結を避け、2~8℃で保存

使用期限: 外箱に表示

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

注意-医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤

ヒト型抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体

ヤーボイ[®]点滴静注液 50mg

YERVOY[®] Injection

イピリムマブ（遺伝子組換え）製剤

承認番号	22700AMX00696000
薬価収載	2015年8月
販売開始	2015年8月
国際誕生	2011年3月
用法追加	2018年●月
効能追加	2018年●月

【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
- 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「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）】

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成分		1バイアル(10mL)中の分量
有効成分	イピリムマブ（遺伝子組換え）	50 mg
添加物	トロメタモール塩酸塩	31.5 mg
	塩化ナトリウム	58.4 mg
	D-マンニトール	100 mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.39 mg
	ポリソルベート 80	1.10 mg
その他 pH 調節剤を含有する。		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

2. 製剤の性状

外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。
pH	6.6～7.6
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1

【効能又は効果】

根治切除不能な悪性黒色腫

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 「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。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC^{注1)}リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
- 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。

注1) : International Metastatic RCC Database Consortium

【用法及び用量】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の場合：

通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1日1回3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

化学療法既治療の場合：

通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1日1回3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
• Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで
• Grade 3の皮膚障害	投与を延期する。内分

<ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性の内分泌障害 	泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・ 局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 ・ Grade 4の皮膚障害 	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0に準じる。

(2) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）への上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

(3) 本剤は、根治切除不能な悪性黒色腫の場合は90分、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合は30分かけて点滴静注すること。なお、本剤を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 重度の肝機能障害のある患者 [安全性は確立していない。]
- (2) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 [自己免疫疾患が増悪するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (2) 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用（下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「警告」、「重大な副作用」の項参照）
- (3) 肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)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い、患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (4) 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査を行

い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。（「重大な副作用」の項参照）

- (5) Infusion reactionが発現する可能性がある。Infusion reactionが認められた場合は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確認すること。（「重大な副作用」の項参照）

3. 副作用

副作用の概要

<単独投与での成績>

根治切除不能な悪性黒色腫

国内第2相試験（CA184396試験）において、本剤が単独投与された20例中12例（60%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹7例（35%）、発熱、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各3例（15%）、そう痒症、食欲減退、下痢各2例（10%）であった。

海外第3相試験（MDX010-20試験）において、本剤が単独投与された131例中105例（80%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢36例（27%）、そう痒症、疲労各32例（24%）、悪心31例（24%）、発疹25例（19%）、嘔吐16例（12%）、食欲減退15例（11%）であった。（承認時）

<ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績>

根治切除不能な悪性黒色腫

国内第2相試験（ONO-4538-17試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された30例中30例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹18例（60.0%）、下痢16例（53.3%）、発熱、高リパーゼ血症各12例（40.0%）、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各11例（36.7%）、そう痒症10例（33.3%）、食欲減退8例（26.7%）、甲状腺機能低下症、倦怠感、肝機能異常各7例（23.3%）、嘔吐6例（20.0%）、低ナトリウム血症、高アマラーゼ血症、 γ -GTP上昇、便秘、疲労、関節痛、頭痛各5例（16.7%）、ALP上昇、斑状丘疹状皮疹、悪心各4例（13.3%）、口内炎3例（10.0%）であった。

海外第3相試験（CA209067試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された313例中300例（95.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢142例（45.4%）、疲労118例（37.7%）、そう痒症112例（35.8%）、発疹91例（29.1%）、悪心88例（28.1%）、発熱、食欲減退各60例（19.2%）、ALT（GPT）上昇59例（18.8%）、AST（GOT）上昇、甲状腺機能低下症各51例（16.3%）、嘔吐50例（16.0%）、高リパーゼ血症45例（14.4%）、関節痛42例（13.4%）、大腸炎41例（13.1%）、斑状丘疹状皮疹38例（12.1%）、呼吸困難36例（11.5%）、頭痛、甲状腺機能亢進症各34例（10.9%）であった。（根治切除不能な悪性黒色腫用法追加時）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第3相試験（CA209214試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された547例（日本人38例を含む）中509例（93.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労202例（36.9%）、そう痒症154例（28.2%）、下痢145例（26.5%）、発疹118例（21.6%）、悪心109例（19.9%）、リパーゼ増加90例（16.5%）、甲状腺機能低下症85例（15.5%）、発熱79例（14.4%）、関節痛76例（13.9%）、食欲減退75例

