

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部会
議事第二次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ポートラーザ点滴静注液800 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品イナビル吸入懸濁用160 mgセットの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品ベバシズマブBS点滴静注100 mg「ファイザー」及び同点滴静注400 mg「ファイザー」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 larotrectinib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5 カプマチニブ塩酸塩水和物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 アレクチニブ塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品アクテムラ点滴静注用80 mg、同点滴静注用200 mg及び同点滴静注用400 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品ジェムザール注射用200 mg及び同注射用1 gの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品ベバシズマブBS点滴静注100 mg「ファイザー」及び同点滴静注400 mg「ファイザー」の製造販売承認について
- 議題4 医薬品ポマリスタカプセル1 mg、同カプセル2 mg、同カプセル3 mg及び同カプセル4 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医薬品ゲンボイヤ配合錠の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 希少疾病用医薬品の指定の取り消しについて
(BYM338)
(メシル酸ネルフィナビル)
- 議題7 医療用医薬品の再審査結果について
(トリセノックス注10 mg)

4. その他

5. 閉会

平成31年4月19日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	ボートラーザ点滴静注液800mg	日本イーライリリー㈱	製販 製販	承認	ネシツムマブ (遺伝子組換え)	切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
2	審議	イナビル吸入懸濁用160mgセット	第一三共㈱	製販 製販	承認	ラニナミビル オクタン酸エステル水和物	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療を効能・効果とする新剤形医薬品	-	4年	原体:非該当 製剤:非該当
1	報告	アクテムラ点滴静注用80mg 同 点滴静注用200mg 同 点滴静注用400mg	中外製薬㈱	製販 製販 製販	一変 一変 一変	トシリズマブ (遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な成人ステル病の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	-	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	報告	ジェムザール注射用200mg 同 注射用1g	日本イーライリリー㈱	製販 製販	一変 一変	ゲムシクビン 塩酸塩	非小細胞肺癌を効能・効果とする新用量医薬品	公知申請	-	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
3	報告	ペバシズマブBS点滴静注100mg「ファイザー」 同 点滴静注400mg「ファイザー」	ファイザー㈱	製販 製販	承認 承認	ペバシズマブ (遺伝子組換え) [ペバシズマブ後続1]	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を効能・効果とするバイオ後続品	-	-	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
4	報告	ボマリストカプセル1mg 同 カプセル2mg 同 カプセル3mg 同 カプセル4mg	セルジーン㈱	製販 製販 製販	一変 一変 一変	ボマリドミド	再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能・効果とする新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (平成 37年3 月25日 まで)	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:毒薬 (指定済み)
5	報告	ゲンボイヤ配合錠	日本たばこ産業㈱	製販	一変	エルビテグラ ビル/コピシ スタット/エム トリンタピン/ テノホビルア ラフェナミドフ マル酸塩	HIV-1感染症を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (平成 38年6 月16日 まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

申請者	販売名	新規／一部変更
日本イーライリリー(株)	ポートラーザ点滴静注液 800 mg	新規
一般名	ネシツムマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌	
用法・用量	ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ（遺伝子組換え）として1回 800 mg をおよそ 60 分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	
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6月29日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概 要

【対象疾患】

- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌（以下、「SQ-NSCLC」）患者（白金系抗悪性腫瘍剤とペムプロリズマブ（遺伝子組換え）、パクリタキセル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、ドセタキセル、ビノレルビン酒石酸塩、ゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）等との併用投与が推奨されている）。
- 本邦における、肺癌の年間罹患数は約 125,100 人、死亡数は約 77,500 人と推計されている（国立がん研究センターがん対策情報センター、2018 年のがん統計予測）。また、肺癌と診断される患者のうち約 85%が非小細胞肺癌であり、そのうち約 30%が扁平上皮癌あることが報告されている（Lung Cancer: A multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management, (Demos Medical Publishing; 2010, USA)）ことから、年間罹患数は約 32,000 人と推計される。

【開発の経緯】

- ネシツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト上皮増殖因子受容体（以下、「EGFR」）に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

【作用機序・特徴】

- 本薬は EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する主な治療薬（本薬と効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
ランダ	シスプラチン
パラプラチン	カルボプラチン
キイトルーダ	ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）
アブラキサン	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）
ティーエスワン	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
タキソテール/ワンタキソテール	ドセタキセル
ナベルピン	ビノレルピン酒石酸塩
ジェムザール	ゲムシタビン塩酸塩

- EGFR に対するモノクローナル抗体（本薬と効能・効果が異なる）

製剤名	一般名
アービタックス	セツキシマブ（遺伝子組換え）
ペクティビックス	パニツムマブ（遺伝子組換え）

【海外の開発状況】

- 2019 年 1 月時点において、本薬は、SQ-NSCLC に関する効能・効果にて、米国、EU を含む 44 の国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
第一三共(株)	イナビル吸入懸濁用 160 mg セット	新規
一般名	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	
効能・効果	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療	
用法・用量	成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg を日本薬局方生理食塩液 2 mL で懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。	
申請区分	1-(5) 新剤形医薬品	
再審査期間	4年	
審査等経過	・承認申請(2018年7月10日)	
承認条件	RMP	
その他	特になし	

概要

【対象疾患】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

- ・ A型又はB型インフルエンザウイルスの感染によって引き起こされる疾患であり、全身症状(高熱、悪寒、倦怠感、疲労感、脱力、頭痛、筋肉痛等)及び呼吸器症状(乾性咳嗽、喉の痛み、鼻炎症状等)を呈する。
- ・ 国立感染症研究所及び厚生労働省の推計では、2017/18年シーズンの累積推計受診者数は約2,249万人であった。

【開発の経緯】

- ・ 本邦では、2010年9月に本薬吸入粉末剤(販売名:イナビル吸入粉末剤 20 mg)が、「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の効能・効果で承認され、2013年12月及び2016年8月には、予防に関する効能・効果及び用法・用量が追加されている。
- ・ 既承認の本薬吸入粉末剤は、5歳未満の小児、肺機能が著しく低下している呼吸器疾患(気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患等)を合併する患者、吸入手技の理解が不足している患者等では使用が困難であり、添加剤として乳糖水和物を含有することから、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては慎重投与とされている。申請者は、既承認の本薬吸入粉末剤の使用が困難な患者に対する新たな治療選択肢となることを期待して、自発呼吸で吸入可能な吸入懸濁用製剤として本剤を開発した。

【作用機序・特徴】

本薬の活性代謝物がウイルスのノイラミニダーゼを阻害することでウイルスの増殖を抑制する。

【類薬】〔製剤名(一般名)〕

インフルエンザ感染症治療薬(ノイラミニダーゼ阻害薬)

- ・ イナビル吸入粉末剤 20 mg (ラニナミビルオクタン酸エステル水和物)
- ・ リレンザ(ザナミビル水和物)
- ・ タミフルカプセル 75、同ドライシロップ 3% (オセルタミビルリン酸塩)

- ・ ラピアクタ点滴静注用バッグ 300 mg、同点滴静注用バイアル 150 mg (ペラミビル水和物)
インフルエンザ感染症治療薬 (ノイラミニダーゼ阻害薬以外)
- ・ ズフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg、同顆粒 2%分包 (バロキサビル マルボキシル)

