

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

## 1. 開 会

## 2. 審議事項

- 議題1 医薬品ファムビル錠250 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.4 mL、同皮下注80 mgシリンジ0.8 mL、同皮下注40 mgペン0.4 mL及び同皮下注80 mgペン0.8 mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品アーリーダ錠60 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4 医薬品エタネルセプトBS皮下注10 mgシリンジ1.0 mL「TY」、同皮下注25 mgシリンジ0.5 mL「TY」、同皮下注50 mgシリンジ1.0 mL「TY」、同皮下注50 mgペン1.0 mL「TY」、同皮下注10 mgシリンジ1.0 mL「日医工」、同皮下注25 mgシリンジ0.5 mL「日医工」、同皮下注50 mgシリンジ1.0 mL「日医工」及び同皮下注50 mgペン1.0 mL「日医工」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5 医薬品ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題6 医薬品アバコパンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

## 3. 報告事項

- 議題1 医薬品ジカディアカプセル150 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品エタネルセプトBS皮下注10 mgシリンジ1.0 mL「TY」、同皮下注25 mgシリンジ0.5 mL「TY」、同皮下注50 mgシリンジ1.0 mL「TY」、同皮下注50 mgペン1.0 mL「TY」、同皮下注10 mgシリンジ1.0 mL「日医工」、同皮下注25 mgシリンジ0.5 mL「日医工」、同皮下注50 mgシリンジ1.0 mL「日医工」及び同皮下注50 mgペン1.0 mL「日医工」の製造販売承認について

議題3 医薬品テモダールカプセル20 mg、同カプセル100 mg、同点滴静注用100 mg、テモゾロミド錠20 mg「NK」及び同錠100 mg「NK」の製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医療用医薬品の承認条件について  
(リフキシマ錠200 mg)

議題5 優先審査指定品目の審査結果について

議題6 医療用医薬品の再審査結果について  
(タコシール組織接着用シート)  
(フルダラ静注用50 mg)  
(メロペン点滴用バイアル0.25 g、同点滴用バイアル0.5 g及び同点滴用キット0.5 g)  
(ラスリテック点滴静注用1.5 mg及び同点滴静注用7.5mg)  
(ミリプラ動注用70 mg)  
(ムコスタ点眼液UD2 %)

4. その他

5. 閉 会

平成31年1月30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<br>(会社名)                                                                                                                                                                                                                                       | 会社名                                   | 製造・輸入・製<br>入・製販別                              | 承認・一<br>変別                             | 成分名                                         | 効能・効果等                                                                                     | 備考                                                        | 再審査<br>期間                        | 毒・劇薬                                 |
|-----|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1   | 審議    | ファムビル錠250mg                                                                                                                                                                                                                                        | 旭化成ファーマ<br>㈱                          | 製 販                                           | 一 変                                    | ファムシクロ<br>ビル                                | 単純疱疹を効能・効果とする新<br>用量医薬品                                                                    | -                                                         | 4年                               | 原体: 非該当<br>製剤: 非該当                   |
| 2   | 審議    | ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.4 mL<br>同 皮下注80 mgシリンジ0.8 mL<br>同 皮下注40 mgペン0.4 mL<br>同 皮下注80 mgペン0.8 mL                                                                                                                                                         | アヅヴィ(合)                               | 製 販<br>製 販<br>製 販                             | 一 変<br>一 変<br>一 変<br>一 変               | アダリムマブ<br>(遺伝子組換<br>え)                      | 化膿性汗腺炎の効能・効果を<br>追加とする新効能・新用量医<br>薬品                                                       | 希少疾病<br>用医薬品                                              | 10年                              | 原体: 劇薬<br>(指定済み)<br>製剤: 劇薬<br>(指定済み) |
| 3   | 審議    | アーリーダ錠60mg                                                                                                                                                                                                                                         | ヤンセンファ<br>ーマ㈱                         | 製 販                                           | 承 認                                    | アパルタミド                                      | 遠隔転移を有しない去勢抵抗<br>性前立腺癌を効能・効果とする<br>新有効成分含有医薬品                                              | -                                                         | 8年                               | 原体: 劇薬<br>(指定予定)<br>製剤: 劇薬<br>(指定予定) |
| 1   | 報告    | ジカディアカプセル150mg                                                                                                                                                                                                                                     | ノバルティス<br>ファーマ㈱                       | 製 販                                           | 一 変                                    | セリチニブ                                       | ALK融合遺伝子陽性の切除<br>不能な進行・再発の非小細胞<br>肺癌を効能・効果とする新用<br>量医薬品                                    | -                                                         | 残余<br>(平成<br>38年3<br>月27日<br>まで) | 原体: 劇薬<br>(指定済み)<br>製剤: 劇薬<br>(指定済み) |
| 2   | 報告    | ①エタネルセプトBS皮下注10 mgシリンジ1.0<br>mL「TY」<br>②同皮下注25 mgシリンジ0.5 mL「TY」<br>③同皮下注50 mgシリンジ1.0 mL「TY」<br>④同皮下注50 mgペン1.0 mL「TY」<br>⑤エタネルセプトBS皮下注10 mgシリンジ1.0<br>mL「日医工」<br>⑥同皮下注25 mgシリンジ0.5 mL「日医工」<br>⑦同皮下注50 mgシリンジ1.0 mL「日医工」<br>⑧同皮下注50 mgペン1.0 mL「日医工」 | ①②③④YLバ<br>イオロジクス㈱<br>⑤⑥⑦⑧共和<br>薬品工業㈱ | 製 販<br>製 販<br>製 販<br>製 販<br>製 販<br>製 販<br>製 販 | 承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認 | エタネルセプ<br>ト(遺伝子組<br>換え)[エタネ<br>ルセプト後続<br>2] | 既存治療で効果不十分な関節<br>リウマチ(関節の構造的損傷の<br>防止を含む)及び多関節に活<br>動性を有する若年性特発性関<br>節炎を効能・効果とするバイオ<br>後続品 | -                                                         | -                                | 原体: 劇薬<br>(指定予定)<br>製剤: 劇薬<br>(指定予定) |
| 3   | 報告    | ①デモダールカプセル20mg<br>②同カプセル100mg<br>③同点滴静注用100mg<br>④デモンロミド錠20mg「NK」<br>⑤同錠100mg「NK」                                                                                                                                                                  | ①②③MSD㈱<br>④⑤日本化薬<br>㈱                | 製 販<br>製 販<br>製 販<br>製 販<br>製 販               | 一 変<br>一 変<br>一 変<br>一 変<br>一 変        | デモンロミド                                      | 再発又は難治性のユーイング<br>肉腫の効能・効果を追加とする<br>新効能・新用量医薬品                                              | 未承認<br>薬・適応<br>外薬検討<br>会議開発<br>要請品<br>目、事前<br>評価済公<br>知申請 | -                                | 原体: 毒薬<br>(指定済み)<br>製剤: 毒薬<br>(指定済み) |

| 申請者            | 販売名                                                                                                                                                                                                   | 新規／一部変更 |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 旭化成ファーマ<br>(株) | ファムビル錠 250 mg                                                                                                                                                                                         | 一部変更    |
| 一般名            | ファムシクロビル                                                                                                                                                                                              |         |
| 効能・効果          | 単純疱疹、帯状疱疹 (変更なし)                                                                                                                                                                                      |         |
| 用法・用量          | <p>単純疱疹</p> <p>通常、成人にはファムシクロビルとして1回 250 mg を1日3回経口投与する。<br/>また、再発性の単純疱疹の場合は、通常、成人にはファムシクロビルとして1回 1000 mg を2回経口投与することもできる。</p> <p>帯状疱疹</p> <p>通常、成人にはファムシクロビルとして1回 500 mg を1日3回経口投与する。<br/>(下線部追加)</p> |         |
| 申請区分           | 1- (6) 新用量医薬品                                                                                                                                                                                         |         |
| 再審査期間          | 4年                                                                                                                                                                                                    |         |
| 審査等経過          | ・承認申請 (平成30年2月27日)                                                                                                                                                                                    |         |
| 承認条件           | RMP                                                                                                                                                                                                   |         |
| その他            | なし                                                                                                                                                                                                    |         |

| 概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>単純疱疹は、初感染後に神経節に単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) 又は2型 (HSV-2) が潜伏し、発熱、紫外線、疲労、性交等による刺激や患者の細胞性免疫の低下により再活性化し、皮膚や粘膜の細胞内で増殖することで皮膚や粘膜病変を形成する疾患である。単純疱疹の臨床経過は、まず、そう痒、違和感又はヒリヒリ感等の初期症状が認められ、その後、紅斑、丘疹、水疱、潰瘍へと進行し、痂皮・上皮化して治癒に至る。ウイルスの再活性化により、これらの症状を繰り返す再発性の単純疱疹について、症状発現から治癒に至るまでの期間は、口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの各病型において、通常、1週間前後である。</li> <li>本邦では、単純疱疹に対する経口治療薬として、ファムシクロビル製剤、アシクロビル製剤及びバラシクロビル製剤が承認されているが、あらかじめ患者に処方しておき、初期症状発現時に患者判断で服用する用法・用量が明記されているものはない。</li> <li>患者数の目安としては、厚労省「平成26年患者調査」の疾病小分類別の総患者数として、「ヘルペスウイルス感染症」は2.3万人/日と報告されている。</li> </ul> <p>【開発の経緯・作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ファムシクロビルはプリン骨格を有する化合物であり、生体内でペンシクロビル (PCV) に代謝されて抗ウイルス活性を示す。PCVは、単純ヘルペスウイルス (HSV) 及び水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) に対して、増殖抑制作用を示す。</li> </ul> |

【類薬】

単純疱疹に対する経口治療薬

ゾビラックス錠 200（アシクロビル）、バルトレックス錠 500（バラシクロビル塩酸塩）

【海外の開発状況】

本剤は带状疱疹又は単純疱疹に対する治療薬として国内及び欧米を含む 47 の国又は地域で承認されており、このうち、単純疱疹に対する初期症状出現時に患者判断で本剤を服用する用法・用量については、欧米を含む 44 の国又は地域で承認されている。（2018 年 11 月時点）

| 申請者      | 販売名                                                                                                                                             | 新規／一部変更 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| アッヴィ合同会社 | ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL                                                      | 一部変更    |
| 一般名      | アダリムマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                  |         |
| 効能・効果    | 化膿性汗腺炎<br>(下線部追加、他の既承認効能・効果については記載を省略する。)                                                                                                       |         |
| 用法・用量    | 化膿性汗腺炎<br>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を毎週 1 回、皮下注射する。<br>(下線部追加、他の既承認効能・効果については記載を省略する。) |         |
| 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    | 10 年                                                                                                                                            |         |
| 審査等経過    | ・承認申請（平成 30 年 6 月 5 日）                                                                                                                          |         |
| 承認条件     | RMP                                                                                                                                             |         |
| その他      | 希少疾病用医薬品（指定番号：(29 薬) 第 403 号、平成 29 年 9 月 29 日付け薬生審査発 0929 第 1 号）。                                                                               |         |

## 概 要

## 【対象疾患】化膿性汗腺炎（HS）

- ・主に思春期以降に発症する慢性、炎症性、再発性、消耗性の毛包性疾患で、アポクリン汗腺の多い腋窩、乳房下部、鼠径部、肛門性器部及び臀部が病変の好発部位であり、臀部や腋窩を中心に膿瘍や排膿に伴う瘻孔を生じ、病変部位の強い疼痛や持続する排膿による異臭を伴う。さらに、病変部位の持続する炎症から皮膚が硬化することによる四肢の可動制限、臀部病変の悪化による起座困難等、患者の QOL の著しい低下をもたらす。
- ・欧米の HS 患者では女性優位（74%）で腋窩、乳房下部、鼠径部に多く病変を認めるのに対し（Clinical Presentation. Springer 2006: 11-24）、日本人では男性優位（69%）で臀部の病変が多いことから（J Dermatol 2015; 42: 747-9）、国内では臀部慢性膿皮症と呼称されることも多い（皮膚科学 第 9 版. 金芳堂; 2011. p788-9）。
- ・国内の HS の推定患者数について、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「平成 28 年度総括・分担研究報告書（橋本隆）」における全国疫学調査の結果から推定される HS 患者は約 6,700 人、別の疫学調査結果（J Dermatol 2015; 42: 747-9）から推定される HS 患者は約 2,200 人とされている。
- ・HS の治療について、欧州皮膚科学性病学会の治療ガイドラインでは軽症例（Hurley 重症度分類ステージ I）にはクリンダマイシンの局所投与や抗炎症作用をもつテトラサイクリン系（ドキシサイクリン、ミノサイクリン）の全身投与とともに、切開・排膿などの局所療法が、中等症以上の患者にはクリンダマイシン及びリファンピシン併用に加え、本薬の投与が一次治療として推奨されている。

・本邦では、HS の効能・効果を有する薬剤はなく、対症療法としての抗菌薬による薬物療法（内服又は外用）、重症例には外科的治療（切開による排膿又は病変部の植皮術）が施行されており、治療の選択肢は限定的である。

【開発の経緯・作用機序・特徴】

・本剤の有効成分であるアダリムマブ（遺伝子組換え）は、ヒト TNF $\alpha$  に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

・本邦では、HS の効能・効果を有する薬剤はない。

【海外の開発状況】

・欧州では 2015 年 7 月、米国では 2015 年 9 月に承認され、2018 年 11 月現在、89 の国及び地域で承認されている。

| 申請者       | 販売名                                                  | 新規／一部変更 |
|-----------|------------------------------------------------------|---------|
| ヤンセンファーマ㈱ | アーリーダ錠 60 mg                                         | 新規      |
| 一般名       | アパルタミド                                               |         |
| 効能・効果     | 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌                                   |         |
| 用法・用量     | 通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240 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     | ・承認申請（平成30年3月28日）                                    |         |
| 承認条件      | RMP、市販直後調査                                           |         |
| その他       | なし                                                   |         |

| 概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |         |     |     |                    |         |                   |        |       |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|-----|--------------------|---------|-------------------|--------|-------|-------|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>前立腺特異抗原（以下、「PSA」）倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（以下、「CRPC」）患者（PSA倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しないCRPC患者に対して、推奨されている標準的な治療はない）</li> <li>本邦における2014年の前立腺癌の総患者数は約211,000人であった（厚生労働省 平成26年患者調査）。初診時では、前立腺癌患者の約9割が遠隔転移を有しない局所進行性又は限局性前立腺癌患者とされており（Jpn J Clin Oncol 2014; 44: 969-81）、このうち約4割に初期治療としてホルモン療法が施行されている（Int J Urol. 2015; 68: 32-9）。当該前立腺癌患者は、概ね12～33カ月程度で再度疾患が進行し、ホルモン療法に抵抗性となりCRPCに至る。</li> </ul> |         |     |     |                    |         |                   |        |       |       |
| <p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>アパルタミド（以下、「本薬」）は、アンドロゲン受容体（以下、「AR」）を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物である。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |     |     |                    |         |                   |        |       |       |
| <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、アンドロゲンのARのリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、転写因子であるARの核内移行を阻害し、ARのDNA上の転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害することにより、ARを介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍増殖を抑制すると考えられる。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                  |         |     |     |                    |         |                   |        |       |       |
| <p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ARを介したシグナル伝達を阻害する薬剤（本薬と効能・効果の一部が異なる）</li> </ul> <table border="1"> <tr> <th>製剤名</th><th>一般名</th></tr> <tr> <td>イクスタンジ錠、イクスタンジカプセル</td><td>エンザルタミド</td></tr> <tr> <td>カソデックス錠、カソデックスOD錠</td><td>ピカルタミド</td></tr> <tr> <td>オダイン錠</td><td>フルタミド</td></tr> </table>                                                                                                                       |         | 製剤名 | 一般名 | イクスタンジ錠、イクスタンジカプセル | エンザルタミド | カソデックス錠、カソデックスOD錠 | ピカルタミド | オダイン錠 | フルタミド |
| 製剤名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 一般名     |     |     |                    |         |                   |        |       |       |
| イクスタンジ錠、イクスタンジカプセル                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | エンザルタミド |     |     |                    |         |                   |        |       |       |
| カソデックス錠、カソデックスOD錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ピカルタミド  |     |     |                    |         |                   |        |       |       |
| オダイン錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | フルタミド   |     |     |                    |         |                   |        |       |       |

【海外の開発状況】

- 米国では2018年2月に承認され、2018年10月時点において、本薬はCRPCに関する効能・効果にて、5カ国で承認されている。

| 申請者           | 販売名                                                                                            | 新規／一部変更 |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ノバルティスファーマ（株） | ジカディアカプセル 150 mg                                                                               | 一部変更    |
| 一般名           | セリチニブ                                                                                          |         |
| 効能・効果         | 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、成人にはセリチニブとして 450/50 mg を 1 日 1 回、 <u>食後空腹時に経口投与</u> する。なお、患者の状態により適宜減量する。<br>(下線部追加、取消線部削除) |         |
| 申請区分          | 1- (6) 新用量医薬品                                                                                  |         |
| 再審査期間         | 残余期間（平成 38 年 3 月 27 日まで）                                                                       |         |
| 審査等経過         | ・承認申請（平成 30 年 3 月 29 日）                                                                        |         |
| 承認条件          | RMP、全例調査、使用条件の設定                                                                               |         |
| その他           | なし                                                                                             |         |

| 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」）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」）。</li> <li>本邦における、肺癌の年間罹患数は約 11 万人であり、80%以上が NSCLC である。NSCLC 患者のうち、2～5%に ALK 融合遺伝子の発現が報告されている（日本肺癌学会バイオマーカー委員 2011）ことから、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者数は、2,000～5,000 人と推測される。</li> </ul> |           |                          |  |     |     |          |        |           |           |        |        |
| <p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>セリチニブ（以下、「本薬」）は、ALK に対するチロシンキナーゼ阻害剤（以下、「ALK-TKI」）である。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                    |           |                          |  |     |     |          |        |           |           |        |        |
| <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、ALK のリン酸化を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                            |           |                          |  |     |     |          |        |           |           |        |        |
| <p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <table border="1"> <tr> <th colspan="2">ALK-TKI（本薬と効能・効果の一部が異なる）</th></tr> <tr> <th>製剤名</th><th>一般名</th></tr> <tr> <td>ザーコリカプセル</td><td>クリゾチニブ</td></tr> <tr> <td>アレセンサカプセル</td><td>アレクチニブ塩酸塩</td></tr> <tr> <td>ローブレナ錠</td><td>ロルラチニブ</td></tr> </table>                                           |           | 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 | ローブレナ錠 | ロルラチニブ |
| 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 |                          |  |     |     |          |        |           |           |        |        |
| ローブレナ錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ロルラチニブ    |                          |  |     |     |          |        |           |           |        |        |
| <p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>米国及び EU では、それぞれ 2017 年 12 月及び 2018 年 4 月に承認された。</li> <li>2018 年 10 月時点において、NSCLC に対して本薬 450 mg を食後に投与する用法・用量は 51 の国又は地域で承認されている。</li> </ul>                                                                                                                       |           |                          |  |     |     |          |        |           |           |        |        |

| 申請者                       | 販売名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 新規／一部変更 |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| YL バイオロジクス (株)、共和薬品工業 (株) | ① エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」／「日医工」<br>② 同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」／「日医工」<br>③ 同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」／「日医工」<br>④ 同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「TY」／「日医工」                                                                                                                                                                                                                                                            | 新規      |
| 一般名                       | エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |
| 効能・効果                     | ①②<br>既存治療で効果不十分な下記疾患<br>関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)<br>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎<br>③④<br>既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |
| 用法・用量                     | ①②<br><関節リウマチ><br>本剤を、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2] として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。<br><多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎><br>本剤を、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2] として 0.2～0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。(小児の 1 回投与量は成人の標準用量 (1 回 25 mg) を上限とすること)<br>③④<br><関節リウマチ><br>本剤を、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2] として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。 |         |
| 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 30 年 3 月 30 日)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |         |
| 承認条件                      | RMP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |
| その他                       | なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |

## 概 要

### 【対象疾患】

- ・ 関節リウマチ（70～100 万人、うち生物製剤使用患者 9.5 万人）
- ・ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（2,800 人）（平成 23 年 8 月、厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会報告書等）

### 【開発の経緯・作用機序・特徴】

- ・ 本剤は、ヒト IgG1 の Fc 領域にヒト腫瘍壊死因子（TNF）II 型受容体の細胞外ドメイン 2 分子を結合させた融合タンパク質である。TNFα 及び LTα と結合し、それらの作用を阻害することにより薬理作用を発揮すると考えられている。

### 【類薬】〔製剤名（一般名）〕

#### 先行バイオ医薬品

- ・ エンブレル皮下注用 10 mg、同皮下注用 25 mg、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL、同皮下注 25 mg ペン 0.5 mL 及び同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL エンブレル（エタネルセプト（遺伝子組換え））

#### エンブレルのバイオ後続品

- ・ エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、同皮下注用 25 mg 「MA」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」（エタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続 1〕）

### 【海外の開発状況】

- ・ 2018 年 12 月現在、承認された国又は地域はない。

| 申請者                    | 販売名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 新規／一部変更 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ①②MSD (株)<br>③日本化薬 (株) | ①テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg<br>②テモダール点滴静注用 100 mg<br>③テモゾロミド錠 20 mg 「NK」、同錠 100 mg 「NK」                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 一部変更    |
| 一般名                    | テモゾロミド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |
| 効能・効果                  | <p>悪性神経膠腫</p> <p>再発又は難治性のユーイング肉腫</p> <p>(下線部追加)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |
| 用法・用量                  | <p>①③</p> <p>1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回 75 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する。</p> <p>その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回 150 mg/m<sup>2</sup> を1日1回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を1クールとし、次クールでは1回 200 mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。</p> <p>2. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして1回 150 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を1クールとし、次クールで1回 200 mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。</p> <p>3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回 100 mg/m<sup>2</sup> を1日1回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>②</p> <p>下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。</p> <p>1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 75 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回 42 日間投与し、4 週間休薬する。</p> <p>その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 150 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を1クールとし、次クールでは1回 200 mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。</p> <p>2. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして 150 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を1クールとし、次クールで1回 200 mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。</p> <p>3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回 100 mg/m<sup>2</sup> を1日1回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。</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 | なし                                           |
| 審査等経過 | ・ 承認申請（平成30年9月3日）                            |
| 承認条件  | なし                                           |
| その他   | ・ 事前評価済公知申請（平成30年8月3日に開催された医薬品第二部会において事前評価済） |

| 概 要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----|-----|----------|------------|----------|-----------|----------|---------|-------|-------|-----------|---------|
| <b>【対象疾患】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性のユーイング肉腫患者。</li> <li>日本小児血液・がん学会の疾患登録報告より、本邦におけるユーイング肉腫患者数は年間約35例と推定される。日本ユーイング肉腫研究グループの報告より、本邦における再発率は約30%と推定される。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                           |            |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |
| <b>【開発の経緯】</b> <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、テモゾロミド（以下、「本薬」）とイリノテカンとの併用（以下、「本薬/イリノテカン」）投与の再発又は難治性のユーイング肉腫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：テモゾロミド（再発・難治性ユーイング肉腫）」（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8月3日に開催された医薬品第二部会において、本薬/イリノテカン投与の再発又は難治性のユーイング肉腫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を行うことは可能と判断され、本申請に至った。</li> </ul> |            |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |
| <b>【作用機序・特徴】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、DNA をメチル化することにより DNA 損傷を引き起こし、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導することにより、細胞増殖抑制作用を示すと考えられている。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |
| <b>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ユーイング肉腫を効能・効果とする主な薬剤（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤名</th><th>一般名</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドリアシン注用</td><td>ドキソルビシン塩酸塩</td></tr> <tr> <td>コスメゲン静注用</td><td>アクチノマイシンD</td></tr> <tr> <td>注射用イホマイド</td><td>イホスファミド</td></tr> <tr> <td>ベブシド注</td><td>エトポシド</td></tr> <tr> <td>パラプラチン注射液</td><td>カルボプラチン</td></tr> </tbody> </table>   |            | 製剤名 | 一般名 | アドリアシン注用 | ドキソルビシン塩酸塩 | コスメゲン静注用 | アクチノマイシンD | 注射用イホマイド | イホスファミド | ベブシド注 | エトポシド | パラプラチン注射液 | カルボプラチン |
| 製剤名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 一般名        |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |
| アドリアシン注用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ドキソルビシン塩酸塩 |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |
| コスメゲン静注用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | アクチノマイシンD  |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |
| 注射用イホマイド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | イホスファミド    |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |
| ベブシド注                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | エトポシド      |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |
| パラプラチン注射液                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | カルボプラチン    |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |
| <b>【海外の開発状況】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>平成30年5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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |     |     |          |            |          |           |          |         |       |       |           |         |