(13.7%)、無力症 72 例 (13.2%)、アミラーゼ増加 71 例 (13.0%)、ALT (GPT) 増加 60 例 (11.0%)、嘔吐及び甲状腺機能亢進症 59 例 (10.8%) 及び AST (GOT) 増加 58 例 (10.6%) であった。(腎細胞癌効能効果追加時)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度については、本剤単独投与は国内第 2 相試験 (CA184396 試験) 及び海外第 3 相試験 (MDX010-20 試験) の本剤群の結果を合わせて算出、ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用投与は国内第 2 相試験 (ONO-4538-17 試験)、及び海外第 3 相試験 (CA209067 試験) 及び国際共同第 3 相試験 (CA209214 試験) の本剤とニボルマブ (遺伝子組換え) 併用群の結果を合わせて算出した。なお、「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用投与時の順に記載した。(※: 単独投与における海外第 3 相試験 (MDX010-20 試験) の本剤+gp100 併用群での発現頻度)
上記試験以外で認めら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) **大腸炎、消化管穿孔**: 大腸炎 (7%、7.1%)、消化管穿孔 (1%*、0.2%) があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) **重度の下痢**: 重度の下痢 (4%、6.0%) 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、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 3) **肝不全、肝機能障害**: 肝不全 (1%未満、頻度不明)、ALT (GPT) 上昇 (3%、14.6%)、AST (GOT) 上昇 (3%、13.5%) 等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、肝機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、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) **重度の皮膚障害**: 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (1%未満*、頻度不明)、薬剤性過敏症候群 (いずれも頻度不明) 等の重度の皮膚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、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) **下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全**: 下垂体炎 (1%、5.5%)、下垂体機能低下症 (2%、0.8%)、甲状腺機能低下症 (1%、16.1%) 及び副腎機能不全 (1%、4.8%) があらわれることがあるので、甲状腺機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。
- 6) **末梢神経障害**: ギラン・バレー症候群 (1%未満*、0.1%) 等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 7) **腎障害**: 腎不全 (1%、1.8%) 等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) **間質性肺疾患**: 急性呼吸窮迫症候群 (1%未満*、頻度不明)、肺臓炎 (1%未満*、6.1%)、間質性肺疾患 (頻度不明、0.7%) 等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) **筋炎**: 筋炎 (頻度不明、0.6%) があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、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) **Infusion reaction**: Infusion reaction (1%、2.6%) 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、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
単独投与

種類 頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症、発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破碎性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、脾炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP 上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿細管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎

筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頸部痛	関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛
全身・投与部位	疲労、発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、体重減少、インフルエンザ様疾患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス
眼		霧視、ブドウ膜炎	眼痛、硝子体出血、視力低下、虹彩炎、結膜炎、眼の異物感、フォークト・小柳・原田症候群
神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクローヌス、重症筋無力症様症状、髄膜炎
精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
心・血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染、気道感染
生殖器			無月経

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与

種類 頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹、 <u>皮膚乾燥</u>	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そ	

		う痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、 <u>尋常性白斑</u>	
消化器	腹痛、便秘、下痢、口内乾燥、悪心、嘔吐	腹部不快感、上腹部痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、脾炎、胃炎、 <u>腹部膨満、嚥下障害</u>	十二指腸炎
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、 <u>血中甲状腺刺激ホルモン増加</u>	
肝臓		自己免疫性肝炎、肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、 <u>γ-GTP上昇</u>	
腎臓	<u>血中クレアチニン上昇</u>	尿細管間質性腎炎	
呼吸器	咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛、胸水、 <u>発声障害</u>	
筋骨格系	関節痛、筋肉痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、 <u>関節炎、背部痛、横紋筋融解症</u>	シェーグレン症候群、 <u>ミオパチー</u>
全身・投与部位	無力症、疲労、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、末梢性浮腫、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、 <u>体重減少</u>	
代謝	食欲減退、高アマラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、 <u>高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス</u>	
眼		眼乾燥、ぶどう膜炎、霧視、視力障害	
神経系	頭痛、味覚異常	感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、 <u>脳炎、浮動性めまい、回転性めまい</u>	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安、うつ病、不眠症、 <u>錯乱状態</u>	
心・血管系		頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、 <u>動悸、心筋炎</u>	心房細動