【海外の開発状況】

2019年1月時点で、本薬を含む製剤は海外で承認されていない。

申請者	販売名	新規/一部変更
中外製薬㈱	アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg、同点滴静注用 400 mg	一部変更
一般名	トシリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	<p>○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、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病</p> <p>○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。</p> <p>○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>	
用法・用量	<p>○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。</p> <p>○全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病、キャッスルマン病 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。</p> <p>○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>	
申請区分	1-(4)新効能医薬品、1-(6)新用量医薬品	
再審査期間	なし	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 5 月 24 日）	
承認条件	なし	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <p>・成人発症スチル病（AOSD）は、16 歳未満の小児に発症する全身型若年性特発性関節炎（sJIA、発熱、皮疹等の全身症状を伴う慢性関節炎を特徴とする）に類似した症候を成人期（16 歳以上）に発症する疾患であり、AOSD と成人期まで遷延した sJIA をあわせて成人スチル病（ASD）とも称される。ASD は、指定難病に指定されている（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号、告示番号 54）。</p>
<p>【開発の経緯】</p> <p>今般、試験の成績等に基づき、既存治療で効果不十分な成人スチル病の効能・効果を追加とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。</p>

【作用機序・特徴】

- ・抗ヒト IL-6 レセプターヒト化 IgG1 モノクローナル抗体
- ・「成人スチル病」に対する初の生物製剤である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ・現在国内では「既存治療で効果不十分な成人スチル病」の適応を持つ薬剤は承認されていない。
類似疾患である既存治療で効果不十分な sJIA に係る効能・効果を有する医薬品
- ・イラリス皮下注用 150 mg、同皮下注射液 150 mg（カナキマブ（遺伝子組換え））

【海外の開発状況】

- ・本剤は米国、欧州を含む 100 以上の国又は地域で関節リウマチ等の効能・効果で承認されているが、ASD に係る効能・効果を取得している国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
日本イーライリリー㈱	ジェムザール注射用 200 mg、同注射用 1 g	一部変更
一般名	ゲムシタビン塩酸塩	
効能・効果	非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫 (変更なし)	
用法・用量	<p>1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1,000 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>2. 非小細胞肺癌の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1,000 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして 1 回 1,250 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬を 1 コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>23. 手術不能又は再発乳癌の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1,250 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加、取消線部削除)</p>	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	なし	
審査等経過	<ul style="list-style-type: none"> 承認申請 (平成 30 年 6 月 29 日) 	
承認条件	なし	
その他	公知申請	

概 要

【対象疾患】

- 非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 患者 (白金系抗悪性腫瘍剤とペムブロリズマブ (遺伝子組換え)、パクリタキセル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、ドセタキセル、ビノレルビン酒石酸塩、ゲムシタビン塩酸塩 (以下、「本薬」)、ペメトレキセドナトリウム水和物、ベバシズマブ (遺伝子組換え) 等との併用投与が推奨されている)。
- 本邦における、肺癌の年間罹患数は約 125,100 人、死亡数は約 77,500 人と推計されている (国立がん研究センターがん対策情報センター、2018 年のがん統計予測)。また、肺癌と診断される患者のうち約 85% が非小細胞肺癌であることが報告されている (Lung Cancer: A multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management, (Demos Medical Publishing; 2010, USA))。

【開発の経緯】

- 本薬は、デオキシシチジン誘導体の代謝拮抗剤である。

【作用機序・特徴】

- 本薬は細胞内で活性型ヌクレオチドである二リン酸化物及び三リン酸化物に代謝され、DNA合成を阻害することにより、細胞傷害作用を示すと考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- NSCLC 患者に対する主な治療薬（本薬と効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
ランダ	シスプラチン
パラプラチン	カルボプラチン
キイトルーダ	ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）
アブラキサン	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）
ティーエスワン	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
タキソテール/ワンタキソテール	ドセタキセル
ナベルピン	ビノレルビン酒石酸塩
アリムタ	ペメトレキセドナトリウム水和物
アバスチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）

【海外の開発状況】

- 米国及びEUにおいて、本薬はNSCLCに対して下記の用法・用量にて承認されている。
 - 1,000 mg/m²を QW で3週間投与し、1週間休薬する。
 - シスプラチン（以下、「CDDP」）との併用において、1,250 mg/m²を1週間間隔で2週間投与し、1週間休薬する。

申請者	販売名	新規/一部変更
ファイザー㈱	ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」 ベバシズマブ BS 点滴静注 400 mg 「ファイザー」	新規
一般名	ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続1]	
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	
用法・用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続1] として1回 5 mg/kg (体重) 又は 10 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。	
申請区分	1- (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 7 月 26 日)	
承認条件	RMP	
その他	特になし	

概 要

【対象疾患】

・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (約 4 万人 (2017 年、先行バイオ医薬品使用患者数))

【開発の経緯】

・本剤は、アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 及び同点滴静注用 400 mg/16 mL (中外製薬株式会社) を先行バイオ医薬品として、開発されたバイオ後続品である。アバスチンのバイオ後続品として1品目。

【作用機序・特徴】

・本剤は、先行バイオ医薬品と同様、VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体であり、VEGF に結合し、VEGF 受容体への結合を阻害することにより、血管新生に係わる種々のシグナル伝達を阻害し、その結果、腫瘍の増殖を抑制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

・アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 及び同点滴静注用 400 mg/16 mL (ベバシズマブ (遺伝子組換え))

【海外の開発状況】

・2019 年 2 月現在、EU で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
セルジーン (株)	ポマリストカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg	一部変更
一般名	ポマリドミド	
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	
用法・用量	<p><u>デキサメタゾン併用の場合：</u> 通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4 mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：</u> 通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4 mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余 (平成 37 年 3 月 25 日まで)	
審査等経過	<ul style="list-style-type: none"> 承認申請 (平成 30 年 9 月 26 日) 	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> RMP 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド・ポマリスト適正管理手順」を適正に遵守すること。また本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。 	
その他	<ul style="list-style-type: none"> 希少疾病用医薬品 (平成 26 年 6 月 11 日付け薬食審査発 0611 第 1 号) 	

概 要

【対象疾患】

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫 (以下、「MM」) 患者。
- 本邦における MM の患者数は約 18,000 人と推定され (厚生労働省 平成 26 年患者調査)、再発又は難治性の MM の患者数はさらに限定される。

【開発の経緯】

- ポマリドミド（以下、「本薬」）は、サリドマイドの誘導体としてである。

【作用機序・特徴】

- サリドマイドと同様に、アポトーシス誘導、TNF- α 等のサイトカイン産生抑制、Tリンパ球やナチュラルキラー細胞の活性化、血管新生抑制等の作用により骨髄腫細胞の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- 免疫調節薬（本薬と効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
サレドカプセル	サリドマイド
レブラミドカプセル	レナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）

- MMに対するその他の主な治療薬（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
ベルケイド注射用	ボルテゾミブ
カイプロリス点滴静注用	カルフィルゾミブ
エムプリシティ点滴静注用	エロツズマブ（遺伝子組換え）
ダラザレックス点滴静注	ダラツムマブ（遺伝子組換え）
レナデックス錠	デキサメタゾン

【海外の開発状況】

- 2019年1月時点において、再発又は難治性のMMに対する本薬、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与に係る用法・用量が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
日本たばこ産業 (株)	ゲンボイヤ配合錠	一部変更
一般名	エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	
効能・効果	HIV-1 感染症	
用法・用量	通常、成人及び体重 25 kg 以上の小児には、1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150 mg、コビススタットとして 150 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食後に経口投与する。 (下線部変更)	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間 (2026 年 6 月 16 日まで)	
審査等経過	・承認申請 (2019 年 2 月 6 日)	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・RMP、全例調査 ・本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。 ・現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 	
その他	希少疾病用医薬品 [平成 24 年 11 月 14 日付け薬食審査発 1114 第 1 号 (エルビテグラビル)、平成 24 年 11 月 14 日付け薬食審査発 1114 第 1 号 (コビススタット)、平成 16 年 10 月 13 日付け薬食審査発第 1013001 号 (エムトリシタビン)、平成 27 年 11 月 19 日付け薬食審査発第 1119 第 1 号 (テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)] 平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目	