## 希少疾病用医薬品の概要

|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 名 称                                                                                                                                                                 | ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 申 請 者                                                                                                                                                               | 武田薬品工業株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 予定される効能・効果                                                                                                                                                          | CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 疾 病 の 概 要                                                                                                                                                           | 末梢性 T 細胞リンパ腫（以下、「PTCL」）は、非ホジキンリンパ腫のうち、成熟 T 細胞又は NK 細胞を起源とする悪性腫瘍に含まれる疾患群である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。</li> <li>医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>開発の可能性が高いこと。</li> </ol> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 対 象 患 者 数                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>平成 26 年人口動態統計・患者調査では、本邦における非ホジキンリンパ腫の総患者数は約 62,000 人と報告されている。このうち、PTCL の割合は約 27%と報告され、PTCL の約 58%が CD30 陽性と推定されることから、本邦における CD30 陽性の PTCL 患者数は、約 9,700 人（<math>62,000 \times 0.27 \times 0.58</math>）と推計される。</li> </ul> <p>以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>                                                                                                         |
| 医 療 上 の 必 要 性                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療の PTCL に対して、一次治療ではシクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用（以下、「CHOP」）投与を中心とした治療が行われているが、当該治療を含めて、延命効果等を示す十分な治療成績は得られていない。</li> <li>再発又は難治性の PTCL に対する化学療法として、フォロデシン塩酸塩、プラトトレキサート又はロミデプシンの単独投与、また、CCR4 陽性例に対するモガムリズマブ（遺伝子組換え）の単独投与等が実施されているが、いずれの治療においても延命効果を明確に示す治療成績は得られておらず、PTCL に対する新たな治療薬の開発が望まれている。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> |
| 開 発 の 可 能 性                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>国際共同第Ⅲ相試験が実施された。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## 希少疾病用医薬品の概要

|                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 名 称                                                                                                                                                                          | アバコパン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 申 請 者                                                                                                                                                                        | キッセイ薬品工業株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 予定される効能・効果                                                                                                                                                                   | 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 疾 病 の 概 要                                                                                                                                                                    | <p>顕微鏡的多発血管炎（MPA）と多発血管炎性肉芽腫症（GPA）はいずれも抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の一種であり、原発性血管炎のうち、特に中小型血管が障害され、また血中に ANCA が検出されることを特徴とする難治性疾患である。</p> <p>MPA は病理学的に血管壁に免疫複合体の沈着を認めず、肉芽腫を伴わない壊死性小型血管炎と定義され、発熱、易疲労感等の全身症状と共に腎障害を主とする様々な臓器病変を合併する。GPA は病理学的に上気道及び肺における壊死性肉芽腫性病変、腎臓での壊死性糸球体腎炎、全身の中小動脈の壊死性血管炎を特徴とし、上気道での炎症を初発として、下気道に炎症を起こし、さらに腎障害等をきたす</p>                                                                       |
| <p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 対 象 患 者 数                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MPA 及び GPA はいずれも指定難病である。平成 29 年度における特定医療費受給者証の交付件数は、MPA が 8,669 名、GPA が 2,554 名である以上より、指定難病の要件を満たす。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                               |
| 医 療 上 の 必 要 性                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MPA 及び GPA に対する治療は寛解導入療法と寛解維持療法に分かれ、共にグルココルチコイド（GC）と免疫抑制剤との併用が推奨されている。しかしながら、GC の副作用として感染症、血栓塞栓症、骨粗鬆症、白内障・緑内障、耐糖能異常等が知られており、予後不良かつ重篤な MPA 及び GPA に対する高用量 GC の長期使用に伴って、臨床的に問題となる副作用が高頻度に認められることが課題とされている。本剤は、C5a の作用を阻害することで、好中球の過剰な活性化による血管内皮障害を抑制する新たな作用メカニズムの MPA 及び GPA の治療薬として、GC 投与量の低減又は投与不要な治療薬となる可能性が期待される。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> |
| 開 発 の 可 能 性                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国際共同第Ⅲ相試験が実施中である。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

平成31年1月30日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

| 報告課題 | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|-----------------|-----------|---------|---------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4    | リフキシマ錠<br>200mg | あすか製薬株式会社 | リファキシミン | 肝性脳症における高アンモニア血症の改善 | 通常、成人にはリファキシミンとして1回400mgを1日3回食後に経口投与する。 | 日本人での投与経験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、本剤の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。 | 平成28年9月28日 | 機構は、提出された資料から、承認条件である使用成績調査が実施され、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることが確認されたことから、承認条件である、「日本人での投与経験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、本剤の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」は対応されたものと判断した。 |

平成31年1月30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  | タコシール組織接着用シート                                           | CSLベアリング株式会社 | ヒトフィブリノゲン、トロンビン画分 | 肝臓外科、肺外科、心臓血管外科、産婦人科及び泌尿器外科領域における手術時の組織の接着・閉鎖（ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液又は体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に限る。）                                                                             | 平成23年9月26日                                                         | 6年                                        | カテゴリ-1 | —  |
| 2  | フルダラ静注用50mg                                             | サノフィ株式会社     | フルダラピンリン酸エステル     | ① 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病<br>② 下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療<br>急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫<br>③ 再発又は難治性の下記疾患<br>低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫<br>（下線部：今回対象となる効能・効果） | ① 平成11年9月29日<br>② 平成20年5月20日<br>③ 平成21年11月6日<br>（下線部：今回対象となる承認年月日） | ① 10年<br>② 残余期間（平成20年5月20日から平成21年9月28日まで） | カテゴリ-1 | —  |
| 3  | ① メロベン点滴用バイアル0.25g<br>② 同 点滴用バイアル0.5g<br>③ 同 点滴用キット0.5g | 大日本住友製薬株式会社  | メロベネム水和物          | 化膿性髄膜炎<br>（今回対象となる効能・効果を抜粋）                                                                                                                                                       | 平成25年12月20日（一般感染症の「化膿性髄膜炎」の用法・用量の変更）<br>（今回対象となる承認年月日を抜粋）          | 4年<br>（今回対象となる再審査期間を抜粋）                   | カテゴリ-1 | —  |
| 4  | ラスリテック点滴静注用1.5mg<br>同 点滴静注用7.5mg                        | サノフィ株式会社     | ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）   | がん化学療法に伴う高尿酸血症                                                                                                                                                                    | 平成21年10月16日                                                        | 8年                                        | カテゴリ-1 | —  |
| 5  | ミリプラ動注用70mg                                             | 大日本住友製薬株式会社  | ミリプラチン水和物         | 肝細胞癌におけるリビオドリゼーション                                                                                                                                                                | 平成21年10月16日                                                        | 8年                                        | カテゴリ-1 | —  |
| 6  | ムコスタ点眼液0.2%                                             | 大塚製薬株式会社     | レバミピド             | ドライアイ                                                                                                                                                                             | 平成23年9月26日                                                         | 6年                                        | カテゴリ-1 | —  |

(新聞発表用)

|   |       |                                                                                                                                                        |
|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 販売名   | ジカディアカプセル 150 mg                                                                                                                                       |
| 2 | 一般名   | セリチニブ                                                                                                                                                  |
| 3 | 申請者名  | ノバルティスファーマ株式会社                                                                                                                                         |
| 4 | 成分・含量 | ジカディアカプセル 150 mg (1 カプセル中にセリチニブ 150 mg を含有)                                                                                                            |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはセリチニブとして <del>750</del> 450mg を 1 日 1 回、空腹時 <del>・食後</del> に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。<br>(取り消し線：今回削除部分，下線：今回追加部分)                               |
| 6 | 効能・効果 | 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<br>(現行から変更なし)                                                                                                            |
| 7 | 備考    | 本剤は、経口未分化リンパ腫キナーゼ (ALK: Anaplastic lymphoma kinase) 阻害剤であり、今回、既承認の 750 mg を空腹時に投与する用法・用量から 450 mg を食後に投与する用法・用量へ変更する承認申請を行った。<br><br>添付文書 (案) を別紙として添付 |

貯法:

室温保存

使用期限:

包装に表示の使用期限内に  
使用すること

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ジカディア®カプセル 150mg

ZYKADIA®capsules 150mg

セリチニブカプセル

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22800AMX00384000 |
| 薬価収載 | 2016年5月          |
| 販売開始 | 2016年5月          |
| 国際誕生 | 2014年4月          |

 NOVARTIS

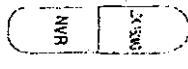
## 【警告】

1. 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、本療法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. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）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】

| 品名     |     | ジカディアカプセル150mg                                                                       |
|--------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 成分・含量  |     | 1カプセル中セリチニブ150mg                                                                     |
| 添加物    |     | セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸<br>カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、青色2号含有 |
| 性状     | 外観  | キャップが青色不透明、ボディが白色不透明の硬カプセル                                                           |
|        | 内容物 | 白色の粉末                                                                                |
| 外形     |     |   |
| 識別コード  |     | NVRLDK 150MG                                                                         |
| 大きさ（約） |     | 長径：23.3mm 短径：8.6mm 質量：0.493g                                                         |

## 【効能又は効果】

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

## ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- (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。

## 【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして750/450mgを1日1回、空腹時食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 食後に本剤を投与した場合、C<sub>max</sub>及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食前1時間及び食後2時間以内の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）
- (12) 本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「1. 慎重投与」、「【薬物動態】」の項参照）
- (23) 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、1日300/150mgで投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照）

## 副作用に対する休薬、減量及び中止基準

|        | 基準 <sup>※1)</sup>                                                                                                                                            | 本剤の投与量調節                                                                                                |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 間質性肺疾患 | Gradeを問わない                                                                                                                                                   | 投与中止。                                                                                                   |
| 肝機能障害  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 2の血中ビリルビン増加</li> <li>• Grade 2又は3のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加</li> </ul>      | AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、7日間以内に軽快した場合は休薬前と同じ投与量、7日間を超えて軽快した場合は投与量を150mg減量する。 |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 3の血中ビリルビン増加</li> <li>• Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の1.5倍超、2倍以下の血中ビリルビン増加</li> </ul> | AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。7日間以内に軽快した場合は、投与量を150mg減量して投与再開する。7日間以内に軽快しない場合は、投与中止する。    |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 4のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加</li> </ul>                                                               | AST増加及びALT増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、                                                              |

|               | 基準 注1)                                                                                                                   | 本剤の投与量調節                                            |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|               |                                                                                                                          | 投与量を150mg減量する。                                      |
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4の血中ビリルビン増加</li> <li>Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の2倍超の血中ビリルビン増加</li> </ul> | 投与中止。                                               |
| QT間隔延長        | QTc 500msec超が2回以上認められた場合                                                                                                 | ベースライン又は481msec未満に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。 |
|               | QTc 500msec超、又はベースラインからのQTc延長が60msec超、かつTorsade de pointes、多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状が認められた場合                                 | 投与中止。                                               |
| 徐脈            | 症候性で治療を要する重篤な場合                                                                                                          | 無症候性又は心拍数が60bpm以上に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。 |
|               | 生命の危険があり緊急治療を要する場合                                                                                                       | 投与中止。                                               |
| 悪心・嘔吐・下痢      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3以上</li> <li>適切な制吐剤又は止瀉剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合</li> </ul>                   | Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。         |
| 高血糖           | 適切な治療を行っても250mg/dLを超える高血糖が持続する場合                                                                                         | 血糖がコントロールできるまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量して再開する。       |
| リパーゼ又はアミラーゼ増加 | Grade 3以上                                                                                                                | Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。         |

注1) GradeはCTCAE ver. 4に準じる。

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

- (3) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が発現するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）、動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO<sub>2</sub>）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (2) ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (3) QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT間隔延長、徐脈があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど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＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血糖値を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) リパーゼ、アミラーゼが増加することがあるので、本剤開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

##### 3. 相互作用

本剤はCYP3Aの基質となる。

##### 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等                                                      | 臨床症状・措置方法                           | 機序・危険因子               |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤<br>アミオダロン<br>クラリスロマイシン<br>ドロペリドール等  | QT間隔延長を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。 | いずれもQT間隔を延長させるおそれがある。 |
| 徐脈を起こすことが知られている薬剤<br>β遮断剤<br>非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤<br>クロニジン等 | 徐脈を起こすおそれがあるので、可能な限り併用しないこと。        | いずれも徐脈を起こすおそれがある。     |

| 薬剤名等                                                               | 臨床症状・措置方法                                                                                                      | 機序・危険因子                               |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| CYP3A 阻害剤<br>ケトコナゾール <sup>注2)</sup><br>イトラコナゾール<br>リトナビル<br>サキナビル等 | 本剤の血中濃度が増加し、副作用が増加するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 | これらの薬剤のCYP3A 阻害により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。 |
| CYP3A 誘導剤<br>リファンピシン<br>カルバマゼピン<br>セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等  | 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。                                                                 | これらの薬剤のCYP3A 誘導により、本剤の代謝が促進されると考えられる。 |
| 胃内pHを上昇させる薬剤<br>プロトンポンプ阻害剤等                                        | エソメプラゾールと併用した場合、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。                                                                           | pHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。           |

注2)経口剤は国内未発売

#### 4. 副作用

##### クリゾチニブ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

国際共同第II相試験（CLDK378A2201試験）において、本剤750mgが空腹時に投与された140例中（日本人患者24例を含む）136例（97.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心111例（79.3%）、下痢110例（78.6%）、嘔吐85例（60.7%）、ALT（GPT）増加61例（43.6%）、AST（GOT）増加52例（37.1%）、食欲減退50例（35.7%）等であった。（試験終了時までの集計）

国際共同第III相試験（CLDK378A2303試験）において、本剤750mgが空腹時に投与された115例中（日本人患者11例を含む）110例（95.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢73例（63.5%）、悪心70例（60.9%）、嘔吐55例（47.8%）、ALT（GPT）増加48例（41.7%）、AST（GOT）増加41例（35.7%）、食欲減退38例（33.0%）等であった。（2016年1月までの集計）

##### 化学療法歴のない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

国際共同第III相試験（CLDK378A2301試験）において、本剤750mgが空腹時に投与された189例中（日本人患者4例を含む）184例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢152例（80.4%）、悪心122例（64.6%）、ALT（GPT）増加112例（59.3%）、嘔吐110例（58.2%）、AST（GOT）増加96例（50.8%）、γ-GTP増加66例（34.9%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

副作用の発現頻度は、国際共同第II相試験（CLDK378A2201）、国際共同第III相試験（CLDK378A2303、CLDK378A2301）に基づき記載した。

##### 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

海外第I相試験（A2112）において、本剤450mgが食後に投与された89例中74例（83.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢45例（50.6%）、悪心31例（34.8%）、ALT（GPT）増加29例（32.6%）、AST（GOT）増加、γ-GTP増加 各23例（25.8%）、嘔吐22例（24.7%）等であった。本剤750mgが空腹時に投与された90例中82例（91.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢63例（70.0%）、嘔吐42例（46.7%）、悪心41例（45.6%）、ALT（GPT）増加27例（30.0%）、AST（GOT）増加25例（27.8%）、腹痛20例（22.2%）、疲労18例（20.0%）等であった。

（用法及び用量の一変承認時までの集計）

悪心、嘔吐、下痢以外の副作用発現頻度はA2201、A2303、A2301及びA2112試験の750mg空腹時投与群並びにA2112試験の450mg食後投与群の併合解析に基づいて記載し、悪心、嘔吐、下痢の副作用発現頻度についてはA2112試験の450mg食後投与群に基づいて記載した。

#### (1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患**（0.60-9%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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＞の項参照）
- 2) **肝機能障害**（4.25-2%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど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＞の項参照）
- 3) **QT間隔延長**（7.59-9%）、**徐脈**（1.81-6%）：QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど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＞の項参照）
- 4) **重度の下痢**（1.14-1%）：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど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＞の項参照）
- 5) **高血糖**（2.92-3%）・**糖尿病**（0.2%）：高血糖及び糖尿病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、本剤を休薬、減量又は中止するなど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＞の項参照）
- 6) **肺炎**（0.2%）：肺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するなど、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＞の項参照）

#### (2) その他の副作用

|            | 20%以上 | 10%～20%未満 | 10%未満                         |
|------------|-------|-----------|-------------------------------|
| 感染症及び寄生虫症  | -     | -         | 感染症（肺炎、口腔カンジダ症、胃腸炎、肺感染、鼻咽頭炎等） |
| 血液及びリンパ系障害 | -     | -         | 貧血                            |
| 代謝及        | 食欲減退  | -         | 低リン酸血症                        |

|            | 20%以上                                                       | 10%~20%未満  | 10%未満                             |
|------------|-------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------|
| 栄養障害       |                                                             |            |                                   |
| 眼障害        |                                                             |            | 視覚障害（霧視、光視症、視力障害、硝子体浮遊物、調節障害、老視等） |
| 心臓障害       |                                                             |            | 心膜炎                               |
| 胃腸障害       | 悪心（68.2%）、下痢（75.5%）、嘔吐（56.3%）、腹痛                            |            | 食道障害（胃食道逆流性疾患、嚥下障害）、消化不良、便秘       |
| 肝胆道系障害     | 肝機能検査値異常（ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、 $\gamma$ -GTP増加、血中ビリルビン増加等） |            |                                   |
| 皮膚及び皮下組織障害 |                                                             | 発疹         |                                   |
| 腎及び尿路障害    |                                                             | 血中クレアチニン増加 | 腎機能障害、腎不全                         |
| 全身障害       | 疲労                                                          |            |                                   |
| 臨床検査       |                                                             | 体重減少       | アミラーゼ増加、リパーゼ増加                    |

## 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。やむを得ず投与する場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギに、セリチニブをそれぞれ50及び25mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量のそれぞれ0.6及び0.4倍に相当）反復投与したところ、胎児に骨格変異が認められた。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳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

過量投与の報告は認められていない。過量投与が発生した場合は、一般的な支持療法を行うこと。

## 9. 適用上の注意

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

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回及び反復投与

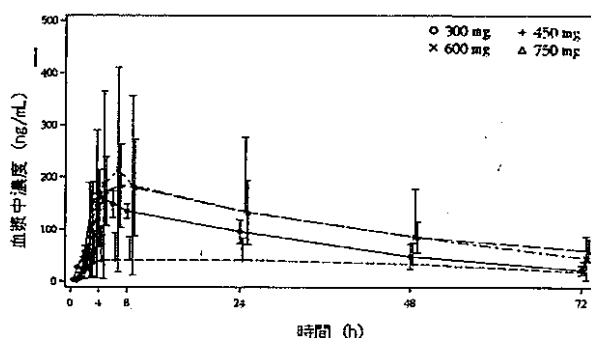
ALK融合遺伝子変異を有する日本人固形癌患者に、セリチニブ300、450、600及び750mgを空腹時に経口投与したときの血漿中未変化体濃度を測定した。初回投与後の3日間、並びに、その後1日1回反復投与開始後22日目に薬物濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。反復投与によるAUCの累積比は750 mgで7.3倍であった。<sup>1)</sup>

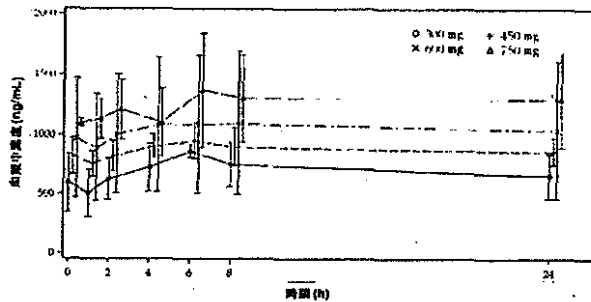
＜日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750mgを初回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ＞

| 投与量 (mg) | 投与         | Cmax (ng/mL) | Tmax <sup>注3)</sup> (h) | AUC <sub>0-24h</sub> (h·ng/mL) | T <sub>1/2</sub> (h)      |
|----------|------------|--------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| 300      | 初回 (n=2)   | 166, 170     | 4.17, 6.03              | 2730, 2780                     | 19.7, 24.5                |
|          | 22日目 (n=2) | 825, 908     | 5.98, 5.98              | -                              | -                         |
| 450      | 初回 (n=5)   | 48.1 (176)   | 5.88 (2.95-24.1)        | 648 (169)                      | 21.6, 30.5 <sup>a)</sup>  |
|          | 22日目 (n=5) | 977 (11.1)   | 5.95 (3.95-8.05)        | 20600 <sup>b)</sup> (20.5)     | -                         |
| 600      | 初回 (n=4)   | 126 (245)    | 5.97 (3.97-6.03)        | 2080 (270)                     | 30.5 (11.6)               |
|          | 22日目 (n=4) | 1020 (64.6)  | 4.93 (3.88-8.00)        | 10600, 32200 <sup>a)</sup>     | -                         |
| 750      | 初回 (n=6)   | 192 (46.0)   | 5.98 (2.92-72.0)        | 3160 (66.9)                    | 33.2 <sup>c)</sup> (12.9) |
|          | 22日目 (n=3) | 1440 (25.5)  | 1.93 (0.00-6.00)        | 22300, 30500 <sup>a)</sup>     | -                         |

幾何平均（幾何平均CV%）、注3) Tmaxは中央値（最小値-最大値）、n=2は個別値

a) n=2、b) n=3、c) n=5





＜日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750mgを初回投与後（上図）及び反復経口投与開始後22日目（下図）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）＞

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

## (2) 食事の影響

健康被験者にセリチニブ750mgを軽食後に単回経口投与した場合（12例）、空腹時に比べCmax（45%）とAUC（54%）の増加がみられた。<sup>2)</sup>

またALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象にセリチニブ750mgを空腹時に、450mg又は600mgを食後に、それぞれ1日1回反復経口投与し定常状態（22日目）での薬物動態パラメータを比較した。Cmax及びAUC<sub>0-24h</sub>は、750mg空腹時投与（31例）に対し、450mg食後投与（36例）で幾何平均比（90%信頼区間）としてそれぞれ1.03（0.865 - 1.22）及び1.04（0.869 - 1.24）、600mg食後投与（30例）でそれぞれ1.25（1.04 - 1.49）及び1.24（1.03 - 1.49）であった。750mg空腹時投与に比べ450mg食後では曝露量は同様であったが600mg食後では曝露量の増加がみられた。

（外国人のデータ）

## 2. 分布

セリチニブのヒト血漿蛋白結合率及び血液／血漿濃度比は薬物濃度に依存せず、それぞれ約97%及び1.35であった。<sup>3)</sup>

## 3. 代謝

セリチニブの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP3Aである（*in vitro*）。<sup>4)</sup>放射性標識したセリチニブ750mgを健康成人（6例）に空腹時に単回経口投与したとき、血漿中の主な成分は未変化体で、放射能関連物質の82%を占めた。その他、11種類の代謝物が確認されたが、いずれも放射能関連物質の2.3%以下とわずかであった。<sup>5)</sup>

（外国人のデータ）

## 4. 排泄

放射性標識したセリチニブ750mgを健康成人（6例）に空腹時に単回経口投与後、15日目までに放射能の91%が糞中に排泄された（未変化体は投与した放射能の68%）。一方、放射能の腎排泄は1.3%とわずかであり、セリチニブは主に肝臓から代謝や胆汁排泄により消失すると考えられる。<sup>5)</sup>

（外国人のデータ）

## 5. 肝機能障害患者

肝機能が正常な健康被験者8例、軽度肝機能障害被験者8例（Child-Pugh分類 A）、中等度肝機能障害被験者7例（Child-Pugh分類 B）及び重度肝機能障害被験者7例（Child-Pugh分類 C）にセリチニブ750mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中総濃度のAUC（血漿タンパク非結合形濃度のAUC）は、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害被験者でそれぞれ1.18倍（1.35倍）、1.02倍（1.22倍）及び1.66倍（2.08倍）であった。総濃度のCmax（血漿タンパク非結合形濃度のCmax）は健康被験者に比べて軽度、中等

度及び重度障害被験者でそれぞれ1.40倍（1.61倍）、0.902倍（1.08倍）及び0.767倍（0.960倍）であった。<sup>6)</sup>

（外国人のデータ）

## 6. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール（強力なCYP3A阻害剤、国内未発売の経口剤）：健康被験者（19例）にケトコナゾール反復投与時（200mg、1日2回投与）、セリチニブ450mgを空腹時に単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ1.2倍及び2.9倍増加した。<sup>7)</sup>

（外国人のデータ）

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

(2) リファンピシン（強力なCYP3A誘導剤）：健康被験者（17例）にリファンピシン反復投与時（600mg、1日1回投与）、セリチニブ750mgを空腹時に単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ44%及び70%減少した。<sup>8)</sup>

（外国人のデータ）

(3) *In vitro*試験でセリチニブはCYP2A6（IC<sub>50</sub>: 5μmol/L）、CYP2C9（IC<sub>50</sub>: 2μmol/L）、CYP3A（competitive inhibition IC<sub>50</sub>: 0.2μmol/L, time-dependent inhibition K<sub>i</sub>: 1.47μmol/L, K<sub>inact</sub>: 0.0642min<sup>-1</sup>）、P-gp（IC<sub>50</sub>: 4.5 - 8.6μmol/L）及びBCRP（IC<sub>50</sub>: 7.5 - 8.9μmol/L）を阻害すること、並びに、P-gpの基質であることが示された。<sup>4,9)</sup>