血液	貧血	好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症	
感染症		結膜炎、肺炎、上気道感染、気管支炎	
その他		過敏症、LDH 上昇、CRP 上昇、サルコイドーシス	

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を確認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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験(サル)で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。]

(2) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。[動物実験(サル)における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効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) 本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。
- 2) 本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1~4 mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。
- 3) 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) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
- 2) 本剤は、0.2~1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 3) 本剤は、独立したラインにより投与すること。

8. その他の注意

- (1) 海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2) 本剤とダカルバジン併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブ併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与<外国人における成績>²⁾

根治切除不能な悪性黒色腫患者12例に本剤3 mg/kgを投与したときの血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。

表1: 単回投与時の薬物動態パラメータ

Cmax (µg/mL)*	84.5 (38%)
AUC(0-21d) (µg·h/mL)*	12383 (32%)
Tmax (h)**	1.75 (1.5, 4.0)
T-HALF (day)***	17.3 (11.0)
CL (mL/h)***	13.8 (8.1)
Vss (L)***	5.88 (1.61)

*: 幾何平均値(変動係数)、**: 中央値(最小値, 最大値)、***: 平均値(標準偏差)

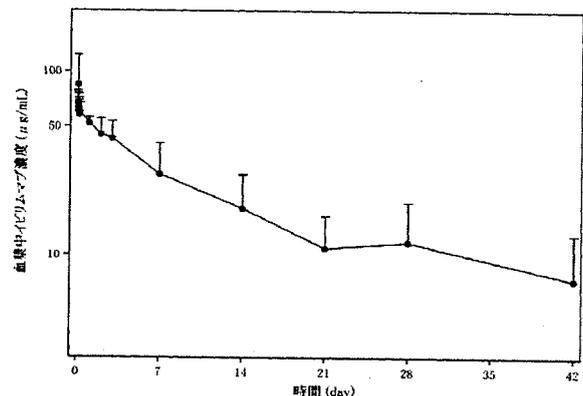


図1: 単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移(平均値+標準偏差)

(2) 反復投与<日本人における成績>³⁾

日本人根治切除不能な悪性黒色腫患者20例に本剤3 mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注したときの血清中濃度を以下に示す。

表2: 反復投与時の血清中イピリムマブのピーク濃度及びトラフ濃度

サイクル(測定日)	ピーク濃度 (µg/mL)*	トラフ濃度 (µg/mL)*
1(1日目)	59.0 (36%) [20]	—
3(43日目)	79.0 (27%) [16]	16.4 (25%) [14]
4(64日目)	—	17.5 (31%) [14]

*: 幾何平均値(変動係数) [例数]

【臨床成績】

<根治切除不能な悪性黒色腫>

1. 国内第2相試験 (CA184396 試験)³⁾

根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 20 例（前治療歴を有する患者 16 例、前治療歴のない患者 4 例）を対象として、本剤 3mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注した。有効性評価項目であった奏効率（修正 WHO 規準に基づく主治医判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)）は 10.0% (95% 信頼区間：1.2, 31.7%) であった。

2. 海外第3相試験 (ランダム化二重盲検比較試験) (MDX010-20 試験)⁴⁾

前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者¹⁾676 例を対象として、本剤 3mg/kg と gp100²⁾、本剤 3mg/kg 又は gp100 を 3 週間間隔で 4 回投与した（本剤は点滴静注、gp100 は皮下注射）。主要評価項目とされた全生存期間の結果は以下のとおりであった。