概要
<p>【対象疾患】 HIV-1 感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」）感染症により、HIV の増殖とともに、CD4 陽性リンパ球数等が減少し、免疫能が低下する。CD4 陽性 T リンパ球数が一定数を下回ると免疫不全状態となり、日和見感染症、日和見腫瘍等を併発する後天性免疫不全症候群（以下、「AIDS」）を発症する。 ・ 現在の抗 HIV 療法では、HIV の排除は困難であり、抗 HIV 療法により血中 HIV RNA 量を一定以下に維持することが治療目標となる。 ・ 厚生労働省エイズ動向委員会の報告によると、2017 年 12 月までに国内で報告された HIV 感染症患者及び AIDS 患者の累積報告例数（凝固因子製剤による感染例を除く）はそれぞれ 19,896 及び 8,936 例であった。 ・ 1984 年から 2016 年までに国内で報告された HIV 母子感染症例数は 55 例であった [HIV 母子

感染全国調査研究報告書（平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業「HIV 感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」）】。

【開発の経緯】

- ・本邦では、成人及び 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児に対し、HIV-1 感染症を効能・効果として、2016 年 6 月に承認された。
 - ・体重 25 kg 以上の小児に対する用法・用量追加について、本邦では、米国申請資料に基づき、事前評価資料が提出され、承認申請された。
- (※TAF: テノホビル アラフェナミド、FTC: エムトリシタピン、EVG: エルビテグラビル、COBI: コビススタット)

【作用機序・特徴】

- ・核酸系逆転写酵素阻害剤であるテノホビルのプロドラッグである TAF フマル酸塩、核酸系逆転写酵素阻害剤である FTC、インテグラーゼ阻害剤である EVG、及びシトクロム P450 3A (CYP3A) 阻害作用により抗 HIV 薬の曝露量を増加させる COBI を有効成分とする配合剤。
 - ・TAF は血漿中で安定であること等から、TDF 投与時と同程度以上の抗ウイルス活性を示すために必要な TAF の投与量は TDF よりも少なくなる。
 - ・TAF の投与量が少なくなることによって、TDF の特徴的な有害事象とされている腎機能障害等の低減が期待されている。
- (※FTC: エムトリシタピン、EVG: エルビテグラビル、COBI: コビススタット、TAF: テノホビル アラフェナミド、TDF: テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

HIV 感染症治療薬（小児に対する用法・用量を有する）

- ・ デシコビ配合錠 LT、同配合錠 HT (FTC/TAF 配合剤)
- ・ テビケイ錠 50 mg (DTG)
- ・ オデフシィ配合錠 (RPV/FTC/TAF 配合剤)
- ・ カレトラ配合錠/同配合内用液 (LPV/RTV 配合剤)

(※FTC: エムトリシタピン、TAF: テノホビル アラフェナミド、DTG: ドルテグラビル、RPV: リルピビリン、LPV: ロピナビル、RTV: リトナビル)

【海外の開発状況】

本申請の用法・用量について、米国及び欧州ではそれぞれ 2017 年 9 月及び 2017 年 12 月に、体重 25 kg 以上の小児に対する用法・用量が追加され、2018 年 12 月時点で 37 の国又は地域で当該小児に対する用法・用量が設定されている。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	larotrectinib
申 請 者	バイエル薬品株式会社
予定される効能・効果	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形癌
疾 病 の 概 要	Neurotrophic tyrosine receptor kinase (以下、「 <i>NTRK</i> 」) 融合遺伝子は、様々な固形癌で認められており、概ね 1%未満の割合とされている。 患者数の多い癌種に対する治療としては、標準的な化学療法が行われているものの、治療効果は限られており、予後不良な疾患である。また、患者数が少ない癌腫に対する治療としては、標準的な治療は確立されていない、又は一次治療として確立した治療があっても二次治療以降の化学療法は存在せず、予後不良な疾患である。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が 5 万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 厚生労働省における平成 26 年度患者調査によると、固形癌の患者数は 1,514,000 人と推測され、<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の割合を 1%と仮定した場合、本邦における <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の固形癌の患者数は約 15,140 人と推測される。また、<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性率が 1%を超える割合で報告されている癌腫についての患者数は、約 4,180 人と推測される。 <p>以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現時点では、<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形癌患者に対しては、<i>NTRK</i> 融合遺伝子の有無によって治療体系に差異はなく、癌腫ごとの治療体系に基づき、<i>NTRK</i> 融合遺伝子陰性の患者と同一の化学療法等が行われているが、治療効果は限られている。 ・ 本剤は <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形癌 <i>NTRK</i> のチロシンキナーゼ等を阻害する、癌の生物学的特性に基づいた、新たな特徴を有する薬剤である。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国際共同第 II 相試験及び国際共同第 I / II 相試験において、有効性が示唆された。 ・ なお、本剤は、米国において <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形癌に係る効能・効果で、2018 年 11 月に承認されている。 <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	アレクチニブ塩酸塩
申 請 者	中外製薬株式会社
予定される効能・効果	ALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫
疾 病 の 概 要	未分化大細胞リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma、以下「ALCL」) は、悪性リンパ腫のうち、成熟 T 細胞又は NK 細胞を起源とする悪性腫瘍の中の病型の一つである。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 厚生労働省における平成 26 年度患者調査によると、本邦における悪性リンパ腫の総患者数は約 64,000 人と報告され、このうち、ALCL の割合は約 2.0%と報告されている。ALCL の約 50%が未分化リンパ腫キナーゼ (以下、「ALK」) 遺伝子の染色体再編成 (転座又は逆位) により生じた融合遺伝子を有する (以下、「ALK 融合遺伝子陽性」) と報告されていることから、本邦における ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者数は、約 640 人 ($64,000 \times 0.02 \times 0.50$) と推計される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 未治療の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL に対しては、一次治療としてシクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用投与を中心とした治療が行われているが、約 20%が再発又は難治性であり、十分な治療成績は得られていないことから、新たな治療薬の開発が望まれている。 ・ 再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL に対する化学療法として、多剤併用化学療法、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法等、また、CD30 陽性例に対するブレヅキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) の単独投与が実施されているが、国内外ともに標準的治療として確立された治療はない。 <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"> ・ 国内第 II 相試験において有効性が示唆された。 <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	カプマチニブ塩酸塩水和物
申 請 者	ノバルティスファーマ株式会社
予定される効能・効果	<i>MET</i> 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌
疾 病 の 概 要	間葉上皮転換因子（以下、「 <i>MET</i> 」）遺伝子のエクソン 14 にスキッピング変異（以下、「 <i>MET</i> ex14 スキッピング変異」）は、 <i>MET</i> を介したシグナル伝達経路を亢進させることに加えて、当該変異とがん抑制遺伝子である p53 遺伝子の欠損によって肺腺癌を生じること等から、 <i>MET</i> ex14 スキッピング変異を有する腫瘍細胞の生存・増殖に大きく寄与すると考えられている。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が 5 万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 厚生労働省における平成 26 年度患者調査によると、本邦における肺癌の総患者数は 146,000 人と報告され、非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者の割合は約 88% であること、及び <i>MET</i> ex14 スキッピング変異を有する患者は NSCLC 患者の約 4% と報告されていることから、本邦における <i>MET</i> ex14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者数は約 5,000 人（146,000 人 × 0.88 × 0.04）と推測される。 <p>以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現時点では、切除不能な進行・再発の NSCLC に対しては、<i>MET</i> ex14 スキッピング変異の有無によって治療体系に差異はなく、<i>MET</i> ex14 スキッピング変異陰性の NSCLC 患者と同一の化学療法等が行われているが、化学療法開始時からの OS は 8～14 カ月と報告されており、依然として予後不良な疾患である。 ・ 本剤は、<i>MET</i> のチロシンキナーゼを阻害する、癌の生物学的特性に基づいた、新たな特徴を有する薬剤である。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国際共同第 II 相試験で有効性が示唆された。 <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4月19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	トリセノックス注10mg	日本製薬株式会社 （株）	三酸化二ヒ素	再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病	平成16年10月22日	6年	カテゴリー1	—