(4) エソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）：健康被験者（22例）にエソメプラゾール反復投与時（40mg、1日1回投与）※、セリチニブ750mgを空腹時に単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ79%及び76%減少した。<sup>10)</sup>

（外国人のデータ）

※：国内未承認の用法・用量

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

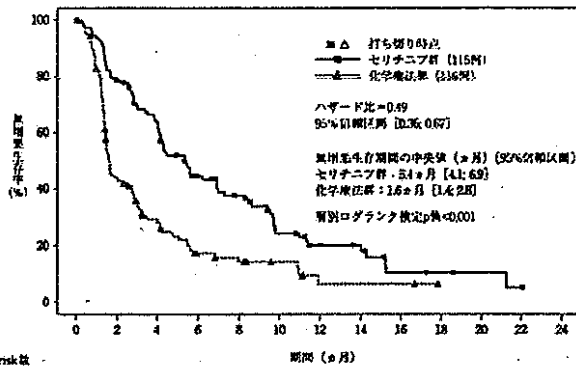
## 【臨床成績】

### 1. 国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有するALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者140例（うち日本人患者24例）に本剤750mgを1日1回空腹時に連日投与した。主要評価項目である奏効率（RECIST ver.1.1基準に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）は37.1%（95%信頼区間：29.1%、45.7%）であった。なお、事前に設定された閾値奏効率は25%であった。<sup>11)</sup>

### 2. 国際共同第Ⅲ相試験（非盲検比較試験）

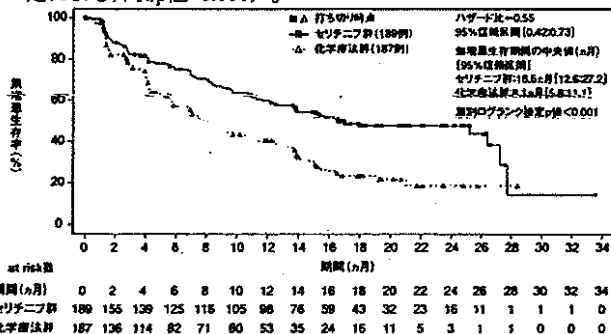
白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有するALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者231例（うち日本人患者29例）が本剤（750mg、1日1回空腹時投与）又は化学療法剤（ペメトレキセド又はドセタキセル）に無作為割付された。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（中央値）は、セリチニブ群で5.4ヵ月（95%信頼区間：4.1、6.9）、化学療法群で1.6ヵ月（95%信頼区間：1.4、2.8）であり、化学療法群と比べてセリチニブ群で有意な無増悪生存期間の延長が認められた（層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比 [95%信頼区間] = 0.49 [0.36、0.67]、層別ログランク検定による片側p値<0.001）。<sup>12)</sup>



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

### 3. 国際共同第Ⅲ相試験 (非盲検比較試験)

化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性※の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者376例 (うち日本人患者12例) が本剤 (750mg、1日1回空腹時投与) 又は化学療法剤 (ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンによる導入療法、並びにそれに続くペメトレキセドによる維持療法) に無作為割付された。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間 (中央値) は、セリチニブ群で16.6ヵ月 (95%信頼区間: 12.6、27.2)、化学療法群で8.1ヵ月 (95%信頼区間: 5.8、11.1) であり、化学療法群と比べてセリチニブ群で有意な無増悪生存期間の延長が認められた (層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比 [95%信頼区間] =0.55 [0.42, 0.73]、層別ログランク検定による片側p値<0.001)。<sup>13)</sup>



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

※: コンパニオン診断薬として製造販売承認されているベンタナ Optiview ALK(D5F3)を用いて検査された。

### 4. 海外第Ⅰ相試験 (非盲検試験)

化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性※の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者81例が本剤450mgを1日1回食後投与又は本剤750mgを1日1回空腹時投与に無作為割付された。奏効率 (RECIST ver.1.1基準に基づく独立中央画像評価機関の判定によるCR又はPR) は、セリチニブ450mg食後投与群で78.0% (95%信頼区間: 62.4%、89.4%)、セリチニブ750mg空腹時投与群で70.0% (95%信頼区間: 53.5%、83.4%) であった。

※: コンパニオン診断薬として製造販売承認されているベンタナ Optiview ALK(D5F3)を用いて検査された。

(本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

#### 【薬効薬理】

ALK遺伝子の転座/逆位により発現するALK融合タンパクでは、チロシンキナーゼ活性が異常に亢進する。ALK融合遺伝子陽性

の非小細胞肺癌では、ALK融合タンパクが腫瘍の増殖に関与する。

#### 1. 抗腫瘍効果

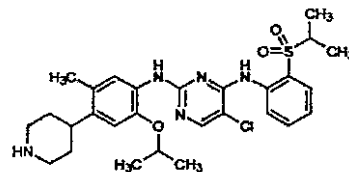
セリチニブは、ALK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の増殖を阻害した。<sup>14)</sup> また、セリチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植したマウス及びラット、並びにNCI-H2228細胞株由来のクリゾチニブ耐性腫瘍を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。<sup>15, 16, 17)</sup>

#### 2. 作用機序

セリチニブは、ALK融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する。<sup>18)</sup>

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: セリチニブ (Ceritinib)

化学名: 5-Chloro-N²-(5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl)-N⁴-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

分子式: C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

分子量: 558.14

性状: 白色～淡黄色又は淡褐色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール、2-プロパノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

#### 【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。
3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

#### 【包装】

ジカディアカプセル150mg 14カプセル (PTP)

#### 【主要文献】

- 1) 社内資料: ALK融合遺伝子を有する固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験 (X1101試験) [20160236]
- 2) 社内資料: 食事の影響 [20160237]
- 3) 社内資料: 血漿蛋白結合率と血球移行性 [20160238]
- 4) 社内資料: 代謝酵素 [20160239]
- 5) 社内資料: 吸収、分布、代謝、排泄 [20160240]
- 6) 社内資料: 肝機能障害の影響を検討した海外第Ⅰ相臨床試験 (A2110試験) [20170523]
- 7) 社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用 [20160241]
- 8) 社内資料: リファンピシンとの薬物相互作用 [20160242]
- 9) 社内資料: 膜透過性と薬物トランスポーター [20160243]

- 10) Lau, YY. et al: Cancer Chemother. Pharmacol. 79(6), 1119, 2017 [20170524]
- 11) 社内資料：白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験（A2201試験） [20160244]
- 12) 社内資料：白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（A2303試験） [20170522]
- 13) 社内資料：化学療法歴のない*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（A2301試験） [20170520]
- 14) 社内資料：*ALK*遺伝子異常を有するヒト癌細胞株に対するセリチニブの細胞増殖阻害作用（*in vitro*） [20160245]
- 15) 社内資料：異種移植腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブの抗腫瘍効果 [20160246]
- 16) 社内資料：異種移植腫瘍モデルラットにおけるセリチニブの抗腫瘍効果 [20160247]
- 17) 社内資料：*ALK* H1171T変異クリゾチニブ耐性腫瘍モデルに対するセリチニブの抗腫瘍効果 [20160253]
- 18) 社内資料：細胞に導入した*ALK*融合キナーゼに対するセリチニブの活性 [20160260]

#### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

#### 製造販売

ノバルティスファーマ株式会社  
東京都港区虎ノ門1-23-1

(新開発薬用)

|   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 販売名   | ①エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「TY」<br>②エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「TY」<br>③エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「TY」<br>④エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「TY」<br>⑤エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「日医工」<br>⑥エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「日医工」<br>⑦エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「日医工」<br>⑧エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「日医工」                                                                                        |
| 2 | 一般名   | エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 3 | 申請者名  | ①②③④YL バイオロジクス株式会社<br>⑤⑥⑦⑧共和薬品工業株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 4 | 成分・含量 | ①⑤ (1 シリンジ中エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2] 10 mg を含有)<br>②⑥ (1 シリンジ中エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2] 25 mg を含有)<br>③⑦ (1 シリンジ中エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2] 50 mg を含有)<br>④⑧ (1 キット中エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2] 50 mg を含有)                                                                                                                                                                                         |
| 5 | 用法・用量 | ①②⑤⑥<br><関節リウマチ><br>本剤を、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2] として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。<br><多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎><br>本剤を、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2] として 0.2～0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。(小児の 1 回投与量は成人の標準用量 (1 回 25 mg) を上限とすること)<br>③④⑦⑧<br>本剤を、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2] として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。 |

|   |       |                                                                                                                                                   |
|---|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 | 効能・効果 | <p>①②⑤⑥</p> <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>③④⑦⑧</p> <p>既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</p> |
| 7 | 備考    | <p>・「添付文書（案）」は別紙として添付</p>                                                                                                                         |

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL〔TY〕

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL〔TY〕

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL〔TY〕

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL〔TY〕

Etanercept BS 10mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. 〔TY〕

Etanercept BS 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Inj. 〔TY〕

Etanercept BS 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. 〔TY〕

Etanercept BS 50mg PEN 1.0mL for S.C. Inj. 〔TY〕

(エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 注射液)

貯 法：遮光保存、凍結を避け、2～8℃で保存  
 使用期限：表示の使用期限内に使用すること。(表示の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。)

注 意：〔取扱い上の注意〕参照

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

|      | 10mg/1.0mL<br>シリンジ | 25mg/0.5mL<br>シリンジ | 50mg/1.0mL<br>シリンジ | 50mg/1.0mL<br>ペン |
|------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| 承認番号 |                    |                    |                    |                  |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載            |                    |                    |                  |
| 販売開始 |                    |                    |                    |                  |

## 【警 告】

1. 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>(注1)</sup>投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。  
また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

## 2. 感染症

## (1) 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

## (2) 結核

先行バイオ医薬品<sup>(注1)</sup>において播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。

先行バイオ医薬品<sup>(注1)</sup>では、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

3. 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、先行バイオ医薬品<sup>(注1)</sup>を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

4. 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

## 5. (1) 関節リウマチ

本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

## (2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。〔小児等への投与〕の項参照

## 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者〔敗血症患者を対象とした先行バイオ医薬品<sup>(注1)</sup>の臨床試験において、先行バイオ医薬品<sup>(注1)</sup>投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。〔その他の注意〕の項参照〕
2. 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
4. 本剤の成分又は他のエタネルセプト製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
5. 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
6. うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〔その他の注意〕の項参照〕

## 【組成・性状】

| 販売名          | エタネルセプトBS皮下注                     |                      |                      |                    |
|--------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
|              | 10mg<br>シリンジ<br>〔TY〕             | 25mg<br>シリンジ<br>〔TY〕 | 50mg<br>シリンジ<br>〔TY〕 | 50mg<br>ペン<br>〔TY〕 |
|              | 1.0mL                            | 0.5mL                | 1.0mL                | 1.0mL              |
| 有効成分・含量*     | エタネルセプト (遺伝子組換え)<br>[エタネルセプト後続2] |                      |                      |                    |
|              | 10mg                             | 25mg                 | 50mg                 | 50mg               |
| 精製白糖         | 10mg                             | 5mg                  | 10mg                 |                    |
| グリシン         | 5.62mg                           | 2.81mg               | 5.62mg               |                    |
| クエン酸ナトリウム水和物 | 4.5mg                            | 2.25mg               | 4.5mg                |                    |
| 塩化ナトリウム      | 3.8mg                            | 1.9mg                | 3.8mg                |                    |
| リン酸二水素ナトリウム  | 2.6mg                            | 1.3mg                | 2.6mg                |                    |
| 塩酸           | 適量                               | 適量                   | 適量                   |                    |
| 水酸化ナトリウム     | 適量                               | 適量                   | 適量                   |                    |
| 剤型           | 注射液 (プレフィルドシリンジ又はペン)             |                      |                      |                    |
| 性状           | 無色～淡黄色澄明の液                       |                      |                      |                    |
| pH           | 6.1～6.5                          |                      |                      |                    |
| 浸透圧比         | 約1 (生理食塩液に対する比)                  |                      |                      |                    |

\*1シリンジ又はペン中  
 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。

注1) 「先行バイオ医薬品」はエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤を指す。

なお、「本剤」はエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 製剤を指す。

## 【効能・効果】

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL [TY]

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL [TY]

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）

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL [TY]

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL [TY]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

### 関節リウマチ

1. 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

2. 本剤とアバセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。  
[「重要な基本的注意」の項参照]

### 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。

全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合にのみ本剤を投与すること。

## 【用法・用量】

### 関節リウマチ

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2]として10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

### 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

本剤を、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2]として0.2～0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。（小児の1回投与量は成人の標準用量（1回25mg）を上限とすること）

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 50mgシリンジ及び50mgペンは1回の投与量が50mgの患者にのみ投与すること。なお、1回に本剤の全量を使用すること。
- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。  
本剤による治療開始後、医師により適応が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。
- 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3～4日間隔とすること。

## 【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）

- 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 結核の既往感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治療所見のある患者） [結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 易感染性の状態にある患者 [感染症を誘発するおそれがある。]
- 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者 [脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者 [症状が悪化するおそれがある。[「副作用」の「重大な副作用」の項参照]
- 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 間質性肺炎の既往歴のある患者 [間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[「副作用」の「重大な副作用」の項参照]

## 2. 重要な基本的注意

- 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替の際も注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
  - 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
  - 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
  - インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
  - 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
- 先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[「その他の注意」の項参照]
- 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。[「副作用」の「その他の副作用」の項参照]
- 先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。[「副作用」の「重大な副作用」の項参照]  
また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>の臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑われる症状が発現することがある）。[「その他の注意」の項参照]
- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性に対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

2)使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器(注射針一体型)を廃棄する容器を提供すること。

- (11)先行バイオ医薬品<sup>※1)</sup>投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (12)本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、先行バイオ医薬品<sup>※1)</sup>を含む抗TNF製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が先行バイオ医薬品<sup>※1)</sup>を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

### 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   |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| サラゾスルファピリジン | サラゾスルファピリジン投与中の患者に先行バイオ医薬品 <sup>※1)</sup> を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。 | 機序は不明である。 |

### 4. 副作用

本剤50mgを週1回投与された関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象症例263例中68例(25.9%)に副作用及び臨床検査値異常が認められ、その主なものは、感染症<sup>※2)</sup>36例(13.7%)、注射部位反応<sup>※3)</sup>21例(8.0%)、白血球減少症4例(1.5%)、好中球減少症4例(1.5%)、発熱3例(1.1%)、上気道の炎症2例(0.8%)等であった。(承認時)

注2) 鼻咽頭炎、咽頭炎、気管支炎、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、副鼻腔炎、尿路感染症等

注3) 注射部位反応、紅斑、内出血、そう痒感

#### (1)重大な副作用

- 1)敗血症(頻度不明)<sup>※4)</sup>、肺炎(ニューモシスチス肺炎を含む)(1.1%)、真菌感染症(0.4%)等の日和見感染症(0.4%)

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。なお、先行バイオ医薬品<sup>※1)</sup>において感染症により死亡に至った症例が報告されている。(発現頻度は、承認時(関節リウマチ)までの臨床試験の成績より算出した。)

#### 2)結核(頻度不明)<sup>※4)</sup>

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2か月間は可能な限り1か月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、先行バイオ医薬品<sup>※1)</sup>において肺外結核(胸膜、リンパ節等)も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 3)重篤なアレルギー反応(頻度不明)<sup>※4)</sup>

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 4)重篤な血液障害(頻度不明)<sup>※4)</sup>

再生不良性貧血及び汎血球減少(致命的な転帰に至った例を含む)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状(発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等)があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。

#### 5)脱髄疾患(頻度不明)<sup>※4)</sup>

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

#### 6)間質性肺炎(0.4%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断( $\beta$ -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

(発現頻度は、承認時(関節リウマチ)までの臨床試験の成績より算出した。)

#### 7)抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明)<sup>※4)</sup>

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

#### 8)肝機能障害(頻度不明)<sup>※4)</sup>

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、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)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)<sup>※4)</sup>、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)<sup>※4)</sup>、多形紅斑(頻度不明)<sup>※4)</sup>

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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)抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎(頻度不明)<sup>※4)</sup>

抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管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)急性腎障害(頻度不明)<sup>※4)</sup>、ネフローゼ症候群(頻度不明)<sup>※4)</sup>

急性腎障害、ネフローゼ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。

#### 12)心不全(頻度不明)<sup>※4)</sup>

心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 頻度<br>種類 | 5%以上                                 | 1~5%<br>未満 | 1%未満                                    | 頻度不明 <sup>※4)</sup>                                                                                 |
|----------|--------------------------------------|------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 呼吸器      | 鼻咽頭炎                                 | 咽頭炎        | 気管支炎、副鼻腔炎、上気道の炎症、咳嗽、鼻炎、扁桃炎、インフルエンザ、気道感染 | 感冒、上気道感染、鼻漏、喘息、喀痰、嗆声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞、胸水                                              |
| 皮膚       |                                      |            | 発疹、蕁麻疹、足部白癬、光線過敏症、膿疱疹                   | 湿疹、皮膚炎、紅斑、そう痒症、脱毛、爪囲炎、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、爪の異常、肝臓、乾癬(悪化を含む)、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑、乾癬様皮疹                        |
| 消化器      |                                      |            | 口内炎、嘔吐、歯周炎                              | 胃腸炎、下痢・軟便、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、便秘、食欲不振、歯肉炎、齦炎、胃部不快感、消化性潰瘍、咽頭不快感、口唇炎(口角炎等)、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、肺炎 |
| 投与部位     | 注射部位反応 <sup>※5)</sup> (紅斑、内出血、そう痒感等) |            |                                         | 注射部位反応 <sup>※5)</sup> (出血斑、皮膚炎、疼痛、挫傷等)                                                              |
| 泌尿器      |                                      |            | 尿路感染(膀胱炎等)                              | 腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿、蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石                                                        |

| 頻度<br>種類  | 5%以上 | 1~5%<br>未満 | 1%未満                             | 頻度不明 <sup>注4)</sup>                                                                                                           |
|-----------|------|------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 精神<br>神経系 |      |            |                                  | 頭痛、浮動性めまい、感覚減退（しびれ感等）、不眠、錯感覚（ビリビリ感等）、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚                                                            |
| 肝臓        |      |            | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇 | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇                                                                                              |
| 循環器       |      |            | 高血圧                              | 血圧上昇、動悸、潮紅、期外収縮、頻脈、血管炎（白血球破砕性血管炎、ヘンリッヒ・シェーンライン紫斑病等）                                                                           |
| 血液        |      |            | 白血球増加症、リンパ球増加症、好中球数増加            | 貧血（鉄欠乏性を含む）、ヘモグロビン減少、好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、血沈亢進、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加                                                 |
| 眼         |      |            |                                  | 結膜炎、麦粒腫、ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、目のちらつき、眼乾燥、眼痛、強膜炎、眼の異常感                                                                      |
| 筋・<br>骨格系 |      |            |                                  | 化膿性関節炎、疼痛（四肢、腰、背部、臀部等）、関節痛、筋痛、ループス様症候群 <sup>注5)</sup> 、滑膜炎、肩こり、靱帯障害、関節脱臼、有椎症                                                  |
| 抵抗機構      |      |            | 帯状疱疹、口腔ヘルペス                      | 蜂巣炎、膿瘍、創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス                                                                                                 |
| 生殖器       |      |            |                                  | 月経不順、乳腺炎                                                                                                                      |
| その他       |      | 発熱         | コレステロール増加、CRP 増加                 | 倦怠感、浮腫（局所性を含む）、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性 <sup>注6)</sup> 、難聴、気分不良、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少 |

発現頻度は、承認時（関節リウマチ）までの臨床試験の成績より算出した。

注4) 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<sup>注1)</sup>で認められているもの。

注5) 注射部位反応は、投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

注6) 「その他の注意」参照のこと。

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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) 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、感染症発現のリスクが否定できないため、生ワクチン接種時などには感染に注意すること。〔先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>は胎盤通過性があり、出生児の血清から先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>が検出されたとの報告がある。〕

(3) 授乳中の婦人に投与することと避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>はヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

## 7. 小児等への投与

4歳未満の幼児等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

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>の内毒素血症試験において、健康被験者に60mg/m<sup>2</sup>までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32mg/m<sup>2</sup>の静脈内投与〔その後は皮下投与16mg/m<sup>2</sup>（～25mg）を1週間に2回投与〕であった。本剤の解毒薬は知られていない。

## 9. 適用上の注意

### (1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

### (2) 投与前

1) 投与約15～30分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。

2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

### (3) 投与時

1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

### (4) その他

本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

## 10. その他の注意

(1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間までの投与期間で実施されており、52週を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2) 先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>の比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（ANA）（≥1：40）、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。

また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>において報告されている。

(3) 海外において、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>を投与中の乾癆性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。

(4) 本剤においてがん原性試験は実施されていない。

(5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

(6) 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>の投与では疾患の進行を妨げることができず、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%（10/33例）、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 0.15mg/kg群で30%（9/30例）、0.45mg/kg群で48%（14/29例）、1.5mg/kg群で53%（26/49例）であった<sup>1)</sup>。

(7) 海外でうつ血性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象とした先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>の2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された（追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7カ月、5.7カ月であった）。最初の試験では、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週2回群（308例）及び先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週3回群（308例）のいずれも、プラセボ群（309例）と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後24週の心不全の悪化は、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週2回群が89例（29%）、25mg週3回群が83例（27%）、プラセボ群が62例（20%）であった。また最終死亡例数は、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週2回群が55例（18%）、25mg週3回群61例（20%）、プラセボ群が44例（14%）であった。2番目の試験では、1123例が先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週1回群、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった<sup>2)</sup>。

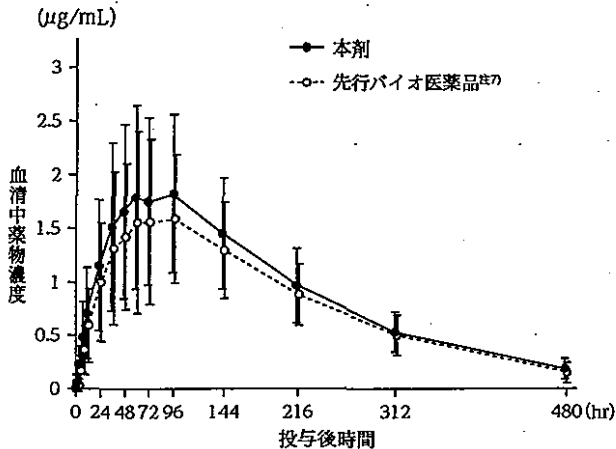
なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある<sup>3)</sup>。

(8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

## 【薬物動態】

### 血中濃度

健康成人男子58名を対象にエタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL [TY]と先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>皮下注25mgシリンジ0.5mLを単回皮下投与して薬物動態を検討した。血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の対数値の差の90%信頼区間は、同等性の判定基準であるlog (0.80) ~log (1.25) の範囲であったため、両製剤は同等であることが示された<sup>4)</sup>。



薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, n=58)

| 被験製剤                    | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h)* |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 本剤                      | 1.97±<br>0.86               | 431.28±<br>163.92               | 83.0±<br>29.8           | 115.1±<br>21.8           |
| 先行バイオ医薬品 <sup>註7)</sup> | 1.74±<br>0.86               | 380.84±<br>142.77               | 81.1±<br>20.3           | 114.8±<br>18.3           |

\*n=57

注7) 先行バイオ医薬品：エンブレル® (国内で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

## 【臨床成績】

### 国際共同第Ⅲ相試験

一定用量のメトトレキサート療法を受けているにもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者を対象としたエタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL [TY]及び先行バイオ医薬品<sup>註8)</sup>皮下注50mgシリンジ1.0mL週1回投与の二重盲検比較試験 (有効性解析対象例数517例) における投与24週時のACR20改善率を示す。

Mantel-Haenszel検定により地域間の調整を行った全地域における投与開始後24週のACR20改善率は、本剤が83.3% (219/263例)、先行バイオ医薬品<sup>註8)</sup>が88.2% (224/254例) であり、ACR20改善率の差は-4.8%、95%信頼区間は-10.81% ~1.12%であった。ACR20改善率の差の95%信頼区間が、あらかじめ設定した同等性許容域 (±15%) の範囲内であったことから、本剤の有効性は先行バイオ医薬品<sup>註8)</sup>と同等であることが確認された<sup>5)</sup>。

24週時におけるACR20改善率

|                          | 本剤<br>(263例)        | 先行バイオ医薬品 <sup>註8)</sup><br>(254例) |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| ACR20改善率                 | 83.3% (219/263例)    | 88.2% (224/254例)                  |
| ACR20改善率の差*<br>[95%信頼区間] | -4.8 [-10.81, 1.12] |                                   |