- ¹⁾ : HLA-A2*0201 陽性患者のみが対象
- ²⁾ : 悪性黒色腫由来の抗原ペプチド、未承認

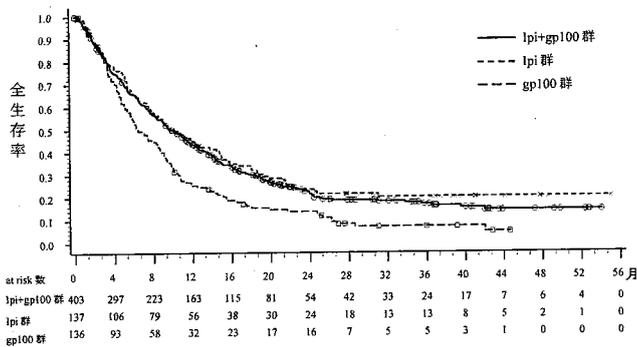


図 2 : 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (MDX010-20 試験)

表 3 : 既治療患者に対する効果 (MDX010-20 試験)

	本剤+gp100 併用群 (n=403)	本剤群 (n=137)	gp100 群 (n=136)
死亡イベント数	306	100	119
生存期間中央値[月] (95%信頼区間)	10.0 (8.5, 11.5)	10.1 (8.0, 13.8)	6.4 (5.5, 8.7)
gp100 群に対するハザード比 (95%信頼区間)	0.68 (0.55, 0.85)	0.66 (0.51, 0.87)	-
gp100 群に対する p 値 (両側有意水準)	0.0004 (0.05)	0.0026	-
本剤群に対するハザード比 (95%信頼区間)	1.04 (0.83, 1.30)	-	-
本剤群に対する p 値	0.7575	-	-

3. 国内第2相試験 (ONO-4538-17 試験)⁵⁾

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 30 例を対象として、本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）を併用投与した³⁾。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 33.3% (95% 信頼区間：17.3, 52.8%) であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8% であった。

表 4 : 有効性成績 (ONO-4538-17 試験)

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (3.3)
部分奏効 (PR)	9 (30.0)
安定 (SD)	12 (40.0)
進行 (PD)	7 (23.3)
評価不能	1 (3.3)

4. 海外第3相試験 (CA209067 試験)⁶⁾

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（本剤及びニボルマブ（遺伝子組換え）併用 (N+I併用)³⁾群314例、ニボルマブ（遺伝子組換え）単独 (N単独) 群316例、本剤単独群315例）を対象に、本剤単独群を対照としてN+I併用群とN単独群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE⁶⁾ [NE, NE] ヶ月、本剤単独群で19.98 [17.08, 24.61] ヶ月であり、N+I併用群は本剤単独群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.55 [98% 信頼区間：0.42, 0.72]、p<0.0001 [層別log-rank検定]、2016年8月1日データカットオフ）。

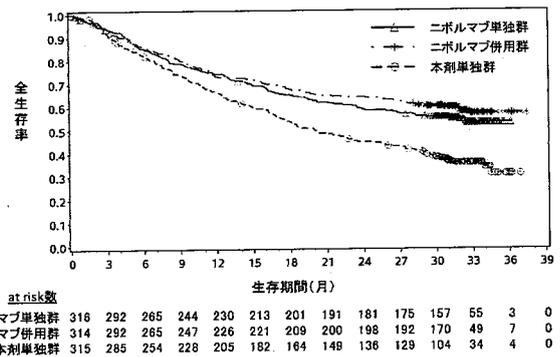


図 3 : 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (CA209067 試験)

また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別（1%未満及び1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。

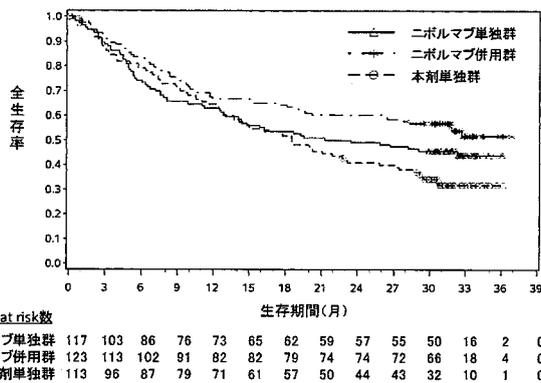


図4：PD-L1発現率1%未満の全生存期間のKaplan-Meier曲線 (CA209067試験)