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(25薬)第312号	BYM338	封入体筋炎	ノバルティス ファーマ株式会社	平成25年9月3日
2	(8薬A)第105号	メシル酸ネルフィナビル	後天性免疫不全症候群並びに症候性及び無症候性HIV 感染症	日本たばこ産業 株式会社	平成8年12月20日

** 20 年 月改訂(第 版)
 * 20 年 月改訂

規制区分: 生物由来製品
 劇薬
 処方箋医薬品^(※1)
 貯 法: 遮光、2~8℃ 保
 存
 使用期限: 包装に表示の使
 用期限内に使用
 すること

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体

アクテムラ 点滴静注用 80mg
アクテムラ 点滴静注用 200mg
アクテムラ 点滴静注用 400mg
ACTEMRA

トシリズマブ(遺伝子組換え)注

日本標準商品分類番号
 876399

	80mg	200mg	400mg
承認番号	Z000AMXD1593	Z000AMXD1337	Z000AMXD1594
薬価収載	2008年6月	2007年12月	2008年6月
販売開始	2008年6月	2005年6月	2008年6月
効能追加	2008年4月		
再審査結果	2016年9月		
国際誕生	2005年4月		



【警告】

1. 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応(発熱、CRP増加等)を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、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回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

3. 関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識といずれかの疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。

4. 全身型若年性特発性関節炎患者及び成人ステル病患者では、本剤についての十分な知識といずれかの疾患の治療の経験をもつ医師が使用すること。

5. サイトカイン放出症候群患者では、本剤についての十分な知識と腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化するおそれがある。]
2. 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アクテムラ点滴静注用	80mg	200mg	400mg	
成分・含有量	内容量	4mL	10mL	20mL	
(1バ)	有効成分	トシリズマブ(遺伝子組換え) ^(※2)	80mg	200mg	400mg

イアル中)	添加物	精製白糖 ポリソルベート80 リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム水和物	200mg 2mg 適量	500mg 5mg 適量	1000mg 10mg 適量
剤形	注射剤(バイアル)				
性状	無色~微黄色の液				
pH	6.0~7.0				
浸透圧比	0.5~1.0(生理食塩液に対する比)				

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

- 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、全身型若年性特発性関節炎、成人ステル病
- キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感)の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎: 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

全身型若年性特発性関節炎、成人ステル病:

1. 過去の治療において、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
2. 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、投与を中止し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

サイトカイン放出症候群: 本剤の投与にあたっては、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に適応患者を選択し、その他の対症療法の実施とともに使用すること。

【用法・用量】

- 関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
 通常、トシリズマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注する。

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

- 全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病、キャッスルマン病
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。
- サイトカイン放出症候群
通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。
2. 全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病：症状改善が不十分であり、かつCRP*を指標としてIL-6作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。
3. キャッスルマン病：投与毎にCRPを測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRPを指標として投与間隔を短縮できる。

*：C反応性タンパク

4. 希釈方法：本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は20mg/mLである。患者の体重から換算した必要量を体重25kg以下の場合は50mL、25kgを超える場合は100～250mLの日局生理食塩液に加え、希釈する。

＜＜体重あたりの換算式＞＞

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重(kg)} \times 8 \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}}\right)^{**}}{20 \text{ (mg/mL)}}$$

**：サイトカイン放出症候群患者で体重30kg未満の場合は12mg/kgとする。

5. 投与方法

- (1) 本剤はインラインフィルターを用いて投与すること（「使用上の注意」の項参照）。
- (2) 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め1時間程度で投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者 [感染症が悪化するおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 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X線結核治療所見のある患者） [結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部X線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）
- (3) 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。]
- (4) 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。]（「重大な副作用」の項参照）
- (5) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照）
- (6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者 [白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。]（「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリ

ン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

- (2) 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。
- (3) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。
 - 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、キャッスルマン病、全身型若年性特発性関節炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、関節リウマチ、成人スチル病、サイトカイン放出症候群の臨床症状（発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。
 - 2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL）は、投与を開始しないこと。
 - 3) 感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。
 - 4) サイトカイン放出症候群患者においては、治療上の有益性と危険性を考慮し、治療方針を十分に検討すること。
- (4) 抗リウマチ生物製剤を投与された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及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に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。
- (5) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。
- (6) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部X線検査に加え、インターフェロノン-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、原則として本剤の投与開始前に適切に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 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、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）には速やかに担当医師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せず、結核の治療を優先すること。

- (7) 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。
- (8) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。
- (9) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- (10) 肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。
- (11) 全身型若年性特発性関節炎、成人ステル病及びキャッスルマン病の場合
本剤を休業・中止する際には、IL-6 の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。
- (12) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。
- (13) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

3. 副作用

キャッスルマン病、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の安全性解析対象症例計 828 例（各々 35 例、625 例、19 例、149 例）において、副作用は 802 例（96.9%）に認められた。主な副作用は、上気道感染 574 例（69.3%）、コレステロール増加 310 例（37.4%）、発疹 239 例（28.9%）、LDL 増加 163 例（19.7%）、胃腸炎 148 例（17.9%）等であった。（再審査終了時）

キャッスルマン病、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎の製造販売後調査の安全性解析対象症例計 9,726 例（各々 384 例、8,747 例、178 例、417 例）において、副作用は 4,237 例（43.6%）に認められた。主な副作用は、

上気道感染 546 例（5.6%）、肝機能異常 499 例（5.1%）、白血球減少 402 例（4.1%）、肺炎 281 例（2.9%）、発疹 230 例（2.4%）等であった。（再審査終了時）

成人発症ステル病の国内臨床試験の安全性解析対象症例 27 例において、副作用は 23 例（85.2%）に認められた。主な副作用は、上気道感染 13 例（48.1%）、白癬 5 例（18.5%）、発疹 3 例（11.1%）、脂質異常症 3 例（11.1%）、胃腸炎 3 例（11.1%）、歯周病 3 例（11.1%）、肝機能異常 3 例（11.1%）等であった。（効能追加申請時）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシーショック（0.1%）、アナフィラキシー（0.1%）：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、掻痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。

2) 感染症：肺炎（3.3%）、带状疱疹（2.0%）、感染性胃腸炎（0.7%）、蜂巣炎（1.4%）、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症（0.4%）、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎（0.3%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

3) 間質性肺炎（0.5%）：関節リウマチ患者では、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 X 線、CT 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。

4) 腸管穿孔（0.2%）：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

5) 無顆粒球症（0.1%未満）、白血球減少（4.5%）、好中球減少（1.6%）、血小板減少（2.1%）：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