\*地域を層別因子としたMantel-Haenszel法により算出

注8) 先行バイオ医薬品：Enbrel® (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

## 【薬効薬理】

1. TNFファミリーに対する結合親和性 (in vitro)  
本剤の可溶性TNFα及び可溶性LTαに対する結合親和性は先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>と同等程度であった<sup>6)</sup>。
2. TNFα誘導性細胞傷害に対する阻害活性 (in vitro)  
本剤はマウス線維芽細胞株WEHI-13VAR細胞においてTNFα誘導性細胞傷害を抑制し、そのTNFα中和活性は先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>と同等程度であった<sup>6)</sup>。
3. 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (in vitro)  
死細胞由来プロテアーゼ活性をマーカーとしてADCC活性を検討したところ、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>ともにADCC活性が認められ、本剤のADCC活性は先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>より高かった<sup>6)</sup>。
4. 関節炎抑制作用 (マウス)  
本剤は反復投与 (皮下) することにより、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて関節炎の発症を抑制し、その程度は先行バイオ医薬品<sup>註9)</sup>と同様であった<sup>7)</sup>。

注7) 先行バイオ医薬品：エンブレル® (国内で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

注8) 先行バイオ医薬品：Enbrel® (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

注9) 先行バイオ医薬品：Enbrel® (インドで承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エタネルセプト (遺伝子組換え)

[エタネルセプト後続2]

Etanercept (Genetical Recombination)

[Etanercept Biosimilar 2]

化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment), dimer

本質：エタネルセプト [エタネルセプト後続2] は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~235番目はヒト腫瘍壊死因子Ⅱ型受容体の細胞外ドメイン、また236~467番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。エタネルセプト [エタネルセプト後続2] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エタネルセプト [エタネルセプト後続2] は、467個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質 (分子量：約150,000) である。

総アミノ酸数：934個

## 【取扱い上の注意】

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も光を遮り保存すること。

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL [TY]：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL [TY]：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL [TY]：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL [TY]：1キット

## 【主要文献及び文献請求先】

### ＜主要文献＞

- 1) Fisher, C. J., et al. : N. Engl. J. Med., 334 : 1697 (1996)
- 2) Mann, D. L., et al. : Circulation, 109 : 1594 (2004)
- 3) Chung, E. S., et al. : Circulation, 107 : 3133 (2003)
- 4) YLバイオロジクス社内資料 (国内第Ⅰ相試験)
- 5) YLバイオロジクス社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験)
- 6) YLバイオロジクス社内資料 (薬理試験-in vitro薬理作用-)
- 7) YLバイオロジクス社内資料 (薬理試験-マウスのコラーゲン誘発関節炎モデルにおける検討-)

### ＜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。

YLバイオロジクス株式会社 お客様相談室  
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-31-1

☎ 0120-670-027

受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日・当社休日を除く)

販売元



株式会社 陽進堂  
富山県富山市婦中町萩原3697番地8号

製造販売元



YLバイオロジクス株式会社  
東京都中央区日本橋浜町2丁目31番1号

D0292101

**エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」****エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」****エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」****エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」**

Etanercept BS 10mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. 「TY」

Etanercept BS 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Inj. 「TY」

Etanercept BS 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. 「TY」

Etanercept BS 50mg PEN 1.0mL for S.C. Inj. 「TY」

(エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 注射液)

貯 法：遮光保存、凍結を避け、2～8℃で保存

使用期限：表示の使用期限内に使用すること。(表示の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。)

注 意：【取扱い上の注意】参照

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

|      | 10mg/1.0mL<br>シリンジ | 25mg/0.5mL<br>シリンジ | 50mg/1.0mL<br>シリンジ | 50mg/1.0mL<br>ペン |
|------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| 承認番号 |                    |                    |                    |                  |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載            |                    |                    |                  |
| 販売開始 |                    |                    |                    |                  |

**【警 告】**

1. 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注1</sup>投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。  
また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

## 2. 感染症

## (1) 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

## (2) 結核

先行バイオ医薬品<sup>注1</sup>において播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。

先行バイオ医薬品<sup>注1</sup>では、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

3. 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、先行バイオ医薬品<sup>注1</sup>を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

4. 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

## 5. (1) 関節リウマチ

本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

## (2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。【小児等への投与】の項参照

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

1. 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者 [敗血症患者を対象とした先行バイオ医薬品<sup>注1</sup>の臨床試験において、先行バイオ医薬品<sup>注1</sup>投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。【その他の注意】の項参照]
2. 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
3. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
4. 本剤の成分又は他のエタネルセプト製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
5. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
6. うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。【その他の注意】の項参照]

**【組成・性状】**

| 販売名          | エタネルセプトBS皮下注                     |                      |                      |                    |
|--------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
|              | 10mg<br>シリンジ<br>「TY」             | 25mg<br>シリンジ<br>「TY」 | 50mg<br>シリンジ<br>「TY」 | 50mg<br>ペン<br>「TY」 |
|              | 1.0mL                            | 0.5mL                | 1.0mL                | 1.0mL              |
| 有効成分・含量*     | エタネルセプト (遺伝子組換え)<br>[エタネルセプト後続2] |                      |                      |                    |
|              | 10mg                             | 25mg                 | 50mg                 | 50mg               |
| 精製白糖         | 10mg                             | 5mg                  | 10mg                 |                    |
| グリシン         | 5.62mg                           | 2.81mg               | 5.62mg               |                    |
| クエン酸ナトリウム水和物 | 4.5mg                            | 2.25mg               | 4.5mg                |                    |
| 塩化ナトリウム      | 3.8mg                            | 1.9mg                | 3.8mg                |                    |
| リン酸二水素ナトリウム  | 2.6mg                            | 1.3mg                | 2.6mg                |                    |
| 塩酸           | 適量                               | 適量                   | 適量                   |                    |
| 水酸化ナトリウム     | 適量                               | 適量                   | 適量                   |                    |
| 剤型           | 注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）              |                      |                      |                    |
| 性状           | 無色～淡黄色澄明の液                       |                      |                      |                    |
| pH           | 6.1～6.5                          |                      |                      |                    |
| 浸透圧比         | 約1（生理食塩液に対する比）                   |                      |                      |                    |

\*1シリンジ又はペン中

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。

注1) 「先行バイオ医薬品」はエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤を指す。  
 なお、「本剤」はエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 製剤を指す。

## 【効能・効果】

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL [TY]  
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL [TY]

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）  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL [TY]

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL [TY]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

### 関節リウマチ

- 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
- 本剤とアバセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。  
〔重要な基本的注意〕の項参照

### 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。

全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合にのみ本剤を投与すること。

## 【用法・用量】

### 関節リウマチ

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続2〕として10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

### 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

本剤を、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続2〕として0.2～0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。（小児の1回投与量は成人の標準用量（1回25mg）を上限とすること）

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 50mgシリンジ及び50mgペンは1回の投与量が50mgの患者にのみ投与すること。なお、1回に本剤の全量を使用すること。
- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。  
本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔重要な基本的注意〕の項参照
- 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。
- 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3～4日間隔とすること。

## 【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）

- 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- 結核の既往患者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
- 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。〔副作用〕の「重大な副作用」の項参照〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〔副作用〕の「重大な副作用」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替の際も注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。  
1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者  
2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者  
3) インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者  
4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者  
また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
- 先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起因している。
- 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。〔「その他の注意」の項参照〕
- 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。〔「副作用」の「その他の副作用」の項参照〕
- 先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕  
また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>の臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。〔「その他の注意」の項参照〕
- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性に対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

2)使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器(注射針一体型)を廃棄する容器を提供すること。

(11)先行バイオ医薬品<sup>註1)</sup>投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

(12)本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、先行バイオ医薬品<sup>註1)</sup>を含む抗TNF製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が先行バイオ医薬品<sup>註1)</sup>を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

### 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   |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| サラゾスルファピリジン | サラゾスルファピリジン投与中の患者に先行バイオ医薬品 <sup>註1)</sup> を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。 | 機序は不明である。 |

### 4. 副作用

本剤50mgを週1回投与された関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象症例263例中68例(25.9%)に副作用及び臨床検査値異常が認められ、その主なものは、感染症<sup>註2)</sup>36例(13.7%)、注射部位反応<sup>註3)</sup>21例(8.0%)、白血球減少症4例(1.5%)、好中球減少症4例(1.5%)、発熱3例(1.1%)、上気道の炎症2例(0.8%)等であった。(承認時)

注2) 鼻咽頭炎、咽頭炎、気管支炎、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、副鼻腔炎、尿路感染等

注3) 注射部位反応、紅斑、内出血、そう痒感

#### (1) 重大な副作用

1) 敗血症(頻度不明)<sup>註4)</sup>、肺炎(ニューモシスチス肺炎を含む)(1.1%)、真菌感染症(0.4%)等の日和見感染症(0.4%)

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。なお、先行バイオ医薬品<sup>註1)</sup>において感染症により死亡に至った症例が報告されている。(発現頻度は、承認時(関節リウマチ)までの臨床試験の成績より算出した。)

2) 結核(頻度不明)<sup>註4)</sup>

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、先行バイオ医薬品<sup>註1)</sup>において肺外結核(胸膜、リンパ節等)も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 重篤なアレルギー反応(頻度不明)<sup>註4)</sup>

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 重篤な血液障害(頻度不明)<sup>註4)</sup>

再生不良性貧血及び汎血球減少(致命的な転帰に至った例を含む)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状(発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等)があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。

5) 脱髄疾患(頻度不明)<sup>註4)</sup>

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

#### 6) 間質性肺炎(0.4%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断( $\beta$ -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

(発現頻度は、承認時(関節リウマチ)までの臨床試験の成績より算出した。)

7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明)<sup>註4)</sup>

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

8) 肝機能障害(頻度不明)<sup>註4)</sup>

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、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) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)<sup>註4)</sup>、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)<sup>註4)</sup>、多形紅斑(頻度不明)<sup>註4)</sup>

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎(頻度不明)<sup>註4)</sup>

抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管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) 急性腎障害(頻度不明)<sup>註4)</sup>、ネフローゼ症候群(頻度不明)<sup>註4)</sup>

急性腎障害、ネフローゼ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。

12) 心不全(頻度不明)<sup>註4)</sup>

心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 頻度<br>種類 | 5%以上                                 | 1~5%<br>未満 | 1%未満                                    | 頻度不明 <sup>註4)</sup>                                                                                 |
|----------|--------------------------------------|------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 呼吸器      | 鼻咽頭炎                                 | 咽頭炎        | 気管支炎、副鼻腔炎、上気道の炎症、咳嗽、鼻炎、扁桃炎、インフルエンザ、気道感染 | 感冒、上気道感染、鼻漏、喘息、喀痰、嘔声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞、胸水                                              |
| 皮膚       |                                      |            | 発疹、蕁麻疹、足部白癬、光線過敏症、膿疱疹                   | 湿疹、皮膚炎、紅斑、そう痒症、脱毛、爪囲炎、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、爪の異常、肝臓、乾癬(悪化を含む)、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑、乾癬様皮疹                        |
| 消化器      |                                      |            | 口内炎、嘔吐、歯周炎                              | 胃腸炎、下痢・軟便、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、便秘、食欲不振、歯肉炎、齦炎、胃部不快感、消化性潰瘍、咽頭不快感、口唇炎(口角炎等)、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、肺炎 |
| 投与部位     | 注射部位反応 <sup>註5)</sup> (紅斑、内出血、そう痒感等) |            |                                         | 注射部位反応 <sup>註5)</sup> (出血斑、皮膚炎、疼痛、挫傷等)                                                              |
| 泌尿器      |                                      |            | 尿路感染(膀胱炎等)                              | 腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿、蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石                                                        |

| 頻度<br>種類  | 5%以上 | 1~5%<br>未満 | 1%未満                             | 頻度不明 <sup>※4</sup>                                                                                                           |
|-----------|------|------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 精神<br>神経系 |      |            |                                  | 頭痛、浮動性めまい、感覚減退（しびれ感等）、不眠、錯感覚（ピリピリ感等）、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚                                                           |
| 肝臓        |      |            | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇 | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇                                                                                             |
| 循環器       |      |            | 高血圧                              | 血圧上昇、動悸、潮紅、期外収縮、頻脈、血管炎（白血球破砕性血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病等）                                                                           |
| 血液        |      |            | 白血球増加症、リンパ球増加症、好中球数増加            | 貧血（鉄欠乏性を含む）、ヘモグロビン減少、好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、血沈亢進、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加                                                |
| 眼         |      |            |                                  | 結膜炎、麦粒腫、ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、目のちらつき、眼乾燥、眼痛、強膜炎、眼の異常感                                                                     |
| 筋・<br>骨格系 |      |            |                                  | 化膿性関節炎、疼痛（四肢、腰、背部、臀部等）、関節痛、筋痛、ループス様症候群 <sup>※5</sup> 、滑膜炎、肩こり、靱帯障害、関節脱臼、脊椎症                                                  |
| 抵抗機構      |      |            | 帯状疱疹、口腔ヘルペス                      | 蜂巣炎、膿瘍、創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス                                                                                                |
| 生殖器       |      |            |                                  | 月経不順、乳腺炎                                                                                                                     |
| その他       |      | 発熱         | コレステロール増加、CRP 増加                 | 倦怠感、浮腫（局所性を含む）、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性 <sup>※6</sup> 、難聴、気分不良、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少 |

発現頻度は、承認時（関節リウマチ）までの臨床試験の成績より算出した。

注4）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<sup>※1</sup>で認められているもの。

注5）注射部位反応は、投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

注6）「その他の注意」参照のこと。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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) 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、感染症発現のリスクが否定できないため、生ワクチン接種時などには感染に注意すること。〔先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>は胎盤通過性があり、出生児の血清から先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>が検出されたとの報告がある。〕

(3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>はヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

#### 7. 小児等への投与

4歳未満の幼児等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

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>の内毒素血症試験において、健康被験者に60mg/m<sup>2</sup>までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32mg/m<sup>2</sup>の静脈内投与〔その後は皮下投与16mg/m<sup>2</sup>（～25mg）を1週間に2回投与〕であった。本剤の解毒薬は知られていない。

#### 9. 適用上の注意

##### (1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

##### (2) 投与前

- 1) 投与約15～30分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。
- 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

##### (3) 投与時

- 1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
- 2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

##### (4) その他

本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

#### 10. その他の注意

(1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間までの投与期間で実施されており、52週を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2) 先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>の比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（ANA）（≥1：40）、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>において報告されている。

(3) 海外において、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。

(4) 本剤においてがん原性試験は実施されていない。

(5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

(6) 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は先行バイオ医薬品<sup>※1</sup> 0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>の投与では疾患の進行を妨げることができず、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%（10/33例）、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup> 0.15mg/kg群で30%（9/30例）、0.45mg/kg群で48%（14/29例）、1.5mg/kg群で53%（26/49例）であった<sup>1)</sup>。

(7) 海外でうつ血性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象とした先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>の2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された（追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7カ月、5.7カ月であった）。最初の試験では、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup> 25mg週2回群（308例）及び先行バイオ医薬品<sup>※1</sup> 25mg週3回群（308例）のいずれも、プラセボ群（309例）と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後24週の心不全の悪化は、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup> 25mg週2回群が89例（29%）、25mg週3回群が83例（27%）、プラセボ群が62例（20%）であった。また最終死亡例数は、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup> 25mg週2回群が55例（18%）、25mg週3回群61例（20%）、プラセボ群が44例（14%）であった。2番目の試験では、1123例が先行バイオ医薬品<sup>※1</sup> 25mg週1回群、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup> 25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった<sup>2)</sup>。

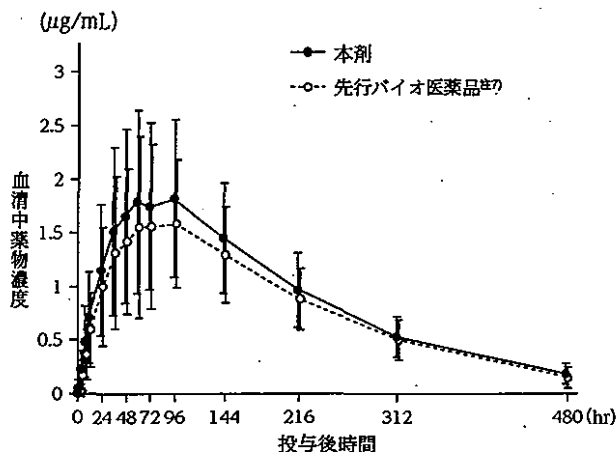
なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある<sup>3)</sup>。

(8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

## 【薬物動態】

### 血中濃度

健康成人男子58名を対象にエタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」と先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>皮下注25mgシリンジ0.5mLを単回皮下投与して薬物動態を検討した。血中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の対数値の差の90%信頼区間は、同等性の判定基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲であったため、両製剤は同等であることが示された<sup>4)</sup>。



薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, n=58)

| 被験製剤                    | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h)* |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 本剤                      | 1.97±0.86                   | 431.28±163.92                   | 83.0±29.8               | 115.1±21.8               |
| 先行バイオ医薬品 <sup>註7)</sup> | 1.74±0.86                   | 380.84±142.77                   | 81.1±20.3               | 114.8±18.3               |

\*n=57

註7) 先行バイオ医薬品：エンブレル® (国内で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

## 【臨床成績】

### 国際共同Ⅲ相試験

一定用量のメトトレキサート療法を受けているにもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者を対象としたエタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」及び先行バイオ医薬品<sup>註8)</sup>皮下注50mgシリンジ1.0mL週1回投与との二重盲検比較試験 (有効性解析対象例数517例) における投与24週時のACR20改善率を示す。

Mantel-Haenszel検定により地域間の調整を行った全地域における投与開始後24週のACR20改善率は、本剤が83.3% (219/263例)、先行バイオ医薬品<sup>註8)</sup>が88.2% (224/254例) であり、ACR20改善率の差は-4.8%、95%信頼区間は-10.81%~1.12%であった。ACR20改善率の差の95%信頼区間が、あらかじめ設定した同等性許容域 (±15%) の範囲内であったことから、本剤の有効性は先行バイオ医薬品<sup>註8)</sup>と同等であることが確認された<sup>5)</sup>。

24週時におけるACR20改善率

|                          | 本剤<br>(263例)        | 先行バイオ医薬品 <sup>註8)</sup><br>(254例) |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| ACR20改善率                 | 83.3% (219/263例)    | 88.2% (224/254例)                  |
| ACR20改善率の差*<br>[95%信頼区間] | -4.8 [-10.81, 1.12] |                                   |

\*地域を層別因子としたMantel-Haenszel法により算出

註8) 先行バイオ医薬品：Enbrel® (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

## 【薬効薬理】

1. TNFファミリーに対する結合親和性 (in vitro)  
本剤の可溶性TNFα及び可溶性LTαに対する結合親和性は先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>、<sup>註9)</sup>と同程度であった<sup>6)</sup>。
2. TNFα誘導性細胞傷害に対する阻害活性 (in vitro)  
本剤はマウス線維芽細胞株WEHI-13VAR細胞においてTNFα誘導性細胞傷害を抑制し、そのTNFα中和活性は先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>、<sup>註9)</sup>と同程度であった<sup>6)</sup>。
3. 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (in vitro)  
死細胞由来プロテアーゼ活性をマーカーとしてADCC活性を検討したところ、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>ともにADCC活性が認められ、本剤のADCC活性は先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>より高かった<sup>6)</sup>。
4. 関節炎抑制作用 (マウス)  
本剤は反復投与 (皮下) することにより、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて関節炎の発症を抑制し、その程度は先行バイオ医薬品<sup>註9)</sup>と同様であった<sup>7)</sup>。

註7) 先行バイオ医薬品：エンブレル® (国内で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

註8) 先行バイオ医薬品：Enbrel® (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

註9) 先行バイオ医薬品：Enbrel® (インドで承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エタネルセプト (遺伝子組換え)

[エタネルセプト後続2]

Etanercept (Genetical Recombination)

[Etanercept Biosimilar 2]

化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment), dimer

本質：エタネルセプト [エタネルセプト後続2] は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~235番目はヒト腫瘍壊死因子II型受容体の細胞外ドメイン、また236~467番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。エタネルセプト [エタネルセプト後続2] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エタネルセプト [エタネルセプト後続2] は、467個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質 (分子量：約150,000) である。

総アミノ酸数：934個

## 【取扱い上の注意】

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も光を遮り保存すること。

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」：1キット

## 【主要文献及び文献請求先】

### <主要文献>

- 1) Fisher, C. J., et al. : N. Engl. J. Med., 334 : 1697 (1996)
- 2) Mann, D. L., et al. : Circulation, 109 : 1594 (2004)
- 3) Chung, E. S., et al. : Circulation, 107 : 3133 (2003)
- 4) YLバイオロジクス社内資料 (国内第I相試験)
- 5) YLバイオロジクス社内資料 (国際共同Ⅲ相試験)
- 6) YLバイオロジクス社内資料 (薬理試験-in vitro薬理作用-)
- 7) YLバイオロジクス社内資料 (薬理試験-マウスのコラーゲン誘発関節炎モデルにおける検討-)

### <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。

YLバイオロジクス株式会社 お客様相談室

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-31-1

☎ 0120-670-027

受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日・当社休日を除く)

販売

**帝人ファーマ株式会社**

東京都千代田区豊が丘3丁目2番1号

製造販売元



**YLバイオロジクス株式会社**

東京都中央区日本橋浜町2丁目31番1号

D0292201

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」  
 エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」  
 エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」  
 エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」

Etanercept BS 10mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. "Nichiiiko"

Etanercept BS 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Inj. "Nichiiiko"

Etanercept BS 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. "Nichiiiko"

Etanercept BS 50mg PEN 1.0mL for S.C. Inj. "Nichiiiko"

(エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 注射液)

貯 法: 遮光保存、凍結を避け、2~8℃で保存

使用期限: 表示の使用期限内に使用すること。(表示の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。)

注 意: [取扱上の注意] 参照

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

|      | 10mg/1.0mL<br>シリンジ | 25mg/0.5mL<br>シリンジ | 50mg/1.0mL<br>シリンジ | 50mg/1.0mL<br>ペン |
|------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| 承認番号 |                    |                    |                    |                  |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載            |                    |                    |                  |
| 販売開始 |                    |                    |                    |                  |

## 【警 告】

1. 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。  
また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

## 2. 感染症

## (1) 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

## (2) 結核

先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> において播種性結核 (粟粒結核) 及び肺外結核 (胸膜、リンパ節等) を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。

先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> では、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

3. 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

4. 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

## 5. (1) 関節リウマチ

本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

## (2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。[「小児等への投与」の項参照]

## 【禁 忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者 [敗血症患者を対象とした先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> の臨床試験において、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。[「その他の注意」の項参照]
2. 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
3. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
4. 本剤の成分又は他のエタネルセプト製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
5. 脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
6. うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。[「その他の注意」の項参照]

## 【組成・性状】

| 販売名          | エタネルセプトBS皮下注                     |                       |                       |                     |
|--------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
|              | 10mg<br>シリンジ<br>「日医工」            | 25mg<br>シリンジ<br>「日医工」 | 50mg<br>シリンジ<br>「日医工」 | 50mg<br>ペン<br>「日医工」 |
|              | 1.0mL                            | 0.5mL                 | 1.0mL                 | 1.0mL               |
| 有効成分・含量*     | エタネルセプト (遺伝子組換え)<br>[エタネルセプト後続2] |                       |                       |                     |
|              | 10mg                             | 25mg                  | 50mg                  | 50mg                |
| 精製白糖         | 10mg                             | 5mg                   | 10mg                  |                     |
| グリシン         | 5.62mg                           | 2.81mg                | 5.62mg                |                     |
| クエン酸ナトリウム水和物 | 4.5mg                            | 2.25mg                | 4.5mg                 |                     |
| 塩化ナトリウム      | 3.8mg                            | 1.9mg                 | 3.8mg                 |                     |
| リン酸二水素ナトリウム  | 2.6mg                            | 1.3mg                 | 2.6mg                 |                     |
| 塩酸           | 適量                               | 適量                    | 適量                    |                     |
| 水酸化ナトリウム     | 適量                               | 適量                    | 適量                    |                     |
| 剤型           | 注射剤 (プレフィルドシリンジ又はペン)             |                       |                       |                     |
| 性状           | 無色～淡黄色澄明の液                       |                       |                       |                     |
| pH           | 6.1~6.5                          |                       |                       |                     |
| 浸透圧比         | 約1 (生理食塩液に対する比)                  |                       |                       |                     |

\*1シリンジ又はペン中

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。

注1) 「先行バイオ医薬品」はエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤を指す。  
 なお、「本剤」はエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 製剤を指す。

## 【効能・効果】

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL【日医工】

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL【日医工】

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）

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL【日医工】

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL【日医工】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

### 関節リウマチ

1. 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

2. 本剤とアバセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。  
〔重要な基本的注意〕の項参照

### 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。

全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合にのみ本剤を投与すること。

## 【用法・用量】

### 関節リウマチ

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続2〕として10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

### 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

本剤を、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続2〕として0.2～0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。（小児の1回投与量は成人の標準用量（1回25mg）を上限とすること）