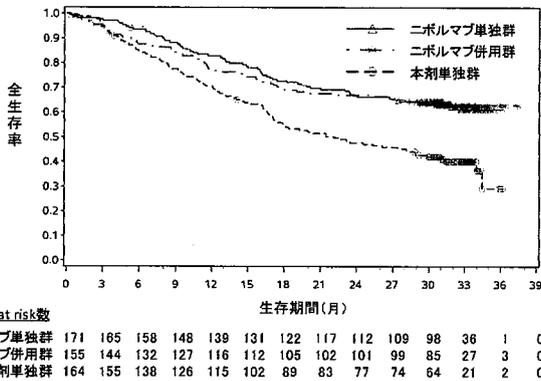


図5：PD-L1発現率1%以上の全生存期間のKaplan-Meier曲線 (CA209067試験)

表5：PD-L1発現率別の全生存期間 (CA209067試験)

PD-L1発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月) ^{*3}	ハザード比 [95%信頼区間]
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45, NE]	0.59 [0.42, 0.83]
	本剤単独群	113	18.56 [13.67, 23.20]	
≥1%	N+I併用群	155	NE [NE, NE]	0.54 [0.39, 0.74]
	本剤単独群	164	22.11 [17.08, 29.67]	
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45, NE]	0.74 [0.52, 1.06]
	N単独群	117	23.46 [13.01, NE]	
≥1%	N+I併用群	155	NE [NE, NE]	1.03 [0.72, 1.48]
	N単独群	171	NE [NE, NE]	

^{*3}: 本剤 1回 3mg/kg 及びニボルマブ (遺伝子組換え) 1回 1mg/kg を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、ニボルマブ (遺伝子組換え) 1回 3mg/kg を2週間間隔で点滴静注した。併用投与時には、ニボルマブ (遺伝子組換え) を最初に投与し、本剤はニボルマブ (遺伝子組換え) の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞
国際共同第3相試験 (CA209214試験)^{*)}

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1096例 (日本人患者 72例を含む。ニボルマブ (遺伝子組換え) 併

用 (N+I併用)^{*4}群 550例、スニチニブ群 546例) を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC^{*5}リスク分類 Intermediate及びPoorリスク患者 (N+I併用群 425例、スニチニブ群 422例) の全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+I併用群でNE^{*6} [28.16, NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95 [22.08, NE^{*6}]ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.63 [99.8%信頼区間: 0.44, 0.89]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank検定]、2017年8月7日データカットオフ)。

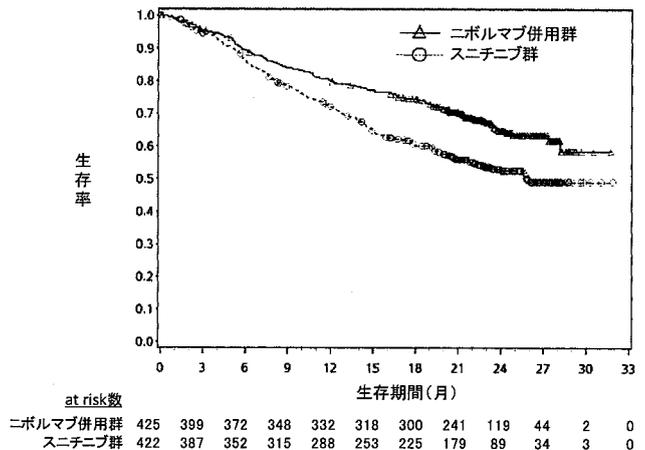


図6：Intermediate及びPoorリスク患者の全生存期間のKaplan-Meier曲線 (CA209214試験)

^{*4}: 本剤 1回 1mg/kg とニボルマブ (遺伝子組換え) 1回 3mg/kg を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、ニボルマブ (遺伝子組換え) 1回 3mg/kg を2週間間隔で点滴静注した。併用投与時には、ニボルマブ (遺伝子組換え) を最初に投与し、本剤はニボルマブ (遺伝子組換え) の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

^{*5}: International Metastatic RCC Database Consortium

^{*6}: NEは推定不能

【薬効薬理】

作用機序

イピリムマブは細胞傷害性Tリンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する抗体であり、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1 (CD80) 及びB7.2 (CD86) 分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制する。また、本薬は、制御性T細胞 (Treg) の機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イピリムマブ (遺伝子組換え)