6) 心不全（0.2%）：心不全の報告があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど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認められた場合には、休業・中止など適切な処置を行うこと。

項目名	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染	インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染	
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(10.7%)、気管支炎、咽喉頭疼痛	咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、喀血、喘息、咽喉不快感、咽喉紅斑、鼻閉、鼻出血	気管支拡張症
代謝	コレステロール増加(4.9%)、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL増加	LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK(CPK)上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少	血中リン減少、血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	γ-GTP上昇、ビリルビン増加、Al-P上昇、脂肪肝、胆石症	
循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転、T波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮	ST部分上昇、ST部分下降、T波振幅増加
血液・凝固		リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少	TAT増加
消化器	口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛	悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、急性脾炎	口渇
		歯周病、齦歯、歯痛	
精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー	
耳		中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴	耳不快感
眼		結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎	硝子体浮遊物、網膜出血
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、痒痒症、白癬、皮膚感染	爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚	

項目名	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
		嚢腫	
筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頸部痛、若年性関節炎増悪	
泌尿器		膀胱炎、尿路感染、BUN増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG増加、頻尿	尿中白血球陽性
生殖器		陰感染、性器出血	子宮頸管ポリープ
その他	膿瘍、発熱	浮腫、倦怠感、免疫グロブリンG減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA抗体陽性 ^{注3)} 、体重増加、抗核抗体陽性 ^{注3)}	リウマチ因子陽性、発汗障害

注3) 関節リウマチ第Ⅲ相2試験でのDNA抗体の推移は、217例において陰性化10例(4.6%)、陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例(11.1%)、陽性化18例(8.3%)である。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(「薬物動態」の項参照)。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。〔本剤はポリソルベートを含有しているため、泡立ちやすい。〕

2) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。

- 2) 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。
3) 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601例中18例（3.0%）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19例中1例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎：128例中11例（8.6%）[以上、効能追加時]、キャッスルマン病：35例中1例（2.9%）[承認時]）。
- (2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べてDMARD併用療法時で高かった。基準値の3倍を超えるALT（GPT）あるいはAST（GOT）上昇の発現頻度は、DMARD併用療法：本剤8mg/kg+DMARD群103/1582例（6.5%）、プラセボ+DMARD群18/1170例（1.5%）、単剤療法：本剤8mg/kg群6/288例（2.1%）、MTX単剤群14/284例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。
- (3) 国内の臨床試験では2.9年（投与期間0.1～8.1年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年（投与期間0.0～5.8年の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (4) ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、IL-6が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから⁴⁾³⁾、ヒト肝細胞にIL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPsの発現に変化は認められなかった⁴⁾。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPsの発現が抑制されているとの報告がある⁵⁾⁶⁾。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後にIL-6阻害に伴ってCYP3A4、CYP2C19及びCYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰のIL-6によって抑制されていたCYPsの発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない⁷⁾。
- (5) 動物実験（マウス）において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている⁸⁾。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬はIL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。
- (6) 本薬はヒトとカンクイザルのIL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットのIL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (7) 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤8mg/kg投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重100kgを超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における1回投与量の上限は800mgとされている。

- (8) 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において、本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 第I相試験（単回投与）⁹⁾

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kgを単回投与した（1時間点滴静注）。C_{max}は投与量に比例して上昇したものの、投与量の増加に伴ってCL_{total}は減少し、t_{1/2}及びMRTが有意に延長したことから、トシリズマブの体内動態に非線形性が認められた（表1）。

表1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (hr·µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{d,ss} (mL/kg)
0.15	2.4±0.6	11±6	17±16	3.8±2.3	25±22	63.4±16.6
0.50	8.5±1.2	28±7.3	33±4	1.3±0.2	47±5	58.4±7.1
1.0	19.5±2.7	100±22.2	49±5	0.8±0.1	69±8	57.3±10.9
2.0	37.6±8.8	253±56.9	74±9	0.6±0.2	107±16	65.9±8.3

(例数：5、平均値±SD)

注) 本剤の承認用量は、1回8mg/kg（ただし、体重30kg未満のサイトカイン放出症候群は1回12mg/kg）である（「用法・用量」の項参照）。

(2) 関節リウマチ患者での薬物動態

1) 単回投与試験¹⁰⁾

関節リウマチ患者31例を対象に、8mg/kgを単回投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度を図1に示した。このときの薬物動態パラメータはAUC_{0-∞}=19852±5749hr·µg/mL（平均値±SD、以下同様）、t_{1/2}=133±25.7hr、CL_{total}=0.4±0.1mL/hr/kg及びV_{d,ss}=78.5±16.8mL/kgであった。

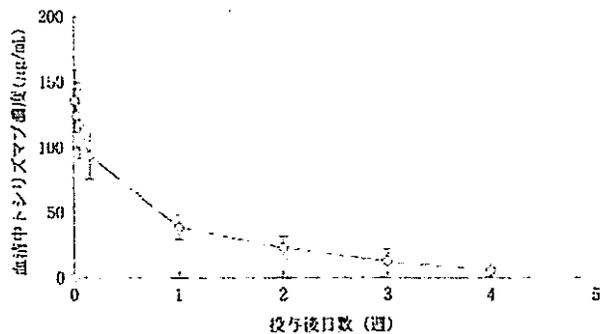


図1 関節リウマチ患者における単回投与時の血清中トシリズマブ濃度推移（平均値±SD）

2) 反復投与試験

① 用量相関性の検討¹¹⁾

関節リウマチ患者15例（1群5例）を対象に、2、4あるいは8mg/kgを2週間隔にて投与した（2時間点滴静注）。CL_{total}は投与量の増加にともなって減少し、t_{1/2}は有意に延長したことから非線形性の体内動態が認められた（表2）。

表2 関節リウマチ患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与回数	投与量 (mg/kg)	C _{1h} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (hr·µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{d,ss} (mL/kg)
1	2	43.6±10.1	3440±823	74±18	0.5±0.2	107±25	55.0±13.0
	4	49.0±12.6	4663±2185	97±50	0.9±0.5	138±68	102±24.0

3	8	82.5±32.4	10661±4070	160±34	0.6±0.2	227±46	137±31.6
	2	27.9±12.3	3014±1070	87±18	0.5±0.1	140±26	70.7±13.5
	4	49.5±10.1	6035±3200	140±71	0.7±0.5	204±105	98.5±14.6
	8	129.9±48.1	19939±8900	242±71	0.3±0.1	343±105	90.9±29.9

(例数: 4-5、平均値±SD)

注) 本剤の承認用量は、1回 8mg/kg (ただし、体重 30kg 未満のサイトカイン放出症候群は 1回 12mg/kg) である (「用法・用量」の項参照)。

② 第 III 相試験¹²⁾

関節リウマチ患者 157 例を対象に、8mg/kg を 4 週間隔で 13 回投与した (1 時間点滴静注)。血清中トシリズマブ濃度は初回投与以降上昇し、血清中トシリズマブ投与直前値は 3 回目投与 4 週間後 (初回投与 12 週間後、平均値±SD 以下同様) で 9.8±7.5µg/mL、6 回目投与 4 週間後 (初回投与 24 週間後) で 12.3±8.6µg/mL であり、初回投与 20 週後以降ほぼ一定の値で推移した (図 2)。