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 50mgシリンジ及び50mgペンは1回の投与量が50mgの患者にのみ投与すること。なお、1回に本剤の全量を使用すること。
- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。  
本剤による治療開始後、医師により適応が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔重要な基本的注意〕の項参照
- 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。
- 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3～4日間隔とすること。

## 【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）

- 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- 結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治療所見のある患者〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
- 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。〔副作用〕の「重大な副作用」の項参照〕
- 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照
- 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〔副作用〕の「重大な副作用」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替の際も注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するように指導すること。
- 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。  
1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者  
2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者  
3) インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者  
4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者  
また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
- 先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。〔その他の注意〕の項参照
- 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。〔副作用〕の「その他の副作用」の項参照
- 先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。〔副作用〕の「重大な副作用」の項参照  
また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>の臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まること報告されている。また、先行バイオ医薬品<sup>※1</sup>を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。〔その他の注意〕の項参照
- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性に対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

2)使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。

- (11)先行バイオ医薬品<sup>※1)</sup>投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (12)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、先行バイオ医薬品<sup>※1)</sup>を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が先行バイオ医薬品<sup>※1)</sup>を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

### 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   |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| サラゾスルファピリジン | サラゾスルファピリジン投与中の患者に先行バイオ医薬品 <sup>※1)</sup> を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。 | 機序は不明である。 |

### 4. 副作用

本剤50mgを週1回投与された関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象症例263例中68例（25.9%）に副作用及び臨床検査値異常が認められ、その主なものは、感染症<sup>※2)</sup>36例（13.7%）、注射部位反応<sup>※3)</sup>21例（8.0%）、白血球減少症4例（1.5%）、好中球減少症4例（1.5%）、発熱3例（1.1%）、上気道の炎症2例（0.8%）等であった。（承認時）

注2) 鼻咽頭炎、咽頭炎、気管支炎、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、副鼻腔炎、尿路感染症

注3) 注射部位反応、紅斑、内出血、そう痒感

#### (1) 重大な副作用

- 1) 敗血症（頻度不明）<sup>※4)</sup>、肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（1.1%）、真菌感染症（0.4%）等の日和見感染症（0.4%）

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。なお、先行バイオ医薬品<sup>※1)</sup>において感染症により死亡に至った症例が報告されている。（発現頻度は、承認時（関節リウマチ）までの臨床試験の成績より算出した。）

#### 2) 結核（頻度不明）<sup>※4)</sup>

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、先行バイオ医薬品<sup>※1)</sup>において肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 3) 重篤なアレルギー反応（頻度不明）<sup>※4)</sup>

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 4) 重篤な血液障害（頻度不明）<sup>※4)</sup>

再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貧食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。

#### 5) 脱髄疾患（頻度不明）<sup>※4)</sup>

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

#### 6) 間質性肺炎（0.4%）

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

（発現頻度は、承認時（関節リウマチ）までの臨床試験の成績より算出した。）

#### 7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明）<sup>※4)</sup>

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

#### 8) 肝機能障害（頻度不明）<sup>※4)</sup>

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、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) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明）<sup>※4)</sup>、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）<sup>※4)</sup>、多形紅斑（頻度不明）<sup>※4)</sup>

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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) 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明）<sup>※4)</sup>

抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管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) 急性腎障害（頻度不明）<sup>※4)</sup>、ネフローゼ症候群（頻度不明）<sup>※4)</sup>

急性腎障害、ネフローゼ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。

#### 12) 心不全（頻度不明）<sup>※4)</sup>

心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 頻度<br>種類 | 5%以上                                 | 1～5%<br>未満 | 1%未満                                    | 頻度不明 <sup>※4)</sup>                                                                                 |
|----------|--------------------------------------|------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 呼吸器      | 鼻咽頭炎                                 | 咽頭炎        | 気管支炎、副鼻腔炎、上気道の炎症、咳嗽、鼻炎、扁桃炎、インフルエンザ、気道感染 | 感冒、上気道感染、鼻漏、喘息、喀痰、嘔声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺炎、胸水                                               |
| 皮膚       |                                      |            | 発疹、蕁麻疹、足部白癬、光線過敏症、膿疱疹                   | 湿疹、皮膚炎、紅斑、そう痒症、脱毛、爪囲炎、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、爪の異常、肝臓、乾癬（悪化を含む）、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑、乾癬様皮疹                        |
| 消化器      |                                      |            | 口内炎、嘔吐、歯周炎                              | 胃腸炎、下痢・軟便、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、便秘、食欲不振、歯肉炎、齦歯、胃部不快感、消化性潰瘍、咽頭不快感、口唇炎（口角炎等）、腹部膨満、歯痛、歯菌炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、肺炎 |
| 投与部位     | 注射部位反応 <sup>※5)</sup> （紅斑、内出血、そう痒感等） |            |                                         | 注射部位反応 <sup>※5)</sup> （出血斑、皮膚炎、疼痛、挫傷等）                                                              |
| 泌尿器      |                                      |            | 尿路感染（膀胱炎等）                              | 腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿、蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石                                                        |

| 頻度<br>種類  | 5%以上 | 1~5%<br>未満 | 1%未満                             | 頻度不明 <sup>注4)</sup>                                                                                                           |
|-----------|------|------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 精神<br>神経系 |      |            |                                  | 頭痛、浮動性めまい、感覚減退（しびれ感等）、不眠、錯感覚（ビリビリ感等）、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚                                                            |
| 肝臓        |      |            | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇 | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇                                                                                              |
| 循環器       |      |            | 高血圧                              | 血圧上昇、動悸、潮紅、期外収縮、頻脈、血管炎（白血球破砕性血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病等）                                                                            |
| 血液        |      |            | 白血球増加症、リンパ球増加症、好中球数増加            | 貧血（鉄欠乏性を含む）、ヘモグロビン減少、好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、血沈亢進、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加                                                 |
| 眼         |      |            |                                  | 結膜炎、麦粒腫、ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、目のちらつき、眼乾燥、眼痛、強膜炎、目の異常感                                                                      |
| 筋・<br>骨格系 |      |            |                                  | 化膿性関節炎、疼痛（四肢、腰、背部、臀部等）、関節痛、筋痛、ループス様症候群 <sup>注5)</sup> 、滑膜炎、肩こり、靱帯障害、関節脱臼、脊椎症                                                  |
| 抵抗機構      |      |            | 帯状疱疹、口腔ヘルペス                      | 蜂巣炎、膿瘍、創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス                                                                                                 |
| 生殖器       |      |            |                                  | 月経不順、乳腺炎                                                                                                                      |
| その他       |      | 発熱         | コレステロール増加、CRP 増加                 | 倦怠感、浮腫（局所性を含む）、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性 <sup>注6)</sup> 、難聴、気分不良、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少 |

発現頻度は、承認時（関節リウマチ）までの臨床試験の成績より算出した。

注4) 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<sup>注1)</sup>で認められているもの。

注5) 注射部位反応は、投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

注6) 「その他の注意」参照のこと。

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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) 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、感染症発現のリスクが否定できないため、生ワクチン接種時などには感染に注意すること。[先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>は胎盤通過性があり、出生児の血清から先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>が検出されたとの報告がある。]

(3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>はヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

## 7. 小児等への投与

4歳未満の幼児等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

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>の内毒素血症試験において、健康被験者に60mg/m<sup>2</sup>までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32mg/m<sup>2</sup>の静脈内投与（その後は皮下投与16mg/m<sup>2</sup>（～25mg）を1週間に2回投与）であった。本剤の解毒薬は知られていない。

## 9. 適用上の注意

### (1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

### (2) 投与前

1) 投与約15～30分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。

2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

### (3) 投与時

1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

### (4) その他

本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

## 10. その他の注意

(1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間までの投与期間で実施されており、52週を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2) 先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>の比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（ANA）（≥1：40）、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。

また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>において報告されている。

(3) 海外において、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>を投与中の乾癆性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。

(4) 本剤においてがん原性試験は実施されていない。

(5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

(6) 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>の投与では疾患の進行を妨げることができず、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%（10/33例）、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 0.15mg/kg群で30%（9/30例）、0.45mg/kg群で48%（14/29例）、1.5mg/kg群で53%（26/49例）であった<sup>1)</sup>。

(7) 海外でうつ血性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象とした先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>の2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された（追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7ヵ月、5.7ヵ月であった）。最初の試験では、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週2回群（308例）及び先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週3回群（308例）のいずれも、プラセボ群（309例）と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後24週の心不全の悪化は、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週2回群が89例（29%）、25mg週3回群が83例（27%）、プラセボ群が62例（20%）であった。また最終死亡例数は、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週2回群が55例（18%）、25mg週3回群61例（20%）、プラセボ群が44例（14%）であった。2番目の試験では、1123例が先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週1回群、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった<sup>2)</sup>。

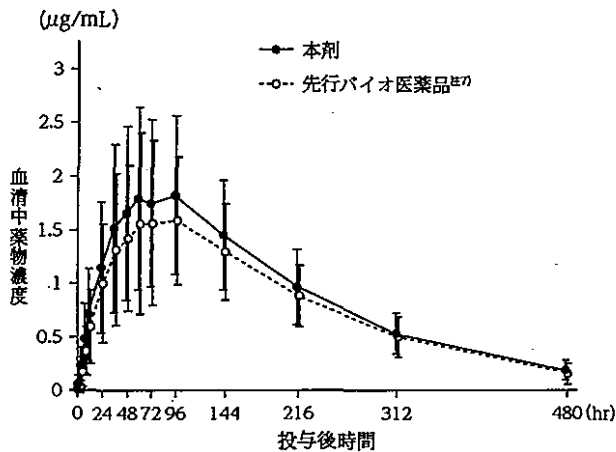
なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある<sup>3)</sup>。

(8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

## 【薬物動態】

### 血中濃度

健康成人男子58名を対象にエタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」と先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>皮下注25mgシリンジ0.5mLを単回皮下投与して薬物動態を検討した。血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の対数値の差の90%信頼区間は、同等性の判定基準であるlog (0.80) ~ log (1.25) の範囲であったため、両製剤は同等であることが示された<sup>4)</sup>。



薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, n=58)

| 被験製剤                    | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(μg·h/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h)* |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 本剤                      | 1.97±0.86                   | 431.28±163.92                   | 83.0±29.8               | 115.1±21.8               |
| 先行バイオ医薬品 <sup>註7)</sup> | 1.74±0.86                   | 380.84±142.77                   | 81.1±20.3               | 114.8±18.3               |

\*n=57

註7) 先行バイオ医薬品：エンブレル® (国内で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

## 【臨床成績】

### 国際共同第Ⅲ相試験

一定用量のメトトレキサート療法を受けているにもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者を対象としたエタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」及び先行バイオ医薬品<sup>註8)</sup>皮下注50mgシリンジ1.0mL週1回投与の二重盲検比較試験 (有効性解析対象例数517例) における投与24週時のACR20改善率を示す。Mantel-Haenszel検定により地域間の調整を行った全地域における投与開始後24週のACR20改善率は、本剤が83.3% (219/263例)、先行バイオ医薬品<sup>註8)</sup>が88.2% (224/254例) であり、ACR20改善率の差は-4.8%、95%信頼区間は-10.81%~1.12%であった。ACR20改善率の差の95%信頼区間が、あらかじめ設定した同等性許容域 (±15%) の範囲内であったことから、本剤の有効性は先行バイオ医薬品<sup>註8)</sup>と同等であることが確認された<sup>5)</sup>。

24週時におけるACR20改善率

|                          | 本剤<br>(263例)        | 先行バイオ医薬品 <sup>註8)</sup><br>(254例) |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| ACR20改善率                 | 83.3% (219/263例)    | 88.2% (224/254例)                  |
| ACR20改善率の差*<br>[95%信頼区間] | -4.8 [-10.81, 1.12] |                                   |

\*地域を層別因子としたMantel-Haenszel法により算出

註8) 先行バイオ医薬品：Enbrel® (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

## 【薬効薬理】

- TNFファミリーに対する結合親和性 (*in vitro*)  
本剤の可溶性TNFα及び可溶性LTαに対する結合親和性は先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>、<sup>註9)</sup>と同程度であった<sup>6)</sup>。
- TNFα誘導性細胞傷害に対する阻害活性 (*in vitro*)  
本剤はマウス線維芽細胞株WEHI-13VAR細胞においてTNFα誘導性細胞傷害を抑制し、そのTNFα中和活性は先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>、<sup>註9)</sup>と同程度であった<sup>6)</sup>。
- 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro*)  
死細胞由来プロテアーゼ活性をマーカーとしてADCC活性を検討したところ、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>ともにADCC活性が認められ、本剤のADCC活性は先行バイオ医薬品<sup>註7)</sup>、<sup>註8)</sup>より高かった<sup>6)</sup>。

## 4. 関節炎抑制作用 (マウス)

本剤は反復投与 (皮下) することにより、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて関節炎の発症を抑制し、その程度は先行バイオ医薬品<sup>註9)</sup>と同様であった<sup>7)</sup>。

註7) 先行バイオ医薬品：エンブレル® (国内で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

註8) 先行バイオ医薬品：Enbrel® (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

註9) 先行バイオ医薬品：Enbrel® (インドで承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤)

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エタネルセプト (遺伝子組換え)

[エタネルセプト後続2]

Etanercept (Genetical Recombination)

[Etanercept Biosimilar 2]

化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment), dimer

本質：エタネルセプト [エタネルセプト後続2] は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~235番目はヒト腫瘍壊死因子Ⅱ型受容体の細胞外ドメイン、また236~467番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。エタネルセプト [エタネルセプト後続2] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エタネルセプト [エタネルセプト後続2] は、467個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質 (分子量：約150,000) である。

総アミノ酸数：934個

## 【取扱い上の注意】

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も光を遮り保存すること。

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」：1キット

## 【主要文献及び文献請求先】

### ＜主要文献＞

- 1) Fisher, C. J., et al.: N. Engl. J. Med., 334: 1697 (1996)
- 2) Mann, D. L., et al.: Circulation, 109: 1594 (2004)
- 3) Chung, E. S., et al.: Circulation, 107: 3133 (2003)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料 (国内第Ⅰ相試験)
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験)
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料 (薬理試験—in vitro薬理作用—)
- 7) 共和薬品工業株式会社 社内資料 (薬理試験—マウスのコラーゲン誘発関節炎モデルにおける検討—)

### ＜文献請求先＞

主要文献に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

☎ (0120) 215-071

FAX (076) 442-8948

販売元  
 日医工株式会社  
富山市森田路1丁目6番21

製造販売元  
 共和薬品工業株式会社  
大阪市北区中之島3-2-4

D0292301

## (新聞発表用)

|   |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 販 売 名     | ① テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg<br>② テモダール点滴静注用 100 mg<br>③ テモゾロミド錠 20 mg 「NK」、同錠 100 mg 「NK」                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2 | 一 般 名     | テモゾロミド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 3 | 申 請 者 名   | ①② MSD 株式会社<br>③ 日本化薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | ① 1 カプセル中にテモゾロミド 20 mg 又は 100 mg を含有<br>② 1 バイアル中にテモゾロミド 104.5 mg を含有<br>③ 1 錠中にテモゾロミド 20 mg 又は 100 mg を含有                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | ①③<br>1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 75mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する。<br>その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150mg/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200mg/m <sup>2</sup> に増量することができる。<br>2. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 150mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200mg/m <sup>2</sup> に増量することができる。<br>3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100mg/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。<br><br>②<br>下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。<br>1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 75mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回 42 日間投与し、4 週間休薬する。<br>その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 150mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200mg/m <sup>2</sup> に増量することができる。<br>2. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして 150 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200mg/m <sup>2</sup> に増量することができる。<br>3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100mg/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。<br><br>(下線部を追加) |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 悪性神経膠腫<br>再発又は難治性のユーイング肉腫<br><br>(下線部を追加)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|   |        |                                                                        |
|---|--------|------------------------------------------------------------------------|
| 7 | 備<br>考 | 添付文書（案）を別紙として添付<br>本剤は、一価アルキル化薬であり、今回、再発又は難治性のユーイング肉腫に関する効能追加について申請した。 |
|---|--------|------------------------------------------------------------------------|

201x年x月改訂（第x版）  
2018年4月改訂

日本標準商品分類番号  
874219

毒薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋  
により使用すること

抗悪性腫瘍剤

テモダール®カプセル20mg

テモダール®カプセル100mg

貯法：室温保存  
使用期間：3年  
使用期限：外箱に表示

|       | カプセル20mg         | カプセル100mg        |
|-------|------------------|------------------|
| 承認番号  | 21800AMX10612000 | 21800AMX10613000 |
| 薬価収載  | 2006年9月          | 2006年9月          |
| 販売開始  | 2006年9月          | 2006年9月          |
| 国際誕生  | 1999年1月          |                  |
| 再審査結果 | 2018年3月          |                  |

TEMODAL® Capsules 20mg, 100mg  
テモゾロミドカプセル



## 【警告】

- (1) 本剤による治療は、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。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) 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による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。
- (3) 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

## 【組成・性状】

## 1. 組成

| 販売名        | テモダール®<br>カプセル 20mg                            | テモダール®<br>カプセル 100mg |
|------------|------------------------------------------------|----------------------|
| 有効成分       | テモゾロミド                                         |                      |
| 1カプセル中の含有量 | 20mg                                           | 100mg                |
| 添加物        | 無水乳糖、軽質無水ケイ酸、デンプン、グリコール酸ナトリウム、酒石酸、ステアリン酸を含有する。 |                      |

## 2. 性状

| 販売名   | テモダール®<br>カプセル 20mg | テモダール®<br>カプセル 100mg |
|-------|---------------------|----------------------|
| 剤形    | 硬カプセル剤              |                      |
| 色     | 白色不透明               |                      |
| 印字    | 茶色                  | 青色                   |
| 外形    |                     |                      |
| 号数    | 2号                  | 1号                   |
| 識別コード | Φ20mg               | Φ100mg               |

## 【効能・効果】

悪性神経腫

再発又は難治性のユーイング肉腫

## 【用法・用量】

1. 初発の悪性神経腫の場合：  
放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。  
その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。
2. 再発の悪性神経腫の場合：  
通常、成人ではテモゾロミドとして1回150mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。
3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：  
イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 一般的注意  
(1) 本剤は空腹時に投与することが望ましい（【薬物動態】「血中濃度」食事の影響の項参照）。
- (2) 悪性神経腫において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。
2. 初発の悪性神経腫の場合  
放射線照射との併用時  
(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。  
1) 好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上  
2) 血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上  
(2) 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

| 項目   | 継続基準                       | 休薬基準                                                 | 中止基準                      |
|------|----------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|
| 好中球数 | 1,500/mm <sup>3</sup> 以上   | 500/mm <sup>3</sup> 以上、1,500/mm <sup>3</sup> 未満      | 500/mm <sup>3</sup> 未満    |
| 血小板数 | 100,000/mm <sup>3</sup> 以上 | 10,000/mm <sup>3</sup> 以上、100,000/mm <sup>3</sup> 未満 | 10,000/mm <sup>3</sup> 未満 |

| 非血液学的な副作用 <sup>注1)</sup><br>(NCTC-CTC Grade) | Grade 1<br>以下 | 中等度の副作用<br>(Grade 2) | 重度又は生命を脅かす副作用<br>(Grade 3又は4) |
|----------------------------------------------|---------------|----------------------|-------------------------------|
|----------------------------------------------|---------------|----------------------|-------------------------------|

注1) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

- (3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(2) の継続基準の条件を満たしたときに限り、42日間連日経口投与を最長49日まで延長することができる。
- 放射線照射後の単剤投与時**
- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
- 1) 好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上
  - 2) 血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上
- (2) 第1クール<sup>1)</sup>の期間中、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クールで投与量を200mg/m<sup>2</sup>/日に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。
- 1) 好中球数の最低値が1,500/mm<sup>3</sup>以上
  - 2) 血小板数の最低値が100,000/mm<sup>3</sup>以上
  - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度がGrade 2（中等度）以下
- (3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上になるまで投与を開始しないこと。
- (4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m<sup>2</sup>減量とすること。
- 1) 好中球数の最低値が1,000/mm<sup>3</sup>未満
  - 2) 血小板数の最低値が50,000/mm<sup>3</sup>未満
  - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 3の非血液学的な副作用が出現した場合
- (5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。
- 1) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 4の非血液学的な副作用が出現した場合
  - 2) 100mg/m<sup>2</sup>/日未満に減量が必要となった場合
  - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じ Grade 3の非血液学的な副作用が再度出現した場合
- 3. 再発の悪性神経腫瘍の場合**
- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
- 1) 好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上
  - 2) 血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上
- (2) 第1クール以後、次の条件をすべて満たした場合に限り、次クールの投与量を200mg/m<sup>2</sup>/日に増量することができる。
- 1) 好中球数の最低値が1,500/mm<sup>3</sup>以上
  - 2) 血小板数の最低値が100,000/mm<sup>3</sup>以上
- (3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上になるまで投与を開始しないこと。
- (4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m<sup>2</sup>減量とすること。
- 1) 好中球数の最低値が1,000/mm<sup>3</sup>未満
  - 2) 血小板数の最低値が50,000/mm<sup>3</sup>未満

3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 3の非血液学的な副作用が出現した場合

- (5) 100mg/m<sup>2</sup>/日未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (1) 骨髓機能抑制のある患者〔骨髓機能抑制が増強するおそれがある。〕
  - (2) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕（【薬物動態】「血中濃度」肝機能障害患者、腎機能障害患者の項参照）
  - (3) 感染症を合併している患者〔骨髓機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。〕
  - (4) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者〔再活性化のおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
  - (5) 小児（「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照）
  - (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）
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤の投与にあたっては、骨髓機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、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、適切な処置を行うこと。
  - (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。
  - (3) 本剤による治療後、骨髓異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。
  - (4) 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。
  - (5) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復（Grade 1以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること（【臨床成績】「放射線との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。
  - (6) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること。
  - (7) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと（【臨床成績】「単独経口投与での成績（国内臨床試験）」、「放射線との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。
  - (8) 再発又は難治性のユーイング肉腫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。
3. 副作用
 

**臨床試験**

国内の承認時までの臨床試験38例（単剤投与）において、副作用は37例（97%）に認められた。主な副作用は、リンパ球減少16例（42%）、好中球減少16例（42%）、便秘16例（42%）、白血球減少13例（34%）、悪心12例（32%）、血小板減少10例（26%）、ALT（GPT）上昇10例（26%）であった。

海外の臨床試験400例（単剤投与）において認められた主な副作用は、悪心158例（40%）、嘔吐136例（34%）、疲労

89例（22%）であった。

海外の臨床試験で放射線照射との併用時288例において認められた主な有害事象<sup>注2)</sup>（本剤との因果関係に関わりなく発現した事象）は、脱毛199例（69%）、疲労156例（54%）、悪心105例（36%）、嘔吐57例（20%）であった。また、併用後の単剤投与時224例において認められた有害事象は、疲労137例（61%）、脱毛124例（55%）、悪心110例（49%）、嘔吐66例（29%）、食欲不振61例（27%）、頭痛51例（23%）、便秘49例（22%）であった。（承認時）

注2) 本試験で副作用は集計されていない。

#### 製造販売後調査

本剤及び点滴静注用製剤における特定使用成績調査において、副作用が報告されたのは安全性評価対象症例1,980例中1,396例（71%）であり、主な副作用はリンパ球数減少544例（27%）、白血球数減少417例（21%）、血小板数減少349例（18%）、肝機能異常206例（10%）、好中球数減少205例（10%）であった。（再審査終了時）

#### (1) 重大な副作用

- 1) 骨髄機能抑制（頻度不明<sup>注3)</sup>）：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、頻回に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適切な処置を行うこと。
- 2) ニューモシスチス肺炎、感染症（10%未満）：ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性腎障害、呼吸不全等が報告されている。
- 3) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、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速やかに胸部X線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。
- 4) 脳出血（10%未満）：本剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので、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。
- 5) アナフィラキシー（頻度不明<sup>注4)</sup>）：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。
- 6) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP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り、肝不全に至った症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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 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）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3) 海外の臨床試験では、Grade 3又は4の臨床検査値異常として好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、白血球減少が10%以上認められている。