Ipilimumab (Genetical Recombination)

本質：イピリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖

(γ 鎖) 2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約148,000) である。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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】

ヤーボイ点滴静注液50mg : 10 mL 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料: 拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
- 2) 社内資料: 海外第1相臨床試験 (MDX010-15)
- 3) 社内資料: 国内第2相臨床試験 (CA184396)
- 4) Hodi, F. S., et al. : N. Engl. J. Med. 363 (8) : 711 (2010)
- 5) 社内資料: 国内第2相臨床試験 (ONO-4538-17)
- 6) 社内資料: 海外第3相臨床試験 (CA209067)
- 7) Motzer R.J. et al. : N.Engl.J.Med., 378 : 1277, 2018 (CA209214)

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。

ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社 メディカル情報部
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 0120-080-340 (オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

® : 登録商標

製造販売元

ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社 東京
都新宿区西新宿6-5-1

プロモーション提携

小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

医薬品トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「第一三共」及び同点滴静注用 150 mg「第一三共」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

1. 概要

医薬品トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「第一三共」及び同点滴静注用 150 mg「第一三共」は、ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150 を先行バイオ医薬品として承認申請されたバイオ後続品である。医薬品医療機器総合機構における審査の結果、承認して差し支えないとされるとともに、製品による感染症の発生リスクから生物由来製品に該当し、毒薬及び劇薬に指定されていない先行バイオ医薬品と同等／同質であることから原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬には該当しないと判断され、平成 30 年 8 月 3 日の医薬品第二部会の審議において、本品目の生物由来製品の指定が可とされた。

2. 承認申請された医薬品

- 【販売名】 トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「第一三共」
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150 mg「第一三共」
- 【一般名】 トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 2〕
- 【申請者名】 第一三共株式会社
- 【剤形・含量】 トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 2〕を、1 バイアル中に 65 mg 含有する注射剤¹⁾又は 1 バイアル中に 156 mg 含有する注射剤²⁾

¹⁾ 日本薬局方注射用水 3.0 mL で溶解し注射液を用時調製した際に、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 2〕 60 mg を含む注射液を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

²⁾ 日本薬局方注射用水 7.2 mL で溶解し注射液を用時調製した際に、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 2〕 150 mg を含む注射液を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

- 【効能・効果】 HER2 過剰発現が確認された乳癌
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

3. 指定の内容

医薬品トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「第一三共」及び同点滴静注用 150 mg「第一三共」について、生物由来製品に指定する。

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

1. 概要

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」は、ハーセプチン注射用 60 及び同注射用 150 を先行バイオ医薬品として承認申請されたバイオ後続品である。医薬品医療機器総合機構における審査の結果、承認して差し支えないとされるとともに、製品による感染症の発生リスクから生物由来製品に該当し、毒薬及び劇薬に指定されていない先行バイオ医薬品と同等／同質であることから原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬には該当しないと判断され、平成 30 年 8 月 29 日の医薬品第二部会の審議において、本品目の生物由来製品の指定が可とされた。

2. 承認申請された医薬品

- 【販売名】 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」
- 【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】
- 【申請者名】 ファイザー株式会社
- 【剤形・含量】 トラスツズマブ（遺伝子組換え）【トラスツズマブ後続 3】を、1 バイアル中に 64.5 mg 含有する注射剤¹⁾ 又は 1 バイアル中に 156.6 mg 含有する注射剤²⁾

¹⁾ 日本薬局方注射用水 3.0 mL で溶解し注射液を用時調製した際に、トラスツズマブ（遺伝子組換え）【トラスツズマブ後続 3】 60 mg を含む注射液を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

²⁾ 日本薬局方注射用水 7.2 mL で溶解し注射液を用時調製した際に、トラスツズマブ（遺伝子組換え）【トラスツズマブ後続 3】 150 mg を含む注射液を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

- 【効能・効果】 HER2 過剰発現が確認された乳癌
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

3. 指定の内容

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」について、生物由来製品に指定する。