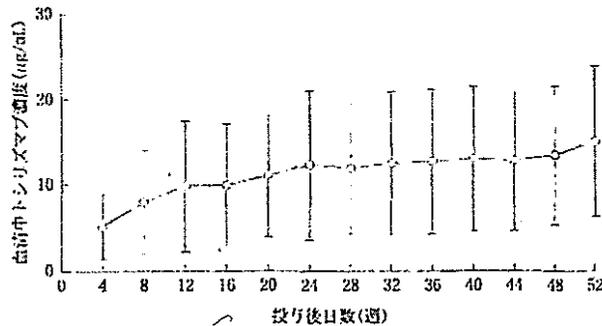


図 2 関節リウマチ患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度 (投与直前値) 推移 (平均値±SD)

(3) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者での薬物動態¹³⁾

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 19 例 (3-19 歳、中央値 12 歳) を対象に、8mg/kg を 4 週間隔で 3 回投与した (1 時間点滴静注)。初回投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータの比較を表 3 に示した。7 歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。

表 3 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	C _{1hr} (µg/mL)	AUC _{last} (hr·µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (mL/kg)
3-7 未満	107.8±15.0	12970±2511	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7-15 未満	158.6±34.4	20878±5328	99±12	0.3±0.0	150±9	48.0±7.0
15 以上	158.1±36.2	25954±6157	143±43	0.3±0.1	200±49	60.5±12.2
全例	145.0±37.5	25275±6722	123±41	0.3±0.1	178±46	58.3±13.9

(平均値±SD、N.A.: 算出せず)

(3-7 歳: C_{1hr} 及び AUC_{last}: n=5、7-15 歳: C_{1hr} 及び AUC_{last}: n=7、その他のパラメータ: n=4、15 歳以上: n=7)

(4) 全身型若年性特発性関節炎患者での薬物動態¹⁴⁾

全身型若年性特発性関節炎患者 (2-19 歳、中央値 8 歳) を対象に、8mg/kg を 2 週間隔で 3 回反復投与し (1 時間点滴静注)、その後有効性の認められた被験者を対

象に 6 回 (合計 9 回、初回投与後 18 週間) 投与を行った。

初回投与後及び 3 回目投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表 4 に示した。7 歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。

血清中トシリズマブ濃度推移は初回投与 8 週から 14 週の範囲で定常状態となったと考えられ、血清中トシリズマブ濃度 (投与直前値) は 57.4µg/mL (初回投与 18 週間後、例数: 13) であった。

低体重、低身長及び低年齢のいずれかの因子を有する患者において、血清中トシリズマブ濃度の消失速度が大きくなるがあった。

表 4 全身型若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	投与回数	C _{1hr} (µg/mL)	AUC _{last} (hr·µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (mL/kg)
2-7 未満	1	142.8±31.6	17677±5193	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	171.7±51.2	23706±9704	100±38	0.3±0.1	155±60	45.4±7.6
7-15 未満	1	176.7±48.5	24701±7611	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	239.8±70.2	35333±11668	127±26	0.2±0.2	188±49	43.0±17.5
15 以上	1	166.0±31.8	23653±3571	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	214.0±40.0	33336±8115	139±30	0.2±0.0	249±21	43.6±11.2

(平均値±SD、N.A.: 算出せず)

(2-7 歳: n=19-23、7-15 歳: n=25-28、15 歳以上: n=4-5)

(5) キャッスルマン病患者における薬物動態

反復投与試験¹⁵⁾

キャッスルマン病患者 28 例を対象に、8mg/kg を 2 週間隔で 8 回反復投与した (1 時間点滴静注)。血清中トシリズマブ濃度は 8 回目投与直前値で 36.6±17.5µg/mL であり、初回投与以降上昇していた。初回投与後 6 回目投与まで t_{1/2} 及び MRT は延長したが、投与 6 回目以降はほぼ一定の値を示した (表 5)。

表 5 キャッスルマン病患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与回数	C _{1hr} (µg/mL)	AUC _{last} (hr·µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (mL/kg)
8	1	112.9±24.7	13092±3254	99.7±17.1	0.6±0.2	145±26.8	80.1±15.0
	8	192.3±38.7	28423±7410	139±37.4	0.2±0.1	205±54.2	46.8±8.8

(例数: 26-28、平均値±SD)

(6) 成人発症スチル病患者での薬物動態

反復投与試験¹⁶⁾

成人発症スチル病患者に、8mg/kg を 2 週間隔で反復投与した (1 時間点滴静注)。血清中トシリズマブ濃度は初回投与後 10 週投与直前値で 56.0±27.6µg/mL を示し、10 週以降はほぼ一定の値を示した (表 6)。

表 6 成人発症スチル病患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度

時点	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週

C _{max} (ng/ mL)	15.4±8.2 (n=13)	15.7±19.4 (n=13)	29.3±29.6 (n=11)	40.8±25.6 (n=10)	56.0±27.6 (n=9)	57.2±28.1 (n=9)
---------------------------------	--------------------	---------------------	---------------------	---------------------	--------------------	--------------------

(平均値±SD)

(7) サイトカイン放出症候群患者における薬物動態¹⁷⁾

キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群 43 例 (日本人 1 例) を対象に、体重 30 kg 以上の場合は 8 mg/kg、30 kg 未満の場合は 12 mg/kg を投与した (1 時間点滴静注)。初回投与時の血清中トシリズマブ濃度の C_{max} は 43.2 ~ 210 μg/mL (日本人: 122 μg/mL) であった。

2. 排泄⁹⁾

健康成人男性 5 例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0 mg/kg を 1 時間点滴静注したとき、いずれの投与量においてもトシリズマブは尿中に排泄されず、トシリズマブの主消失クリアランスは腎外クリアランスであることが示された。

注) 本剤の承認用量は、1 回 8 mg/kg (ただし、体重 30 kg 未満のサイトカイン放出症候群は 1 回 12 mg/kg) である (「用法・用量」の項参照)。

【臨床成績】

1. 関節リウマチ

(1) 第 III 相二重盲検比較試験¹⁸⁾

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート 8 mg/週+トシリズマブ プラセボ (プラセボ群) 及びメトトレキサート プラセボ+トシリズマブ 8 mg/kg/4 週 (本剤投与群) を 24 週間投与した二重盲検比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった。

1) 症状の緩和

最終観察時の ACR 基準[#]20% 改善頻度は、プラセボ群 25.0% に対し、本剤投与群で 80.3% と有意に高かった (P<0.001)。

#1: アメリカリウマチ学会 (ACR) の臨床的改善の評価基準

表 1 ACR 基準 20% 改善頻度

	プラセボ [#]	トシリズマブ	P 値
例数	64	61	
ACR20	25.0%	80.3%	<0.001

注) メトトレキサート 8 mg/週投与

2) 日常生活動作 (ADL) の改善

投与前から最終観察時までの日常生活動作 (ADL) の改善を MHAQ スコア (活動制限と介護の必要性等を評価する指標) で評価した結果、プラセボ群 0.01 に対し、本剤投与群で 0.32 と有意に改善した (P<0.001)。なお、MCID (minimum clinically important differences) として定義される 0.22 を超えて改善を示した症例は、プラセボ群 34.4% に対し、本剤投与群で 67.2% であり、本剤投与群で有意に多かった (P<0.001)。

(2) 第 III 相無作為割付群間比較試験¹⁹⁾

DMARD あるいは免疫抑制剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ 8 mg/kg/4 週投与又は既存治療 (DMARD あるいは免疫抑制剤の治療) を 52 週間継続する無作為割付群間比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった。

関節の構造的損傷の防止

投与前から 52 週までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Modified Sharp Score) で評価した