注4) 海外での頻度：0.01%未満

#### (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、必要に応じ適切な処置を行うこと。

#### 【国内で認められた副作用】

|       | 10%以上                                                 | 10%未満                                                                    | 頻度不明 <sup>注5)</sup> |
|-------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 全身症状  | 倦怠感                                                   |                                                                          | 発熱、悪寒               |
| 精神神経系 | 頭痛                                                    | めまい、意識障害、感情不安定、焦燥、傾眠                                                     |                     |
| 血液    | 貧血（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少）、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少 | 単球減少、白血球増多、好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多                                       |                     |
| 肝臓    | AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇                           | γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇                                                    |                     |
| 腎臓    |                                                       | BUN上昇、クレアチニン上昇、尿潜血、蛋白尿、尿検査異常                                             |                     |
| 循環器   |                                                       | 胸部不快感、動悸、心嚢液貯留                                                           |                     |
| 消化器   | 悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢                                      | 腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、胃腸炎、歯肉炎                                                   | 消化不良                |
| 皮膚    |                                                       | 点状出血、帯状疱疹、白癬、そう痒、蜂巣炎、発疹                                                  | 脱毛、多形紅斑             |
| 神経・筋  |                                                       | しびれ、痙攣、振戦、片麻痺                                                            | 無力症                 |
| 呼吸器   |                                                       | 上気道炎、胸水、しゃっくり                                                            |                     |
| 眼     |                                                       | 霧視、眼瞼炎                                                                   |                     |
| その他   | 疲労                                                    | 浮腫、熱感、CRP上昇、血糖値上昇、ヘモグロビンA <sub>1c</sub> 上昇、血清総蛋白減少、アルブミン減少、血中ナトリウム減少、水頭症 | 味覚異常、体重減少、疼痛、尿崩症    |

注5) 海外のみで認められている副作用で企業中核データシートに記載のあるものについては頻度不明とした。

#### 【海外臨床試験で認められた副作用（単剤投与）（400例）】

|       | 10%以上    | 10%未満 <sup>注6)</sup>      |
|-------|----------|---------------------------|
| 全身症状  |          | 発熱、倦怠感                    |
| 精神神経系 | 頭痛       | 不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病    |
| 血液    |          | 血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血      |
| 腎臓    |          | 頻尿                        |
| 消化器   | 悪心、嘔吐、便秘 | 食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛       |
| 皮膚    |          | 脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血、紫斑、帯状疱疹 |
| 神経・筋  |          | 痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症 |
| 呼吸器   |          | 呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血          |
| その他   | 疲労       | 浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、カンジダ症 |

注6) 4例（1%）以上の発現が認められた副作用

【放射線照射併用時の海外臨床試験（初発腫瘍）で認められた有害事象<sup>注7)</sup>（288例）】

|       | 10%以上 | 10%未満 <sup>注8)</sup>                                                          |
|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 全身症状  |       | 発熱、悪寒                                                                         |
| 精神神経系 | 頭痛    | 不眠、めまい、失語症、意識障害、情緒不安定、傾眠、激越、錯乱、不安、無感情、行動障害、うつ病、幻覚、認知障害、会話障害、集中力障害、錐体外路障害、記憶障害 |

|      | 10%以上         | 10%未満 <sup>注7)</sup>                                                                                    |
|------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血液   |               | 貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、出血                                                                |
| 肝臓   |               | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、ALP 上昇                                                      |
| 腎臓   |               | 尿失禁、頻尿                                                                                                  |
| 循環器  |               | 高血圧、動悸、潮紅                                                                                               |
| 消化器  | 悪心、嘔吐、便秘、食欲不振 | 腹痛、下痢、消化不良、嚥下障害、口内炎、舌変色、口渇                                                                              |
| 皮膚   | 脱毛、発疹         | 皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、光線過敏症、色素沈着、そう痒、皮膚障害                                                                         |
| 神経・筋 |               | 無力症、協調運動失調、痙攣、てんかん、歩行異常、片麻痺、感覚異常、神経疾患、ニューロパシー、振戦、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋骨格痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、ミオパシー                     |
| 呼吸器  |               | 咳嗽、呼吸困難、鼻閉、肺炎、上気道感染                                                                                     |
| 眼    |               | 眼痛、視覚異常、霧視、視力低下、視野欠損                                                                                    |
| その他  | 疲労            | 状態悪化、疼痛、浮腫、血糖値上昇、低カリウム血症、体重減少、体重増加、カンジダ症、単純疱疹、感染症、中耳炎、アレルギー反応、クッシング様症状、耳痛、聴覚障害、耳鳴、放射線損傷、嗅覚異常、味覚異常、静脈血栓症 |

注7) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

注8) 2例 (1%) 以上の発現が認められた有害事象

〔併用後の単剤投与時のみに認められ、他の単剤投与では認められなかった有害事象<sup>注9)</sup>〕

発熱性好中球減少症、不安、情緒不安定、失語症、集中力障害、記憶障害、幻覚、神経疾患、ニューロパシー、知覚過敏、歩行異常、会話障害、クッシング様症状、体重増加、複視、視野欠損、眼痛、眼球乾燥、視力低下、難聴、耳痛、副鼻腔炎、聴覚障害、耳鳴、静脈血栓症、肺塞栓症、出血傾向、咳嗽、上気道感染、単純疱疹、インフルエンザ様症状、嚥下障害、口渇、腹部膨満、便秘、胃腸障害、痔核、皮膚乾燥、色素沈着、多汗、背部痛、ミオパシー、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋脱力、尿失禁、排尿異常、月経異常、月経過多、乳房痛、腔出血、腔炎、アレルギー反応、放射線損傷、状態悪化、歯の障害

注9) 2例 (1%) 以上の発現が認められた有害事象

#### 4. 高齢者への投与

海外の臨床試験において、高齢者（70歳超）では、70歳以下の患者と比較すると、好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められているので慎重に投与すること<sup>2)</sup>。

#### 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。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠を避けるよう指導すること。〔ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形（50mg/m<sup>2</sup>/日）が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。〔安全性は確立していない。〕

#### 6. 小児等への投与

(1) 悪性神経腫について、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。〔国内における使用経験が少ない。〕〔薬物動態〕「血中濃度」小児における薬物動態の項参照

(2) 再発又は難治性のユーイング肉腫について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

#### 7. 過量投与

徴候、症状：海外において、過量投与（10,000mg、5日間の同一クールでの総投与量）により汎血球減少、発熱、多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また、長期投与（連続5日間以上、最長で連続64日間）により骨髄機能抑制、感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。

処置：過量投与が起こった場合は、血液検査を行うとともに、必要に応じて対症療法を行うこと。

#### 8. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：体表面積より1日用量を算出しカプセル数が少なくなるように種類を組み合わせること。
- (2) 服用時：カプセルは開けず、また、かみ砕かずには十分の水と共に服用させること。カプセルの内容物に曝露した場合、曝露部分は速やかに洗浄すること。

#### 9. その他の注意

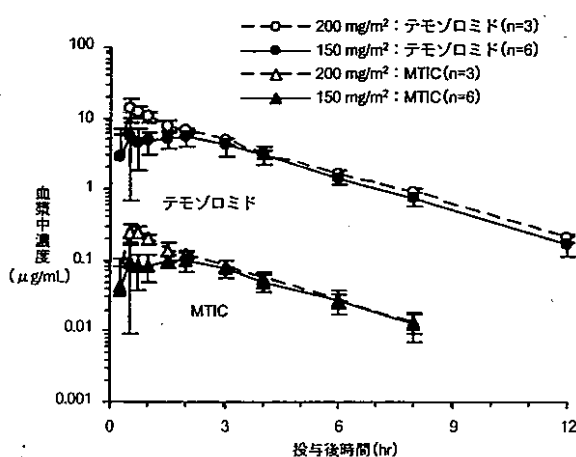
- (1) 再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある<sup>2)</sup>。
- (2) 動物実験（ラット、経口投与）で、乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある<sup>2)</sup>。
- (3) 動物実験（ラット及びイヌ、経口投与）で、精巣毒性を認めたとの報告がある<sup>2)</sup>。

#### 【薬物動態】

##### 1. 血中濃度

##### (1) 単回及び反復投与<sup>2)</sup>

悪性神経腫の再発患者（6名）に本剤の150又は200mg/m<sup>2</sup>を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したときの投与1日目の血漿中未変化体及び代謝物 MTIC（5-[(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide）濃度推移、並びに1日目及び5日目の薬物動態パラメータを以下の図表に示した。血漿中未変化体濃度は投与後約1時間にt<sub>max</sub>を示した後一相性に減衰し、t<sub>1/2λz</sub>は約2時間であった。血漿中 MTIC 濃度は未変化体濃度と平行して推移し、t<sub>max</sub>及びt<sub>1/2λz</sub>は未変化体とほぼ同じであり、AUCは未変化体の約2%であった。また、未変化体及びMTICともに反復投与による蓄積性は認められなかった。



悪性神経腫の再発患者における単回投与時の血漿中濃度推移

悪性神経腫瘍の再発患者における薬物動態パラメータ

| 分析対象   | 投与量 (mg/m <sup>2</sup> ) | 投与 (日) | t <sub>max</sub> (hr) | C <sub>max</sub> (μg/mL) | t <sub>1/2λz</sub> (hr) | AUC <sub>0-4</sub> (μg·hr/mL) | R*        |
|--------|--------------------------|--------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------|
| テモゾロミド | 150 (6名)                 | 1      | 1.42 (52)             | 7.87 (38)                | 2.14 (25)               | 25.7 (15)                     | -         |
|        |                          | 5      | 0.96 (53)             | 8.38 (36)                | 2.29 (35)               | 25.2 (10)                     | 0.986 (8) |
|        | 200 (3名)                 | 1      | 0.58 (25)             | 15.3 (5)                 | 2.03 (4)                | 35.1 (6)                      | -         |
|        |                          | 5      | 0.92 (57)             | 14.0 (30)                | 2.02 (5)                | 36.0 (4)                      | 1.03 (3)  |
| MTIC   | 150 (6名)                 | 1      | 1.42 (52)             | 0.145 (38)               | 1.98 (24)               | 0.426 (15)                    | -         |
|        |                          | 5      | 1.08 (43)             | 0.154 (28)               | 1.83 (12)               | 0.425 (12)                    | 1.00 (16) |
|        | 200 (3名)                 | 1      | 0.75 (33)             | 0.272 (15)               | 1.93 (6)                | 0.594 (7)                     | -         |
|        |                          | 5      | 0.92 (57)             | 0.284 (33)               | 1.87 (3)                | 0.636 (7)                     | 1.07 (1)  |

\*: AUC<sub>0-24hr</sub>に基づく累積係数

平均値 (%CV)

進行性癌患者 (26名、外国人) に100、150、200、250、500、750又は1000mg/m<sup>2</sup>を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC は用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた。

(2) 絶対バイオアベイラビリティ<sup>12)</sup>

進行性癌患者 (5名、外国人) に本剤の200mg/m<sup>2</sup>を単回経口投与したとき、静脈内投与時との AUC 比較から算出した絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であった。

(3) 食事の影響<sup>2)</sup>

進行性癌患者 (12名、外国人) に本剤の200mg/m<sup>2</sup>を2×2クロスオーバー法により食後 (高脂肪食) 又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与において t<sub>max</sub> が約1時間 (1.07時間から2.25時間) に遅延し、C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ約32%及び9%低下した。

(4) 肝機能障害患者<sup>10)</sup>

軽度及び中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害患者 (肝細胞癌患者13名、外国人) に本剤の150mg/m<sup>2</sup>を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び MTIC 濃度は肝機能正常患者と差を認めなかった。なお、重度の肝機能障害患者での薬物動態については十分な検討が実施されていない。

(5) 腎機能障害患者<sup>11)</sup>

各種進行性癌患者 (外国人) を対象とした第 I 相及び第 II 相試験で得られた総計445名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスとクレアチニンクリアランスの間には関連性が認められなかった。なお、重度の腎機能障害患者並びに血液透析が必要な患者における薬物動態の検討は実施されていない。

(6) 小児における薬物動態<sup>2)</sup>

小児の進行性癌患者 (年齢: 3~17歳、19名、外国人) に本剤の100、120、160、200又は240mg/m<sup>2</sup>を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目の血漿中未変化体濃度の t<sub>max</sub> は1.3~1.9時間、t<sub>1/2λz</sub> は1.4~1.8時間であり、C<sub>max</sub> 及び AUC はいずれも投与量に比例して上昇した。200 mg/m<sup>2</sup>投与群の AUC について同用量投与時の成人と比較すると、小児で成人の約1.4倍高値を示した。

(7) クリアランスに及ぼす生体側の影響因子<sup>13)</sup>

各種進行性癌患者 (外国人) を対象とした第 I 相及び第 II 相試験で得られた総計359名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスは、体のサイズ (体表面積、体重) 及び性別 (女性より男性より5%程度クリアランスが低下した) による影響を受けるが、年齢 (19~78歳)、喫煙、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、ALP、AST (GOT)、ALT (GPT) 及びクレアチニンクリアランスによる影響を受けなかった。

## 2. 分布

(1) 血漿蛋白結合<sup>14)</sup>

ヒトに<sup>14</sup>C-テモゾロミドの200mg を単回経口投与したとき、放射能の血漿蛋白結合率 (*in vivo*) は12%~16%であった。

(2) 脳脊髄液中への移行<sup>15,16)</sup>

神経腫瘍患者 (外国人) に本剤の75mg/m<sup>2</sup>を放射線治療との併用により1日1回42~49日間反復経口投与したとき (23名) 及び200mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間反復経口投与したとき (32名)、脳脊髄液中への未変化体の移行が認められ、脳脊髄液/血漿の AUC 比はそれぞれ20.6%及び20.3%であった。また、脳転移を有する悪性黒色腫患者 (1名、外国人) に本剤の150mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間反復経口投与したとき、脳脊髄液中未変化体濃度は血漿中濃度とほぼ平行して推移し、脳脊髄液/血漿の AUC 比は約30%であった。

3. 代謝<sup>14, 17)</sup>

テモゾロミドの主要な生体内変換は、テトラジン環の4位のカルボニル基における pH 依存的な加水分解と脱炭酸による MTIC への変換と、続いて起こる AIC (5-Amino-1H-imidazole-4-carboxamide) への分解であり、この MTIC から AIC への分解過程で DNA のアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンが生成される。これら一連の反応は薬物代謝酵素に依存しない化学反応である。

## 4. 排泄

進行性癌患者 (6名、外国人) に<sup>14</sup>C-テモゾロミドの200mg を単回経口投与したとき、投与後7日間で尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の約37%及び約0.8%が回収された。

## 5. 薬物相互作用

(1) 胃内 pH の影響<sup>18)</sup>

進行性癌患者 (12名、外国人) に本剤の150mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間反復経口投与し、併用薬としてラニチジンの150mg を1日2回経口投与したとき、本薬の体内動態にはラニチジン併用と非併用で変化がなく、本剤の吸収及び薬物動態に対する胃内 pH 上昇とラニチジンによる影響はほとんどないことが示唆された。

(2) クリアランスに及ぼす併用薬の影響<sup>19)</sup>

各種進行性癌患者 (外国人) を対象とした第 I 相及び第 II 相試験で得られた総計359名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、バルプロ酸との併用ではクリアランスが約4.7%低下したが、デキサメタゾン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、オンダンセトロン又はプロクロルペラジンとの併用により影響を受けなかった。

## 【臨床成績】

1. 単独経口投与での成績 (国内臨床試験)<sup>19)</sup>

初回再発の退形成性星細胞腫瘍患者を対象として、本剤単剤投与によるオープン試験を実施した。すべての患者は前治療に化学療法を受けていた。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与量として本剤1回150mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、本剤1回150又は200mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。なお、治療投与前の予防的な制吐剤の使用は必須としたが、制吐剤の種類は限定しなかった。ただし、制吐目的のステロイド使用は不可とした。その結果、退形成性星細胞腫瘍患者を対象とした海外臨床試験成績のうち、化学療法既治療群と比較した場合、国内臨床試験の奏効率 (著効+有効) は34% (9%+25%) であり、海外試験成績の30% (6%+24%) とほぼ同等であった。【臨床成績】「単独経口投与での成績 (海外臨床試験)」の項参照

2. 単独経口投与での成績 (海外臨床試験)<sup>20)</sup>

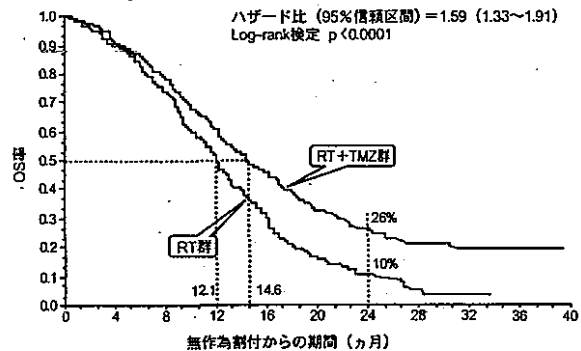
初回再発の退形成性星細胞腫瘍患者を対象として、本剤単剤投与によるオープン試験を実施した。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与量として、化学療法既治療

群では本剤1回150mg/m<sup>2</sup>を、化学療法未治療群では1回200mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、本剤1回100、150又は200mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。投与は最長2年間にわたって実施された。その結果、奏効率（著効＋有効）は、化学療法既治療群では30%（6%＋24%）、化学療法未治療群で43%（11%＋32%）であった。

| 臨床試験      | 患者          | n   | 奏効率<br>(著効＋有効)<br>95%信頼区間 | 無増悪生存 (PFS) |                      |
|-----------|-------------|-----|---------------------------|-------------|----------------------|
|           |             |     |                           | 中央値<br>(月)  | 6ヵ月生存率<br>95%信頼区間    |
| 国内第Ⅱ相臨床試験 | 全登録患者 (FAS) | 32  | 34%<br>18.6%～53.2%        | 4.1         | 40.6%<br>23.6%～57.6% |
|           | 退形成性星細胞腫患者  | 22  | 27%<br>10.7%～50.2%        | 3.9         | 31.8%<br>12.4%～51.3% |
| 海外第Ⅱ相臨床試験 | 全登録患者 (ITT) | 162 | 35%<br>28%～43%            | 5.4         | 46%<br>38%～54%       |
|           | 化学療法既治療群    | 97  | 30%<br>21%～40%            | 4.8         | 44%<br>34%～54%       |
|           | 化学療法未治療群    | 65  | 43%<br>31%～56%            | 6.2         | 50%<br>38%～63%       |
|           | 退形成性星細胞腫患者  | 111 | 35%<br>26%～45%            | 5.5         | 48%<br>39%～58%       |
|           | 化学療法既治療群    | 69  | 26%<br>16%～38%            | 4.8         | 45%<br>33%～57%       |
|           | 化学療法未治療群    | 42  | 50%<br>34%～66%            | 6.3         | 54%<br>39%～69%       |

### 3. 放射線との併用療法での成績（海外臨床試験）<sup>2)</sup>

初発の膠芽腫と診断された患者573名を対象に、放射線単独療法を対照群（n＝286、RT 群）とし、本剤と局所放射線併用療法（n＝287、RT＋TMZ 群）による初発時の膠芽腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施した。局所放射線療法は1日1回2Gy 週5日間の6週間照射とした。放射線照射時は本剤1日1回75mg/m<sup>2</sup>を6週間連日経口投与し（最長49日）、放射線療法終了後4週間の休薬期間を設けた。その後、第1クールでは本剤1回150mg/m<sup>2</sup>、第2クール以降は、100、150又は200mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間経口投与後、23日間休薬の計28日を1クールとし、6クール施行した。局所放射線療法との併用期間中はニューモシスチス肺炎に対する予防処置（ペンタミジンの吸入又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤の投与）を全例で実施し、リンパ球減少が認められた患者には、これが回復する（CTC Grade1以下）まで予防処置を継続することとした。なお、局所放射線との併用前には、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬又はメトクロプラミドによる制吐予防療法が推奨された。また、本剤単独の投与中にも5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬による制吐予防療法が必要とされた。その結果、本剤との併用群は放射線単独群に比べ、全生存期間（Overall Survival：OS）を有意に延長させた。中央値は本剤との併用群で14.6ヵ月、放射線単独群で12.1ヵ月であった（p<0.0001）。ハザード比は、放射線単独群に対して1.59（95%信頼区間＝1.33～1.91）であり、2年生存率は本剤との併用群で26%、放射線単独群で10%であった。また、無増悪生存（PFS）期間の中央値は本剤との併用群で6.9ヵ月、放射線単独群で5.0ヵ月であった（p<0.0001）。



OSの生存曲線（海外第Ⅲ相比較試験）

### 【薬効薬理】

テモゾロミドは一価アルキル化薬であり、生理的 pH 条件下で非酵素的に MTIC に分解され、メチルジアゾニウムイオンとなり、DNA をメチル化することにより抗腫瘍作用を示す。

#### 1. 抗腫瘍作用<sup>24)</sup>

テモゾロミドは *in vitro* においてヒト悪性神経膠腫由来細胞に対して細胞増殖抑制作用を示した。また、テモゾロミドはヒト悪性神経膠腫由来細胞頭蓋内移植マウスにおいて生存日数を延長させた（*in vivo*）。

#### 2. 作用機序<sup>25,26)</sup>

テモゾロミドは DNA のグアニンの6位の酸素原子をメチル化することにより DNA 損傷を引き起こし、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導することにより細胞増殖抑制作用を示す（*in vitro*）。

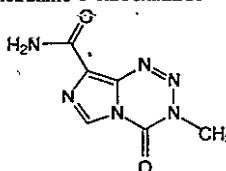
### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テモゾロミド（JAN）

Temozolomide（JAN）

化学名：3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo [5,1-d] [1,2,3,5] tetrazine-8-carboxamide

構造式：



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

分子量：194.15

性状：白色～微紅色又は淡黄褐色の粉末で、ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、水、メタノール、アセトン、又はアセトニトリルに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。

融点：約206℃（分解）

分配係数（1-オクタノール / 水系）：20.8～22.4

0.1mol/L リン酸塩緩衝液（pH 7.0）：22.0

0.1mol/L 塩酸試液：20.8

水：22.4

### 【包装】

テモゾロミドカプセル20mg：5カプセル（1カプセル×5包）

テモゾロミドカプセル100mg：5カプセル（1カプセル×5包）

### 【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（テモゾロミド：再発・難治性ユーイング肉腫）
- 2) 好中球減少・血小板減少の年齢別頻度（海外試験）（社内資料）
- 3) Doyle TJ, et al. : J Clin Oncol 2005, 23, 125s

- 4) ラット反復投与毒性試験（社内資料）
- 5) イヌ反復投与毒性試験（社内資料）
- 6) Aoki T, et al. : Int J Clin Oncol 2007, 12, 341
- 7) Brada M, et al. : Br J Cancer 1999, 81, 1022
- 8) Rudek MA, et al. : Pharmacotherapy 2004, 24, 16
- 9) Newlands ES, et al. : Br J Cancer 1992, 65, 287
- 10) 肝細胞癌患者における血中動態（海外試験）（社内資料）
- 11) Jen JF, et al. : Pharm Res 2000, 17, 1284
- 12) Estlin EJ, et al. : Br J Cancer 1998, 78, 652
- 13) 母集団薬物動態試験（海外試験）（社内資料）
- 14) Baker SD, et al. : Clin Cancer Res 1999, 5, 309
- 15) Ostermann S, et al. : Clin Cancer Res 2004, 10, 3728
- 16) 脳脊髄液中への移行（海外試験）（社内資料）
- 17) Denny BJ, et al. : Biochemistry 1994, 33, 9045
- 18) Beale P, et al. : Cancer Chemother Pharmacol 1999, 44, 389
- 19) 西川 亮 ほか：癌と化学療法 2006, 33, 1279
- 20) Yung WK, et al. : J Clin Oncol 1999, 17, 2762
- 21) Stupp R, et al. : N Engl J Med 2005, 352, 987
- 22) *In vitro* 細胞増殖抑制作用/*in vivo* 抗腫瘍作用（社内資料）
- 23) Wedge SR, et al. : Br J Cancer 1996, 73, 482
- 24) Plowman J, et al. : Cancer Res 1994, 54, 3793
- 25) *In vitro* におけるヒト腫瘍由来細胞株の増殖に対する作用（社内資料）
- 26) D'Atri S, et al. : Mol Pharmacol 1998, 54, 334

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

**MSD 株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

201~~x~~年~~x~~月改訂（第~~x~~版）  
2018年4月改訂

日本標準商品分類番号  
874219

毒薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋  
により使用すること

抗悪性腫瘍剤

# テモダール®点滴静注用100mg

貯法：2～8℃で保存  
使用期間：4年  
使用期限：外箱に表示

TEMODAL® Infusion 100mg  
注射用テモゾロミド



|       |                  |
|-------|------------------|
| 承認番号  | 22200AMX00235000 |
| 薬価収載  | 2010年4月          |
| 販売開始  | 2010年5月          |
| 国際誕生  | 1999年1月          |
| 再審査結果 | 2018年3月          |

## 【警告】

- (1) 本剤による治療は、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。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) 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による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。
- (3) 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

## 【組成・性状】

### 1. 組成

| 販売名                 |                                                        | テモダール®<br>点滴静注用100mg  |
|---------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|
| 剤形                  |                                                        | 凍結乾燥注射剤               |
| 有効成分                | テモゾロミド                                                 | 104.5mg               |
|                     | 1バイアル中の含有量<br>日本薬局方「注射用水」<br>41mLで溶解した溶液<br>40mLに含まれる量 | 100mg                 |
| 添加物<br>(1バイアル中の含有量) | D-マンニトール                                               | 627mg                 |
|                     | L-トレオニン                                                | 167mg                 |
|                     | ポリソルベート80                                              | 125mg                 |
|                     | その他                                                    | クエン酸ナトリウム水和物、塩酸を含有する。 |