結果を下表に示す。Total スコアにおいて、既存治療で 6.12 悪化したのに対して、本剤投与群は 2.34 であり、有意に関節破壊の進行が抑制された (P=0.001)。

表 2 投与 52 週後の Modified Sharp 法による各スコアの変化量

	既存治療	トシリズマブ	P 値
例数	143	157	
骨びらん	3.21 (1.0)	0.85 (0.0)	<0.001
関節裂隙狭小化	2.91 (1.0)	1.49 (0.0)	0.024
Total	6.12 (2.5)	2.34 (0.5)	0.001

() 内は中央値

2. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎²⁰⁾

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 19 例を対象に、トシリズマブ 8 mg/kg を 4 週間隔で 3 回投与した。最終観察時の JIA 基準[#]20%、50%、70% 改善頻度はそれぞれ、94.7%、94.7%、57.9% であり、原疾患の著明な改善が認められた。

#2: Giannini 等²¹⁾により提唱された若年性特発性関節炎 (JIA) に対する薬効評価であり標準的な評価基準

3. 全身型若年性特発性関節炎²²⁾

第 III 相試験

全身型若年性特発性関節炎患者 56 例を対象としてトシリズマブ 8 mg/kg を 2 週間隔で 3 回反復投与するオープン期間にて、JIA 基準[#]20% 以上の改善を示し、かつ CRP が 0.5 mg/dL 未満に改善した解析対象患者 43 例を対象に、二重盲検比較試験にてトシリズマブ群 20 例あるいはプラセボ群 23 例として 2 週間隔で 6 回投与し、JIA 基準 30% 以上の改善、かつ CRP が 1.5 mg/dL 未満の改善の維持率及び維持期間を比較した。その結果、トシリズマブ群の効果維持率は 80.0% であり、プラセボ群 (17.4%) に比べて有意に高かった (P<0.001)。また、効果維持期間もトシリズマブ群の方がプラセボ群に比べて有意に長かった (P<0.001)。

#2: Giannini 等²¹⁾により提唱された若年性特発性関節炎 (JIA) に対する薬効評価であり標準的な評価基準

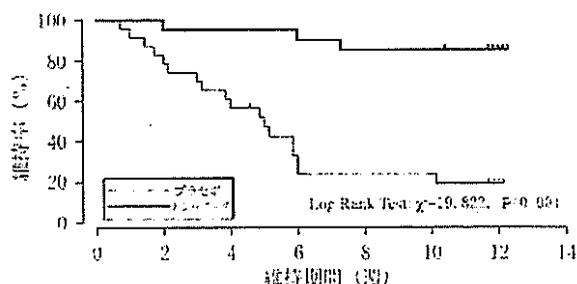


図 効果維持率の推移 (Kaplan-Meier 曲線)

4. キャッスルマン病

(1) 第 II 相試験²³⁾

1) 第一段階

キャッスルマン病患者 7 例を対象として同一患者内での漸増法にて 2、4、8 mg/kg と増量し (各用量ともに 2 週間隔にて 3 回反復投与)、各用量での有効性を検討した。その結果、CRP 等の炎症マーカーは、2、4 mg/kg では各投与 1 週後で低下したものの 2 週後には再び上昇した症例もみられた。8 mg/kg ではほとんどの症例は投与期間を通じて低下傾向が持続した。

注) 本剤の承認用量は、1回 8mg/kg (ただし、体重 30kg 未満のサイトカイン放出症候群は 1回 12mg/kg) である。(「用法・用量」の項参照)。

2) 第二段階

キャッスルマン病患者 28 例を対象として 8mg/kg を 2 週間隔で 8 回反復投与した。その結果、炎症マーカー (CRP、フィブリノーゲン、ESR)、全身倦怠感 (Visual Analog Scale による評価)、貧血状態 (Hb)、低アルブミン血症等が、初回投与後より投与期間を通じて有意に改善した (表 3)。

表 3 有効性評価項目の推移 (第二段階)

項目	投与前	投与 6 週後	投与 16 週後
CRP (mg/dL)	8.7±5.0	1.2±1.7**	0.9±2.0**
フィブリノーゲン (mg/dL)	639±188	356±149**	317±138**
ESR (mm/hr)	114±34	63±36**	48±40**
全身倦怠感 (0-100mm)	29.9±22.8	17.4±17.2*	17.7±16.5**
Hb (g/dL)	9.2±2.3	11.6±1.9**	12.0±2.1**
アルブミン (g/dL)	2.7±0.5	3.6±0.5**	3.7±0.5**

* : p<0.05, ** : p<0.01, 対応のある t 検定 (例数 : 24-28、平均値±SD)

(2) 継続投与試験²⁴⁾

第 II 相試験において検討されたキャッスルマン患者のうち 33 例を対象として、原則 8mg/kg を 2 週間隔で長期継続投与 (最長 1568 日、平均 1191 日) した結果、炎症マーカーをはじめとして治療効果が維持された。

なお、治療効果の維持が不十分であった 7 例では、投与間隔の短縮 (最短 1 週間隔まで) により炎症マーカーの改善が認められた。

5. 成人スチル病²⁵⁾

第 III 相二重盲検比較試験 (医師主導)

(1) 二重盲検期間 (12 週間)

副腎皮質ステロイドに対して効果不十分な成人発症スチル病患者 26 例を対象としてトシリズマブ 8mg/kg 又はプラセボを 2 週間隔で投与した。4 週時の ACR 基準 50% 改善頻度はトシリズマブ投与群で 61.5% (8/13 例)、プラセボ群で 30.8% (4/13 例) であった (P=0.238, Fisher の正確検定)。また、12 週時のステロイド 20% 減量達成率 (ACR 基準 50% 改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量をベースラインから 20% 以上減量できた被験者の割合) はトシリズマブ投与群 61.5% (8/13 例)、プラセボ群 23.1% (3/13 例) であった。

(2) 非盲検期間 (40 週間)

二重盲検期間終了後、非盲検下で全例にトシリズマブ 8mg/kg を原則 2 週間隔で投与した。非盲検期間終了時のステロイド 5mg/日以下達成率 (ACR 基準 50% 改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量が 5mg/日以下の被験者の割合) はトシリズマブ投与群で 45.5% (5/11 例)、プラセボからトシリズマブに切り替えた群で 81.8% (9/11 例) であった。二重盲検期間開始時及び非盲検期間終了時の副腎皮質ステロイド投与量 (平均値±標準偏差、例数) は、トシリズマブ群では 23.0±16.2mg/日 (13 例) 及び 6.4±5.1mg/日 (11 例)、プラセボからトシリズマブに切り替えた群では 32.5±20.4mg/日

(13 例) 及び 3.3±2.4mg/日 (11 例) であり、それぞれ減少した。

6. サイトカイン放出症候群²⁶⁾

(1) 再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とした第 II 相試験 (国際共同治験) 3 歳 (スクリーニング時) ~ 21 歳 (初診時) の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた 75 例のうち、重症度が高いサイトカイン放出症候群 (CRS) を発症した 28 例に、体重 30 kg 未満の患者にはトシリズマブ 12 mg/kg、体重 30 kg 以上の患者にはトシリズマブ 8 mg/kg (最大 800 mg まで) を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大 3 回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された 28 例全例 (100.0%) が回復した。トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間の中央値 [95% 信頼区間 (CI)] は、5.0 (4.0, 7.0) 日 (最小値~最大値 : 2~29 日) であった。CRS の回復は、24 時間以上平熱が持続し、昇圧薬服用の必要ないと判断した期間が 24 時間以上持続した時点と定義した。