本剤は上記成分を含む凍結乾燥品であり、日本薬局方「注射用水」41mLで溶解したときのテモゾロミド濃度は2.5mg/mLである。

### 2. 性状

本剤は白色～微紅色の粉末で、用時溶解して用いる注射剤である。注射用水で溶解したときの溶状、pH及び浸透圧比は以下のとおりである。

| 溶状 | pH      | 浸透圧比             |
|----|---------|------------------|
| 澄明 | 3.0～4.5 | 約0.9（生理食塩液に対する比） |

## 【効能・効果】

悪性神経腫腫

再発又は難治性のユーイング肉腫

## 【用法・用量】

下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。

### 1. 初発の悪性神経腫腫の場合：

放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして75mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回42日間投与し、4週間休薬する。

その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして150mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。

### 2. 再発の悪性神経腫腫の場合：

通常、成人ではテモゾロミドとして150mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。

### 3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：

イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

#### 1. 一般的注意

悪性神経腫腫において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

#### 2. 初発の悪性神経腫腫の場合

放射線照射との併用時

(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。

- 1) 好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上
- 2) 血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上

(2) 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

| 項目                                        | 継続基準                       | 休薬基準                                                     | 中止基準                                  |
|-------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 好中球数                                      | 1,500/mm <sup>3</sup> 以上   | 500/mm <sup>3</sup> 以上、<br>1,500/mm <sup>3</sup> 未満      | 500/mm <sup>3</sup> 未満                |
| 血小板数                                      | 100,000/mm <sup>3</sup> 以上 | 10,000/mm <sup>3</sup> 以上、<br>100,000/mm <sup>3</sup> 未満 | 10,000/mm <sup>3</sup> 未満             |
| 非血液学的な副作用 <sup>(注1)</sup><br>(NCTC-Grade) | Grade 1<br>以下              | 中等度の副作用<br>(Grade 2)                                     | 重度又は生命を<br>脅かす副作用<br>(Grade 3又は<br>4) |

注1) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

(3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(2)の継続基準の条件を満たしたときに限り、42日間連日点滴静注を最長49日まで延長することができる。

## 放射線照射後の単剤投与時

- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
- 1) 好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
  - 2) 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
- (2) 第1クール期間中、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クールで投与量を $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。
- 1) 好中球数の最低値が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
  - 2) 血小板数の最低値が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
  - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度がGrade 2（中等度）以下
- (3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上になるまで投与を開始しないこと。
- (4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を $50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量とすること。
- 1) 好中球数の最低値が $1,000/\text{mm}^3$ 未満
  - 2) 血小板数の最低値が $50,000/\text{mm}^3$ 未満
  - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 3の非血液学的な副作用が出現した場合
- (5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。
- 1) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 4の非血液学的な副作用が出現した場合
  - 2)  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 未満に減量が必要となった場合
  - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じ Grade 3の非血液学的な副作用が再度出現した場合
3. 再発の悪性神経腫瘍の場合
- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
- 1) 好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
  - 2) 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
- (2) 第1クール以後、次の条件をすべて満たした場合に限り、次クールの投与量を $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に増量することができる。
- 1) 好中球数の最低値が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
  - 2) 血小板数の最低値が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
- (3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上になるまで投与を開始しないこと。
- (4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を $50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量とすること。
- 1) 好中球数の最低値が $1,000/\text{mm}^3$ 未満
  - 2) 血小板数の最低値が $50,000/\text{mm}^3$ 未満
  - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 3の非血液学的な副作用が出現した場合
- (5)  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。

## 〈注射液の調製法及び投与法〉

本剤1バイアルに注射用水41mLを加え、穏やかに円を描くように回して溶解する（テモゾロミド $2.5\text{mg}/\text{mL}$ ）。その際、振り混ぜないこと。体表面積より計算した必要量を無菌的

に輸液バッグに移し、90分間かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
- (1) 骨髓機能抑制のある患者〔骨髓機能抑制が増強するおそれがある。〕
  - (2) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕（【薬物動態】「血中濃度」肝機能障害患者、腎機能障害患者の項参照）
  - (3) 感染症を合併している患者〔骨髓機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。〕
  - (4) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
  - (5) 小児（「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照）
  - (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）
2. 重要な基本的注意
- (1) 本剤の投与にあたっては、骨髓機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、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、適切な処置を行うこと。
  - (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。
  - (3) カプセル剤による治療後、骨髓異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。
  - (4) 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。
  - (5) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復（Grade 1以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること（【臨床成績】「放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。
  - (6) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること。
  - (7) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと（【臨床成績】「単独経口投与での成績（国内臨床試験）」、「放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。
  - (8) 再発又は難治性のユーイング肉腫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。

## 3. 副作用

## 臨床試験

本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

カプセル剤での副作用発現頻度は以下のとおりである。国内の承認時までの臨床試験38例（単剤投与）において、副作用は37例（97%）に認められた。主な副作用は、リンパ球減少16例（42%）、好中球減少16例（42%）、便秘16例（42%）、白血球減少13例（34%）、悪心12例（32%）、血小板減少10例（26%）、ALT（GPT）上昇10例（26%）であった。

海外の臨床試験400例（単剤投与）において認められた主

な副作用は、悪心158例（40%）、嘔吐136例（34%）、疲労89例（22%）であった。

海外の臨床試験で放射線照射との併用時288例において認められた主な有害事象<sup>注2)</sup>（カプセル剤との因果関係に関わりなく発現した事象）は、脱毛199例（69%）、疲労156例（54%）、悪心105例（36%）、嘔吐57例（20%）であった。また、併用後の単剤投与時224例において認められた有害事象は、疲労137例（61%）、脱毛124例（55%）、悪心110例（49%）、嘔吐66例（29%）、食欲不振61例（27%）、頭痛51例（23%）、便秘49例（22%）であった。（カプセル剤の承認時）

注2) 本試験で副作用は集計されていない。

#### 製造販売後調査

本剤及びカプセル剤における特定使用成績調査において、副作用が報告されたのは安全性評価対象症例1,980例中、1,396例（71%）であり、主な副作用はリンパ球数減少544例（27%）、白血球数減少417例（21%）、血小板数減少349例（18%）、肝機能異常206例（10%）、好中球数減少205例（10%）であった。（再審査終了時）

#### (1) 重大な副作用

- 1) 骨髓機能抑制（頻度不明<sup>注3)</sup>）：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、頻回に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適切な処置を行うこと。
- 2) ニューモシスチス肺炎、感染症（10%未満<sup>注4)</sup>）：ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性腎障害、呼吸不全等が報告されている。
- 3) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、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速やかに胸部X線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。
- 4) 脳出血（10%未満<sup>注4)</sup>）：カプセル剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので、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。
- 5) アナフィラキシー（頻度不明<sup>注5)</sup>）：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。
- 6) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP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り、肝不全に至った症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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 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）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3) 海外の臨床試験（カプセル剤）では、Grade 3又は4の臨床検査値異常として好中球減少、血小板減少、リン

パ球減少、白血球減少が10%以上認められている。

注4) 国内臨床試験（カプセル剤）での頻度

注5) 海外での頻度（カプセル剤）：0.01%未満

#### (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、必要に応じ適切な処置を行うこと。

#### 〔国内で認められた副作用〕<sup>注6)</sup>

|       | 10%以上                                                 | 10%未満                                                       | 頻度不明 <sup>注7)</sup>         |
|-------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 全身症状  | 倦怠感                                                   |                                                             | 発熱、悪寒                       |
| 精神神経系 | 頭痛                                                    | めまい、意識障害、感情不安定、焦燥、傾眠                                        |                             |
| 血液    | 貧血（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少）、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少 | 単球減少、白血球増多、好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多                          |                             |
| 肝臓    | AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇                           | γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇                                       |                             |
| 腎臓    |                                                       | BUN上昇、クレアチニン上昇、尿潜血、蛋白尿、尿検査異常                                |                             |
| 循環器   |                                                       | 胸部不快感、動悸、心嚢液貯留                                              |                             |
| 消化器   | 悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢                                      | 腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、胃腸炎、歯肉炎                                      | 消化不良                        |
| 皮膚    |                                                       | 点状出血、帯状疱疹、白癬、そう痒、蜂巣炎、発疹                                     | 脱毛、多形紅斑                     |
| 神経・筋  |                                                       | しびれ、痙攣、振戦、片麻痺                                               | 無力症                         |
| 呼吸器   |                                                       | 上気道炎、胸水、しゃっくり                                               |                             |
| 眼     |                                                       | 霧視、眼瞼炎                                                      |                             |
| 投与部位  |                                                       |                                                             | 注射部反応（疼痛、刺激感、紅斑、腫脹、熱感、そう痒感） |
| その他   | 疲労                                                    | 浮腫、熱感、CRP上昇、血糖値上昇、ヘモグロビンA1c上昇、血清総蛋白減少、アルブミン減少、血中ナトリウム減少、水頭症 | 味覚異常、体重減少、疼痛、血腫、尿崩症         |

注6) 副作用発現頻度はカプセル剤の臨床試験成績に基づく

注7) 海外のみで認められている副作用（注射剤における臨床薬物動態試験結果を含む）で企業中核データシートに記載のあるものについては頻度不明とした。

#### 〔海外臨床試験（カプセル剤投与時）で認められた副作用（単剤投与）（400例）〕

|       | 10%以上    | 10%未満 <sup>注8)</sup>      |
|-------|----------|---------------------------|
| 全身症状  |          | 発熱、倦怠感                    |
| 精神神経系 | 頭痛       | 不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病    |
| 血液    |          | 血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血      |
| 腎臓    |          | 頻尿                        |
| 消化器   | 悪心、嘔吐、便秘 | 食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛       |
| 皮膚    |          | 脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血、紫斑、帯状疱疹 |
| 神経・筋  |          | 痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症 |
| 呼吸器   |          | 呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血          |

|     | 10%以上 | 10%未満 <sup>注9</sup>       |
|-----|-------|---------------------------|
| その他 | 疲労    | 浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、カンジダ症 |

注8) 4例（1%）以上の発現が認められた副作用

〔放射線照射併用時の海外臨床試験（初発芽腫、カプセル剤投与時）で認められた有害事象<sup>注9</sup>（288例）〕

|       | 10%以上         | 10%未満 <sup>注10</sup>                                                                                    |
|-------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 全身症状  |               | 発熱、悪寒                                                                                                   |
| 精神神経系 | 頭痛            | 不眠、めまい、失語症、意識障害、情緒不安定、煩眠、激越、錯乱、不安、無感情、行動障害、うつ病、幻覚、認知障害、会話障害、集中力障害、錐体外路障害、記憶障害                           |
| 血液    |               | 貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、出血                                                                |
| 肝臓    |               | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇                                                               |
| 腎臓    |               | 尿失禁、頻尿                                                                                                  |
| 循環器   |               | 高血圧、動悸、潮紅                                                                                               |
| 消化器   | 悪心、嘔吐、便秘、食欲不振 | 腹痛、下痢、消化不良、嚥下障害、口内炎、舌変色、口渇                                                                              |
| 皮膚    | 脱毛、発疹         | 皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、光線過敏症、色素沈着、そう痒、皮膚障害                                                                         |
| 神経・筋  |               | 無力症、協調運動失調、痙攣、てんかん、歩行異常、片麻痺、感覚異常、神経疾患、ニューロパシー、振戦、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋骨格痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、ミオパシー                     |
| 呼吸器   |               | 咳嗽、呼吸困難、鼻閉、肺炎、上気道感染                                                                                     |
| 眼     |               | 眼痛、視覚異常、霧視、視力低下、視野欠損                                                                                    |
| その他   | 疲労            | 状態悪化、疼痛、浮腫、血糖値上昇、低カリウム血症、体重減少、体重増加、カンジダ症、単純疱疹、感染症、中耳炎、アレルギー反応、クッシング様症状、耳痛、聴覚障害、耳鳴、放射線損傷、嗅覚異常、味覚異常、静脈血栓症 |

注9) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

注10) 2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

〔併用後の単剤投与時（カプセル剤投与時）のみに認められ、他の単剤投与では認められなかった有害事象<sup>注11</sup>〕

発熱性好中球減少症、不安、情緒不安定、失語症、集中力障害、記憶障害、幻覚、神経疾患、ニューロパシー、知覚過敏、歩行異常、会話障害、クッシング様症状、体重増加、複視、視野欠損、眼痛、眼球乾燥、視力低下、難聴、耳痛、副鼻腔炎、聴覚障害、耳鳴、静脈血栓症、肺塞栓症、出血傾向、咳嗽、上気道感染、単純疱疹、インフルエンザ様症状、嚥下障害、口渇、腹部膨満、便失禁、胃腸障害、痔核、皮膚乾燥、色素沈着、多汗、背部痛、ミオパシー、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋脱力、尿失禁、排尿異常、月経異常、月経過多、乳房痛、腔出血、腔炎、アレルギー反応、放射線損傷、状態悪化、歯の障害

注11) 2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

#### 4. 高齢者への投与

海外の臨床試験（カプセル剤投与時）において、高齢者（70歳超）では、70歳以下の患者と比較すると、好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められているので慎重に投与すること<sup>2)</sup>。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠を避けるよう指導すること。〔ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形（50mg/m<sup>2</sup>/日）が報告されている。〕
- 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。〔安全性は確立していない。〕

#### 6. 小児等への投与

- 悪性神経腫瘍について、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。〔国内における使用経験が少ない。〕〔薬物動態〕「血中濃度」小児における薬物動態の項参照
- 再発又は難治性のユーイング肉腫について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

#### 7. 過量投与

徴候、症状：海外において、カプセル剤の過量投与（10,000 mg、5日間の同一クールでの総投与量）により汎血球減少、発熱、多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また、カプセル剤の長期投与（連続5日間以上、最長で連続64日間）により骨髓機能抑制、感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。

処置：過量投与が起こった場合は、血液検査を行うとともに、必要に応じて対症療法を行うこと。

#### 8. 適用上の注意

##### (1) 調製時

- 本剤を調製する際、手袋を使用すること。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合、直ちに水及び石鹸で十分に洗うこと。
- 本剤は室温（約25℃）で注射用水にて用時溶解し、必要に応じて生理食塩液にて希釈して用いることができる。調製後は14時間以内に投与を終了すること。また、残液は使用しないこと。
- 溶解後、溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

##### (2) 投与時

- 本剤は必ず静脈内投与とし、急速静注は行わないこと。また、皮下、筋肉内には投与しないこと（〔用法・用量〕の項参照）。
- 本剤は輸液ポンプを用い、90分間かけて点滴静注すること。投与に際し、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。
- 本剤と他の注射剤の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと（他の注射剤との適合性試験は実施していない）。なお、本剤と生理食塩液は同じ点滴ラインで投与できるが、ブドウ糖注射液とは投与しないこと。
- 末梢静脈から投与する際に、局所の組織障害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。

#### 9. その他の注意

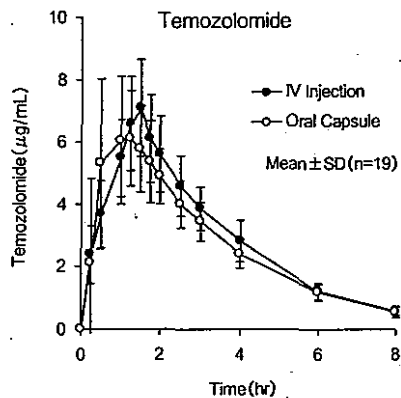
- カプセル剤の投与後に、再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある<sup>2)</sup>。
- 動物実験（ラット、経口投与）で、乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある<sup>4)</sup>。
- 動物実験（ラット及びイヌ、経口投与）で、精巣毒性を認めたとの報告がある<sup>4)</sup>。

#### 【薬物動態】

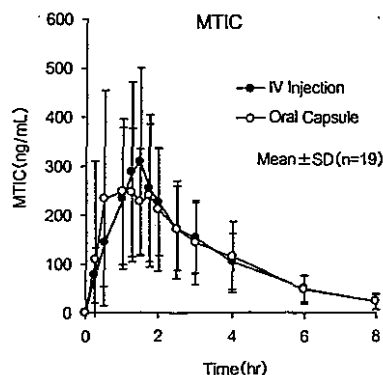
##### 1. 血中濃度

##### (1) 注射剤とカプセル剤の生物学的同等性<sup>2)</sup>

中枢神経系悪性腫瘍患者（19名、外国人）にテモゾロミド注射剤及びカプセル剤150mg/m<sup>2</sup>をそれぞれクロスオーバー法により静脈内投与（1.5時間持続注入）及び経口投与（空腹時）したとき、血漿中未変化体及び活性代謝物 MTIC（5-[(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide）濃度推移及び薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。「注射剤の1.5時間静脈内持続注入」は「カプセル剤の経口投与」と生物学的に同等であることが確認された。



テモゾロミドの血漿中濃度推移



MTICの血漿中濃度推移

中枢神経系悪性腫瘍患者におけるテモゾロミド及び  
MTICの薬物動態パラメータ

## テモゾロミド

| 製剤<br>(投与経路)                       | t <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-8</sub><br>(μg·hr/mL) |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 注射剤<br>(静脈内)                       | 1.50<br>(0.92-2.00)      | 7.44<br>(21)                | 1.81<br>(12)             | 23.4<br>(18)                     |
| カプセル剤<br>(経口)                      | 1.00<br>(0.25-2.00)      | 7.68<br>(19)                | 1.91<br>(13)             | 22.0<br>(14)                     |
| 点推定値 (%) <sup>a</sup><br>(90%信頼区間) | -                        | 97<br>(91-102)              | -                        | 106<br>(103-109)                 |

## MTIC

| 製剤<br>(投与経路)                       | t <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-8</sub><br>(ng·hr/mL) |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 注射剤<br>(静脈内)                       | 1.50<br>(1.25-1.75)      | 320<br>(61)                 | 1.80<br>(16)             | 941<br>(53)                      |
| カプセル剤<br>(経口)                      | 1.00<br>(0.25-2.00)      | 333<br>(62)                 | 1.77<br>(11)             | 944<br>(60)                      |
| 点推定値 (%) <sup>a</sup><br>(90%信頼区間) | -                        | 98<br>(91-105)              | -                        | 103<br>(98-108)                  |

平均値 (%CV, n=19) [但し t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)]

a: 注射剤 (静脈内投与) / カプセル剤 (経口投与)

(2) カプセル剤の単回及び反復投与<sup>12)</sup>

悪性神経腫瘍の再発患者 (6名) にカプセル剤の150又は200mg/m<sup>2</sup>を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したときの投与1日目及び5日目における未変化体及びMTICの薬物動態パラメータは以下に示すとおりであり、未変化体及びMTICともに反復投与による蓄積性は認められなかった。

悪性神経腫瘍の再発患者におけるカプセル剤の薬物動態  
パラメータ

| 分析対象   | 投与量<br>(mg/m <sup>2</sup> ) | 投与<br>(日) | t <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>1/2</sub> λ <sub>z</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-8</sub><br>(μg·hr/mL) | R*           |
|--------|-----------------------------|-----------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| テモゾロミド | 150<br>(6名)                 | 1         | 1.42<br>(52)             | 7.87<br>(38)                | 2.14<br>(25)                            | 25.7<br>(15)                     | -            |
|        |                             | 5         | 0.96<br>(53)             | 8.38<br>(36)                | 2.29<br>(35)                            | 25.2<br>(10)                     | 0.986<br>(8) |
|        | 200<br>(3名)                 | 1         | 0.58<br>(25)             | 15.3<br>(5)                 | 2.03<br>(4)                             | 35.1<br>(6)                      | -            |
|        |                             | 5         | 0.92<br>(57)             | 14.0<br>(30)                | 2.02<br>(5)                             | 36.0<br>(4)                      | 1.03<br>(3)  |
| MTIC   | 150<br>(6名)                 | 1         | 1.42<br>(52)             | 0.145<br>(38)               | 1.98<br>(24)                            | 0.426<br>(15)                    | -            |
|        |                             | 5         | 1.08<br>(43)             | 0.154<br>(28)               | 1.83<br>(12)                            | 0.425<br>(12)                    | 1.00<br>(16) |
|        | 200<br>(3名)                 | 1         | 0.75<br>(33)             | 0.272<br>(15)               | 1.93<br>(6)                             | 0.594<br>(7)                     | -            |
|        |                             | 5         | 0.92<br>(57)             | 0.284<br>(33)               | 1.87<br>(3)                             | 0.636<br>(7)                     | 1.07<br>(1)  |

\*: AUC<sub>0-8hr</sub>に基づく累積係数

平均値 (%CV)

また、進行性癌患者 (26名、外国人) に100、150、200、250、500、750又は1,000mg/m<sup>2</sup>を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC は用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた。

(3) 肝機能障害患者<sup>10)</sup>

軽度及び中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害患者 (肝細胞癌患者13名、外国人) にカプセル剤の150mg/m<sup>2</sup>を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びMTIC濃度は肝機能正常患者と差を認めなかった。なお、重度の肝機能障害患者での薬物動態については十分な検討が実施されていない。

(4) 腎機能障害患者<sup>11)</sup>

各種進行性癌患者 (外国人) を対象としたカプセル剤の第I相及び第II相試験で得られた総計445名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスとクレアチニンクリアランスの間には関連性が認められなかった。なお、重度の腎機能障害患者並びに血液透析が必要な患者における薬物動態の検討は実施されていない。

(5) 小児における薬物動態<sup>12)</sup>

小児の進行性癌患者 (年齢: 3~17歳、19名、外国人) にカプセル剤の100、120、160、200又は240mg/m<sup>2</sup>を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目の血漿中未変化体濃度の t<sub>max</sub> は1.3~1.9時間、t<sub>1/2</sub> λ<sub>z</sub> は1.4~1.8時間であり、C<sub>max</sub> 及び AUC はいずれも投与量に比例して上昇した。200 mg/m<sup>2</sup>投与群の AUC について同用量投与時の成人と比較すると、小児で成人の約1.4倍高値を示した。

(6) クリアランスに及ぼす生体側の影響因子<sup>13)</sup>

各種進行性癌患者 (外国人) を対象としたカプセル剤の第I相及び第II相試験で得られた総計359名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスは、体のサイズ (体表面積、体重) 及び性別 (女性は男性より5%程度クリアランスが低下した) による影響を受けるが、年齢 (19~78歳)、喫煙、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、Al-P、AST (GOT)、ALT (GPT) 及びクレアチニンクリアランスによる影響を受けなかった。

## 2. 分布

(1) 血漿蛋白結合<sup>14)</sup>

ヒトに<sup>14</sup>C-テモゾロミドの200mgを単回経口投与したとき、放射能の血漿蛋白結合率 (in vivo) は12%~16%であった。

(2) 脳脊髄液中への移行<sup>15-16)</sup>

神経腫瘍患者 (外国人) にカプセル剤の75mg/m<sup>2</sup>を放射線治療との併用により1日1回42~49日間反復経口投与したとき (23名) 及び200mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間反復経口投与したとき (32名)、脳脊髄液中への未変化体の移行が認めら

れ、脳脊髄液/血漿の AUC 比はそれぞれ20.6%及び20.3%であった。また、脳転移を有する悪性黒色腫患者 (1名、外国人) にカプセル剤の150mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間反復経口投与したとき、脳脊髄液中未変化体濃度は血漿中濃度とほぼ平行して推移し、脳脊髄液/血漿の AUC 比は約30%であった。

### 3. 代謝<sup>14, 17)</sup>

テモゾロミドの主要な生体内変換は、テトラジン環の4位のカルボニル基における pH 依存的な加水分解と脱炭酸による MTIC への変換と、続いて起こる AIC (5-amino-1H-imidazole-4-carboxamide) への分解であり、この MTIC から AIC への分解過程で DNA のアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンが産生される。これら一連の反応は薬物代謝酵素に依存しない化学反応である。

### 4. 排泄

進行性癌患者 (6名、外国人) に<sup>14</sup>C-テモゾロミドの200mgを単回経口投与したとき、投与後7日間で尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の約37%及び約0.8%が回収された。

### 5. 薬物相互作用

#### (1) クリアランスに及ぼす併用薬の影響<sup>12)</sup>

各種進行性癌患者 (外国人) を対象としたカプセル剤の第 I 相及び第 II 相試験で得られた総計359名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、バルプロ酸との併用ではクリアランスが約4.7%低下したが、デキサメタゾン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬、オンダンセトロン又はプロクロラペラジンとの併用により影響を受けなかった。

## 【臨床成績】

### 1. 単独経口投与での成績 (国内臨床試験)<sup>18)</sup>

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、カプセル剤単剤投与によるオープン試験を実施した。すべての患者は前治療に化学療法を受けていた。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与量としてカプセル剤1回150mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、カプセル剤1回150又は200 mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。なお、治療投与前の予防的な制吐剤の使用は必須としたが、制吐剤の種類は限定しなかった。ただし、制吐目的のステロイド使用は不可とした。その結果、退形成性星細胞腫患者を対象とした海外臨床試験成績のうち、化学療法既治療群と比較した場合、国内臨床試験の奏効率 (著効+有効) は34% (9%+25%) であり、海外試験成績の30% (6%+24%) とほぼ同等であった。〔臨床成績〕「単独経口投与での成績 (海外臨床試験)」の項参照

### 2. 単独経口投与での成績 (海外臨床試験)<sup>19)</sup>

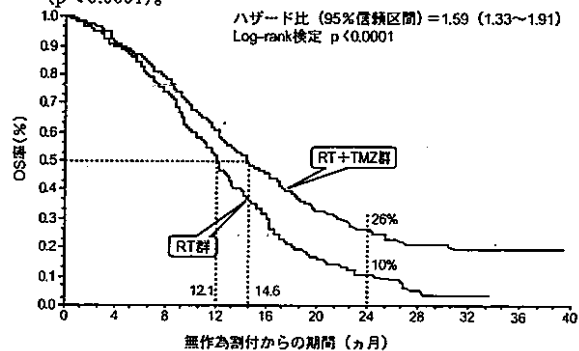
初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、カプセル剤単剤投与によるオープン試験を実施した。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与量として、化学療法既治療群ではカプセル剤1回150mg/m<sup>2</sup>を、化学療法未治療群では1回200mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、カプセル剤1回100、150又は200mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。投与は最長2年間にわたって実施された。その結果、奏効率 (著効+有効) は、化学療法既治療群では30% (6%+24%)、化学療法未治療群では43% (11%+32%) であった。

| 臨床試験         | 患者          | n  | 奏効率<br>(著効+有効)     | 無増悪生存 (PFS) |                      |
|--------------|-------------|----|--------------------|-------------|----------------------|
|              |             |    | 95%信頼区間            | 中央値<br>(月)  | 6ヵ月生存率<br>95%信頼区間    |
| 国内第 II 相臨床試験 | 全登録患者 (FAS) | 32 | 34%<br>18.6%~53.2% | 4.1         | 40.6%<br>23.6%~57.6% |
|              | 退形成性星細胞腫患者  | 22 | 27%<br>10.7%~50.2% | 3.9         | 31.8%<br>12.4%~51.3% |

|              |             |     |                |     |                |
|--------------|-------------|-----|----------------|-----|----------------|
| 海外第 II 相臨床試験 | 全登録患者 (ITT) | 162 | 35%<br>28%~43% | 5.4 | 46%<br>38%~54% |
|              | 化学療法既治療群    | 97  | 30%<br>21%~40% | 4.8 | 44%<br>34%~54% |
|              | 化学療法未治療群    | 65  | 43%<br>31%~56% | 6.2 | 50%<br>38%~63% |
|              | 退形成性星細胞腫患者  | 111 | 35%<br>26%~45% | 5.5 | 48%<br>39%~58% |
|              | 化学療法既治療群    | 69  | 26%<br>16%~38% | 4.8 | 45%<br>33%~57% |
|              | 化学療法未治療群    | 42  | 50%<br>34%~66% | 6.3 | 54%<br>39%~69% |

### 3. 放射線とカプセル剤との併用療法での成績 (海外臨床試験)<sup>20)</sup>

初発の膠芽腫と診断された患者573名を対象に、放射線単独療法を対照群 (n=286、RT 群) とし、カプセル剤と局所放射線併用療法 (n=287、RT+TMZ 群) による初発時の膠芽腫患者を対象とした第 III 相臨床試験を実施した。局所放射線療法は1日1回2Gy 週5日間の6週間照射とした。放射線照射時はカプセル剤1日1回75mg/m<sup>2</sup>を6週間連日経口投与し (最長49日)、放射線療法終了後4週間の休薬期間を設けた。その後、第1クールではカプセル剤1回150mg/m<sup>2</sup>、第2クール以降は、100、150又は200mg/m<sup>2</sup>/日を1日1回5日間経口投与後、23日間休薬の計28日を1クールとし、6クール施行した。局所放射線療法との併用期間中はニューモシスチス肺炎に対する予防処置 (ペンタミジンの吸入又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤の投与) を全例で実施し、リンパ球減少が認められた患者には、これが回復する (CTC Grade 1以下) まで予防処置を継続することとした。なお、局所放射線との併用前には、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬又はメトクロプラミドによる制吐予防療法が推奨された。また、カプセル剤単独の投与中にも5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬による制吐予防療法が必要とされた。その結果、カプセル剤との併用群は放射線単独群に比べ、全生存期間 (Overall Survival: OS) を有意に延長させた。中央値はカプセル剤との併用群で14.6ヵ月、放射線単独群で12.1ヵ月であった (p<0.0001)。ハザード比は、放射線単独群に対して1.59 (95%信頼区間=1.33~1.91) であり、2年生存率はカプセル剤との併用群で26%、放射線単独群で10%であった。また、無増悪生存 (PFS) 期間の中央値はカプセル剤との併用群で6.9ヵ月、放射線単独群で5.0ヵ月であった (p<0.0001)。



OS の生存曲線 (海外第 III 相比較試験)

## 【薬効薬理】

テモゾロミドは一個アルキル化薬であり、生理的 pH 条件下で非酵素的に MTIC に分解され、メチルジアゾニウムイオンとなり、DNA をメチル化することにより抗腫瘍作用を示す。

### 1. 抗腫瘍作用<sup>21~23)</sup>

テモゾロミドは *in vitro* においてヒト悪性神経膠腫由来細胞に対して細胞増殖抑制作用を示した。また、テモゾロミ

ドはヒト悪性神経膠腫由来細胞頭蓋内移植マウスにおいて生存日数を延長させた（*in vivo*）。

## 2. 作用機序<sup>24, 25)</sup>

テモゾロミドはDNAのグアニンの6位の酸素原子をメチル化することによりDNA損傷を引き起こし、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導することにより細胞増殖抑制作用を示す（*in vitro*）。

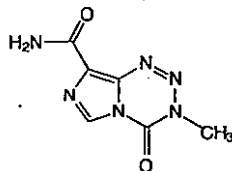
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テモゾロミド（JAN）

Temozolomide（JAN）

化学名：3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide

構造式：



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

分子量：194.15

性状：白色～微紅色又は淡黄褐色の粉末で、ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、水、メタノール、アセトン、又はアセトニトリルに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。

融点：約206℃（分解）

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
| 分配係数（1-オクタノール / 水系）      | : 20.8～22.4 |
| 0.1mol/L リン酸塩緩衝液（pH 7.0） | : 22.0      |
| 0.1mol/L 塩酸試液            | : 20.8      |
| 水                        | : 22.4      |

## 【包装】

テモダール®点滴静注用100mg：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（テモゾロミド：再発・難治性ユーイング肉腫）
- 2) 好中球減少・血小板減少の年齢別頻度（海外試験）（社内資料）
- 3) Doyle TJ, et al. : J Clin Oncol 2005, 23, 125s
- 4) ラット反復投与毒性試験（社内資料）
- 5) イヌ反復投与毒性試験（社内資料）
- 6) Diez BD, et al. : Cancer Chemother Pharmacol 2010, 65, 727
- 7) Aoki T, et al. : Int J Clin Oncol 2007, 12, 341
- 8) Brada M, et al. : Br J Cancer 1999, 81, 1022
- 9) Rudek MA, et al. : Pharmacotherapy 2004, 24, 16
- 10) 肝細胞癌患者における血中動態（海外試験）（社内資料）
- 11) Jen JF, et al. : Pharm Res 2000, 17, 1284
- 12) Estlin EJ, et al. : Br J Cancer 1998, 78, 652
- 13) 母集団薬物動態試験（海外試験）（社内資料）
- 14) Baker SD, et al. : Clin Cancer Res 1999, 5, 309
- 15) Ostermann S, et al. : Clin Cancer Res 2004, 10, 3728
- 16) 脳脊髄液中への移行（海外試験）（社内資料）
- 17) Denny BJ, et al. : Biochemistry 1994, 33, 9045
- 18) 西川 亮 ほか：癌と化学療法 2006, 33, 1279
- 19) Yung WK, et al. : J Clin Oncol 1999, 17, 2762
- 20) Stupp R, et al. : N Engl J Med 2005, 352, 987
- 21) *In vitro* 細胞増殖抑制作用 *in vivo* 抗腫瘍作用（社内資料）
- 22) Wedge SR, et al. : Br J Cancer 1996, 73, 482
- 23) Plowman J, et al. : Cancer Res 1994, 54, 3793
- 24) *In vitro* におけるヒト腫瘍由来細胞株の増殖に対する作用（社内資料）
- 25) D'Attri S, et al. : Mol Pharmacol 1998, 54, 334

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元

**MSD 株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

2010年0月作成

日本標準商品分類番号  
874219

＜規制区分＞  
毒薬、処方箋医薬品\*  
＜貯 法＞  
室温保存、気密容器  
＜使用期限＞  
3 年（外箱に表示）  
＜取扱い上の注意＞  
【取扱い上の注意】の項参照

抗悪性腫瘍剤  
テモゾロミド錠 20mg 「NK」  
テモゾロミド錠 100mg 「NK」  
Temozolomide Tab. 20mg・100mg 「NK」  
テモゾロミド錠

|      |             |               |
|------|-------------|---------------|
| 承認番号 | 20mg        | 22900AMX00866 |
|      | 100mg       | 22900AMX00865 |
| 薬価収載 | 2017 年 12 月 |               |
| 販売開始 | 2017 年 12 月 |               |
| 効能追加 | 2010 年 0 月  |               |

\*注意-医師等の処方箋により使用すること

【警 告】

- (1) 本剤による治療は、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。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) 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による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。
- (3) 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること。  
〔「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用 (1) 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)

- (1) 本剤又はダカルバジン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  
〔「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

テモゾロミド錠 20mg 「NK」及びテモゾロミド錠 100mg 「NK」は、1 錠中にそれぞれ次の成分を含有する。

|      | 成分                                                                           | 含有量    |         |
|------|------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|
|      |                                                                              | 20mg   | 100mg   |
| 有効成分 | テモゾロミド                                                                       | 20.0mg | 100.0mg |
| 添加物  | D-マンニトール、カルメロース、ステアリン酸、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、プロピレングリコール、三二酸化鉄、カルナウバロウ |        |         |

2. 製剤の性状

テモゾロミド錠 20mg 「NK」及びテモゾロミド錠 100mg 「NK」は、淡紅白色のフィルムコーティング錠である。

|       | 本体表示             | 直径 (mm)                                                                                      | 厚さ (mm)                                                                                      | 質量 (mg) |
|-------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 20mg  | テモゾロミド:<br>20NK  | <br>約 6.1 | <br>約 2.5 | 約 70    |
| 100mg | テモゾロミド:<br>100NK | <br>約 8.6 | <br>約 4.1 | 約 260   |

【効能・効果】

悪性神経膠腫

再発又は難治性のユーイング肉腫

【用法・用量】

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：

放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 75mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。

2. 再発の悪性神経膠腫の場合：

通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 150mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。

3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：

イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 一般的注意

- (1) 本剤は空腹時に投与することが望ましい。
- (2) 悪性神経膠腫において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

2. 初発の悪性神経膠腫の場合

放射線照射との併用時

(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。

- 1) 好中球数が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
- 2) 血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 以上

(2) 少なくとも週 1 回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

| 項目                                           | 継続基準                       | 休薬基準                                                     | 中止基準                            |
|----------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 好中球数                                         | 1,500/mm <sup>3</sup> 以上   | 500/mm <sup>3</sup> 以上、<br>1,500/mm <sup>3</sup> 未満      | 500/mm <sup>3</sup> 未満          |
| 血小板数                                         | 100,000/mm <sup>3</sup> 以上 | 10,000/mm <sup>3</sup> 以上、<br>100,000/mm <sup>3</sup> 未満 | 10,000/mm <sup>3</sup> 未満       |
| 非血液学的な副作用 <sup>(注1)</sup><br>(NCI-CTC Grade) | Grade 1 以下                 | 中等度の副作用<br>(Grade 2)                                     | 重度又は生命を脅かす副作用<br>(Grade 3 又は 4) |

注 1) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

- (3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(2) の継続基準の条件を満たしたときに限り、42 日間連日経口投与を最長 49 日まで延長することができる。

放射線照射後の単剤投与時

(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。

- 1) 好中球数が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
- 2) 血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 以上

(2) 第1クルールの期間中、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クルールで投与量を200mg/m<sup>2</sup>/日に増量すること。なお、第2クルール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクルールでは増量しないこと。

- 1) 好中球数の最低値が1,500/mm<sup>3</sup>以上
- 2) 血小板数の最低値が100,000/mm<sup>3</sup>以上
- 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度がGrade 2(中等度)以下

(3) 各クルールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クルールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クルールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上になるまで投与を開始しないこと。

(4) 各クルール開始にあたっては、直前のクルールにおいて次の場合には本剤を50mg/m<sup>2</sup>減量とすること。

- 1) 好中球数の最低値が1,000/mm<sup>3</sup>未満
- 2) 血小板数の最低値が50,000/mm<sup>3</sup>未満
- 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合

(5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。

- 1) 脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 4の非血液学的な副作用が出現した場合
- 2) 100mg/m<sup>2</sup>/日未満に減量が必要となった場合
- 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクルールと同じGrade 3の非血液学的な副作用が再度出現した場合

### 3. 再発の悪性神経腫瘍の場合

(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。

- 1) 好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上
- 2) 血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上

(2) 第1クルール以後、次の条件をすべて満たした場合に限り、次クルールの投与量を200mg/m<sup>2</sup>/日に増量することができる。

- 1) 好中球数の最低値が1,500/mm<sup>3</sup>以上
- 2) 血小板数の最低値が100,000/mm<sup>3</sup>以上

(3) 各クルールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クルールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クルールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上になるまで投与を開始しないこと。

(4) 各クルール開始にあたっては、直前のクルールにおいて次の場合には本剤を50mg/m<sup>2</sup>減量とすること。

- 1) 好中球数の最低値が1,000/mm<sup>3</sup>未満
- 2) 血小板数の最低値が50,000/mm<sup>3</sup>未満
- 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合

(5) 100mg/m<sup>2</sup>/日未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄機能抑制のある患者  
[骨髄機能抑制が増強するおそれがある。]
- (2) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者  
[副作用が強くなるおそれがある。]
- (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) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

[再活性化するおそれがある。] (「2. 重要な基本的注意」の項参照)

### (5) 小児

[「2. 重要な基本的注意」、「6. 小児等への投与」の項参照]

### (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

[「4. 高齢者への投与」の項参照]

## 2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与にあたっては、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、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、適切な処置を行うこと。

(2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。

(3) テモソロミド製剤による治療後に、骨髄異形成症候群(MDS)や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。

(4) 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。

(5) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復(Grade 1以下)するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること。

(6) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること。

(7) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

(8) 再発又は難治性のユーイング肉腫に本剤を使用する際には、関連文獻(「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。

## 3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 骨髄機能抑制：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、頻回に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適切な処置を行うこと。

2) ニューモシスチス肺炎、感染症：ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性腎障害、呼吸不全等が報告されている。

3) 間質性肺炎：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線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

4) 脳出血：テモソロミド製剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので、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。

- 5) アナフィラキシー：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。
- 6) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 $\gamma$ -GTP 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り、肝不全に至った症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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 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)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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、必要に応じ適切な処置を行うこと。

[国内で認められた副作用]

|       | 頻度不明                                                                                           |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 全身症状  | 発熱、悪寒、倦怠感                                                                                      |
| 精神神経系 | 頭痛、めまい、意識障害、感情不安定、焦燥、傾眠                                                                        |
| 血液    | 貧血 (ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少)、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少、単球減少、白血球増多、好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多      |
| 肝臓    | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇                              |
| 腎臓    | BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿潜血、蛋白尿、尿検査異常                                                                  |
| 循環器   | 胸部不快感、動悸、心嚢液貯留                                                                                 |
| 消化器   | 消化不良、悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、胃腸炎、歯肉炎                                                   |
| 皮膚    | 脱毛、多形紅斑、点状出血、帯状疱疹、白癬、そう痒、蜂巣炎、発疹                                                                |
| 神経・筋  | 無力症、しびれ、痙攣、振戦、片麻痺                                                                              |
| 呼吸器   | 上気道炎、胸水、しゃっくり                                                                                  |
| 眼     | 霧視、眼瞼炎                                                                                         |
| その他   | 味覚異常、体重減少、疼痛、尿崩症、疲労、浮腫、熱感、CRP 上昇、血糖値上昇、ヘモグロビン A <sub>1c</sub> 上昇、血清総蛋白減少、アルブミン減少、血中ナトリウム減少、水頭症 |

[他社の海外臨床試験で認められた副作用 (単剤投与)]

|       | 頻度不明                         |
|-------|------------------------------|
| 全身症状  | 発熱、倦怠感                       |
| 精神神経系 | 頭痛、不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病    |
| 血液    | 血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血         |
| 腎臓    | 頻尿                           |
| 消化器   | 悪心、嘔吐、便秘、食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛 |

|      |                              |
|------|------------------------------|
| 皮膚   | 脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血、紫斑、帯状疱疹    |
| 神経・筋 | 痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症    |
| 呼吸器  | 呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血             |
| その他  | 疲労、浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、カンジダ症 |

[放射線照射併用時の他社の海外臨床試験 (初発腫瘍) で認められた有害事象<sup>注2)</sup>]

|       | 頻度不明                                                                                                       |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 全身症状  | 発熱、悪寒                                                                                                      |
| 精神神経系 | 頭痛、不眠、めまい、失語症、意識障害、情緒不安定、傾眠、激越、錯乱、不安、無感情、行動障害、うつ病、幻覚、認知障害、会話障害、集中力障害、錐体外路障害、記憶障害                           |
| 血液    | 貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、出血                                                                   |
| 肝臓    | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、ALP 上昇                                                         |
| 腎臓    | 尿失禁、頻尿                                                                                                     |
| 循環器   | 高血圧、動悸、潮紅                                                                                                  |
| 消化器   | 悪心、嘔吐、便秘、食欲不振、腹痛、下痢、消化不良、嚥下障害、口内炎、舌変色、口渇                                                                   |
| 皮膚    | 脱毛、発疹、皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、光線過敏症、色素沈着、そう痒、皮膚障害                                                                      |
| 神経・筋  | 無力症、協調運動失調、痙攣、てんかん、歩行異常、片麻痺、感覚異常、神経疾患、ニューロパシー、振戦、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋骨格痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、ミオパシー                        |
| 呼吸器   | 咳嗽、呼吸困難、鼻閉、肺炎、上気道感染                                                                                        |
| 眼     | 眼痛、視覚異常、霧視、視力低下、視野欠損                                                                                       |
| その他   | 疲労、状態悪化、疼痛、浮腫、血糖値上昇、低カリウム血症、体重減少、体重増加、カンジダ症、単純疱疹、感染症、中耳炎、アレルギー反応、クッシング様症状、耳痛、聴覚障害、耳鳴、放射線損傷、嗅覚異常、味覚異常、静脈血栓症 |

注2) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

[併用後の単剤投与時のみに認められ、他の単剤投与では認められなかった有害事象]

発熱性好中球減少症、不安、情緒不安定、失語症、集中力障害、記憶障害、幻覚、神経疾患、ニューロパシー、知覚過敏、歩行異常、会話障害、クッシング様症状、体重増加、複視、視野欠損、眼痛、眼球乾燥、視力低下、難聴、耳痛、副鼻腔炎、聴覚障害、耳鳴、静脈血栓症、肺塞栓症、出血傾向、咳嗽、上気道感染、単純疱疹、インフルエンザ様症状、嚥下障害、口渇、腹部膨満、便失禁、胃腸障害、痔核、皮膚乾燥、色素沈着、多汗、背部痛、ミオパシー、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋脱力、尿失禁、排尿異常、月経異常、月経過多、乳房痛、陰道出血、陰炎、アレルギー反応、放射線損傷、状態悪化、歯の障害

4. 高齢者への投与

他社の海外の臨床試験において、高齢者 (70 歳超) では、70 歳以下の患者と比較すると、好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められているので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。  
妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠を避けるよう指導すること。

[ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形 (50mg/m<sup>2</sup>/日) が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。

[安全性は確立していない。]

## 6. 小児等への投与

(1) 悪性神経腫瘍について、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。

[国内における使用経験が少ない。]

(2) 再発又は難治性のユーイング肉腫について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児における安全性は確立していない。

[使用経験がない。]

## 7. 過量投与

徴候、症状：海外において、過量投与 (10,000mg、5日間の同一クールでの総投与量) により汎血球減少、発熱、多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また、長期投与 (連続5日間以上、最長で連続64日間) により骨髄機能抑制、感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。

処置：過量投与が起こった場合は、血液検査を行うとともに、必要に応じて対症療法を行うこと。

## 8. 適用上の注意

### (1) 薬剤交付時

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

2) 体表面積より1日用量を算出し錠数が少なくするように種類を組み合わせること。

(2) 服用時：錠剤はかみ砕かずに十分量の水と共に服用させること。

## 9. その他の注意

(1) 再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある。

(2) 動物実験 (ラット、経口投与) で、乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある。

(3) 動物実験 (ラット及びイヌ、経口投与) で、精巣毒性を認めたとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 生物学的同等性試験：

#### ・テモゾロミド錠 20mg 「NK」

テモゾロミド錠 20mg 「NK」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号)」に基づき、テモゾロミド錠 100mg 「NK」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。<sup>2)</sup>

#### ・テモゾロミド錠 100mg 「NK」

テモゾロミド錠 100mg 「NK」と標準製剤を悪性神経腫瘍患者にそれぞれ2錠及び2カプセル (テモゾロミドとして200mg) をクロスオーバー試験法により空腹時単回経口投与し、テモゾロミドの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>2)</sup>

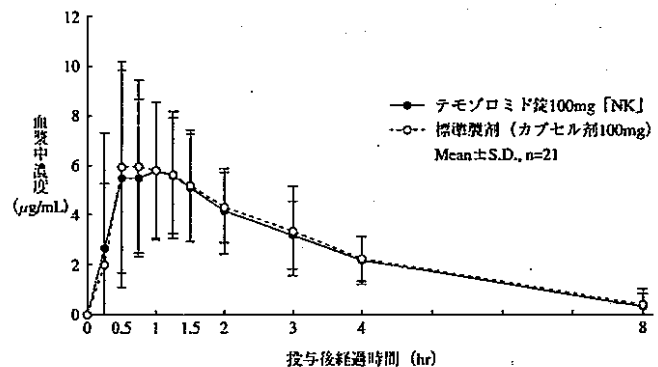
テモゾロミド濃度から得られた薬物動態パラメータ

|                       | 判定パラメータ                          |                             | 参考パラメータ                  |                          |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                       | AUC <sub>0-8</sub><br>(μg・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| テモゾロミド錠<br>100mg 「NK」 | 20.51±<br>8.949                  | 7.67±<br>3.916              | 0.92±<br>0.450           | 2.14±<br>0.560           |

|                       |                 |                |                |                |
|-----------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 標準製剤<br>(カプセル剤 100mg) | 21.21±<br>9.182 | 7.50±<br>3.272 | 0.94±<br>0.453 | 2.14±<br>0.982 |
|-----------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|

(Mean±S.D., n=21)

テモゾロミドとして200mgを単回経口投与したときの血漿中テモゾロミド濃度推移 (n=21)



血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 【薬効薬理】

テモゾロミドはMTICへと代謝活性化された後、メチル化剤として作用し、細胞周期のどの時期にある細胞も殺傷する。<sup>4)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

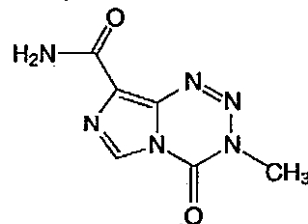
一般名：テモゾロミド (Temozolomide) (JAN)

化学名：3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo [5,1-d] [1,2,3,5] tetrazine-8-carboxamide

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

分子量：194.15

構造式：



性状：白色から淡赤白色または淡黄褐色の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

## 【取扱い上の注意】

安定性試験：最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度75%、6ヵ月) 及び長期保存試験 (25℃、相対湿度60%、2年間) の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、テモゾロミド錠 20mg 「NK」 及びテモゾロミド錠 100mg 「NK」 は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。<sup>2) ②</sup>

## 【包装】

テモゾロミド錠 20mg 「NK」 : 5錠 (PTP包装)

テモゾロミド錠 100mg 「NK」 : 5錠 (PTP包装)

## 【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：テモゾロミド (再発・難治性ユーイング肉腫)
- 2) 日本化薬株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 3) 日本化薬株式会社 社内資料：生物学的同等性試験

## テモゾロミド錠 20mg・100mg 「NK」

---

4) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書，第 12 版，  
廣川書店，2191（2013）

（TEL）0120-505-282（フリーダイヤル）

5) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験

6) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験

〈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。

日本化薬株式会社 医薬品情報センター

（住所）〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目 1 番 1 号

製造販売元



**日本化薬株式会社**

東京都千代田区丸の内二丁目 1 番 1 号

〇-〇-〇