28 例 (日本人 1 例) におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS^{#22} 例 (78.6%)、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、低カリウム血症各 8 例 (28.6%)、アラニアミノトランスフェラーゼ増加、急性腎障害、低酸素症、高血圧各 7 例 (25.0%)、貧血、腹痛、嘔吐、血中ビリルビン増加、白血球数減少、高血糖、低カルシウム血症、頭痛、低血圧各 6 例 (21.4%) 等であった。

(2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫成人患者を対象とした第 II 相試験 (国際共同治験)

18 歳以上の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫成人患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた 111 例のうち、重症度が高い CRS を発症した 16 例にトシリズマブ 8 mg/kg (最大 800 mg まで)^{#4} を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大 2 回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された 16 例のうち、15 例 (93.8%) が回復、1 例が疾患進行による死亡のための評価打ち切りであった。トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間の中央値 (95%CI) は、6.0 (3.0, 7.0) 日 (最小値~最大値 : 2~14 日) であった。

16 例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS^{#3}、低血圧各 9 例 (56.3%)、血小板数減少 8 例 (50.0%)、急性腎障害、貧血各 6 例 (37.5%)、下痢、白血球数減少各 5 例 (31.3%)、血中クレアチニン増加、高血糖、低リン酸血症、全身性浮腫、末梢性浮腫、血中フィブリノーゲン減少、好中球数減少各 4 例 (25.0%) 等であった。

#3 有害事象の CRS は (1) 再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の第 II 相試験の 1 例を除き、トシリズマブ初回投与前に発現した CRS が継続している中で重症度の変化により有害事象として報告された事象、及びトシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に発現した事象であった。

#4 トシリズマブの用量について、体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を投与することと規定されていたが、試験に組み入れられた患者はいずれも体重 30 kg 以上の患者であり、1 回 8 mg/kg が投与された。

7. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度^{2D)}

海外の関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験における悪性腫瘍の発現率は、本剤投与群では 1.60/100 人・年 (95%信頼区間: 1.04-2.37、投与期間の中央値: 0.5 年、被験者数: 2,644 例、延べ投与: 1,560 人・年)、比較対照薬投与群 (メトトレキサートあるいは DMARD) では 1.48/100 人・年 (95%信頼区間: 0.74-2.65、投与期間の中央値: 0.5 年、被験者数: 1,454 例、延べ投与: 743 人・年) であった。二重盲検比較試験を含む海外長期継続投与試験における悪性腫瘍の発現率は、1.62/100 人・年 (投与期間の中央値: 4.6 年、被験者数: 4,009 人、延べ投与: 14,994 人・年) であった。

【薬効薬理】

1. 本薬は in vitro において、可溶性及び膜結合性 IL-6 レセプターに結合してそれらを介した IL-6 の生物活性の発現を抑制した^{2B)}。
2. 本薬は、カニクイザルに投与されたヒト IL-6 の活性発現を抑制した^{2B)}。
3. 本薬は、カニクイザルコラーゲン誘発関節炎において、関節炎発症前からの投与により関節腫脹の発現を抑制するとともに、関節炎発症後の投与により関節の腫脹を改善した^{2B,2D)}。
4. 抗マウス IL-6 レセプター抗体は、IL-6 トランスジェニックマウスでの貧血状態、蛋白尿、高γグロブリン血症等の所見の発現を抑制し、生存日数を延長させ^{2B)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: トシリズマブ (遺伝子組換え)
(Tocilizumab (Genetical Recombination)) (JAN)
構造式: アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448 (主成分) 又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質
分子式: 軽鎖 (C₁₀₃₃H₁₆₀₆N₂₇₈O₃₃₇S₆)
重鎖 (C₂₁₈₁H₃₃₉₈N₅₈₂O₆₇₂S₁₅: 主成分)
分子量: 約 148,000

【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】

アクテムラ点滴静注用 80mg: 4mL×1 バイアル
アクテムラ点滴静注用 200mg: 10mL×1 バイアル
アクテムラ点滴静注用 400mg: 20mL×1 バイアル

【主要文献】

- 1) Abdel-Razzak Z, et al.: Mol Pharmacol:44,707 (1993)
- 2) Muntane-Relat J, et al.: Hepatology:22,1143 (1995)
- 3) Pascussi JM, et al.: Biochem Biophys Res Commun:274,707 (2000)
- 4) 社内資料: ヒト肝細胞での薬物代謝酵素発現
- 5) Rivory LP, et al.: Br J Cancer:87,277 (2002)
- 6) Warren GW, et al.: J Interferon Cytokine Res.:21,821, (2001).
- 7) 寺尾 公男, 他: 臨床薬理, 38 Suppl, S236 (2007).
- 8) Hirota H, et al.: Cell:97,189, (1999)
- 9) 社内資料: 健康成人に対する単回投与における安全性と薬物動態の検討試験 (MRA001JP 試験)
- 10) 社内資料: 関節リウマチ患者を対象とした薬物相互作用試験 (MRA220JP 試験)

- 11) 社内資料: 関節リウマチ患者に対する第 I/II (MRA002JP 試験)
- 12) 社内資料: 関節リウマチ患者に対する第 III 相無作為化オープン比較試験 (MRA012JP 試験)
- 13) 社内資料: 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
- 14) 社内資料: 全身型若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
- 15) 社内資料: キャッスルマン病患者を対象とした第 II 相試験での薬物動態
- 16) 社内資料: 成人発症スチル病患者での血清中トシリズマブ濃度推移
- 17) 社内資料: サイトカイン放出症候群患者における薬物動態
- 18) Nishimoto N, et al.: Mod Rheumatol:19,12 (2009)
- 19) Nishimoto N, et al.: Ann Rheum Dis.: 66,1162 (2007)
- 20) 社内資料: 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する第 III 相試験 (MRA318JP 試験)
- 21) Giannini EH, et al.: Arthritis Rheum.:40,1202 (1997)
- 22) Yokota S, et al.: Lancet:371,998 (2008)
- 23) 社内資料: キャッスルマン病患者に対する第 II 相試験 (MRA005JP 試験)
- 24) 社内資料: キャッスルマン病患者に対する第 II 相継続投与試験 (MRA006JP 試験).
- 25) 社内資料: 成人発症スチル病患者に対する第 III 相試験 (医師主導)
- 26) 社内資料: サイトカイン放出症候群患者に対する第 II 相試験
- 27) 社内資料: 海外臨床試験 (点滴静注用製剤) における悪性腫瘍発現頻度
- 28) Mihara M, et al.: Int Immunopharmacol:5,1731 (2005).
- 29) Shinkura H, et al.: Anticancer Research:18,1217 (1998).
- 30) Mihara M, et al.: Clin Immunol:98,319 (2001)
- 31) Uchiyama Y, et al.: Biol Pharm Bull:31,1159 (2008)
- 32) Katsume A, et al.: Cytokine:20,304 (2002)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町 2-1-1

ロシュグループ

登録商標



※※20XX年XX月改訂(第XX版)
※2018年8月改訂

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

ジェムザール®注射用200mg^①

ジェムザール®注射用1g^②

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)

日本標準商品分類番号
87 4224

※

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示

Gemzar® Injection
注射用ゲムシタビン塩酸塩

	①	②
承認番号	21300AMY00405	21300AMY00404
薬価収載	2001年9月	2001年9月
販売開始	1999年8月	1999年8月
再審査結果	2018年3月	2018年3月
効能追加	2013年2月	2013年2月

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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. 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。[外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行くと、副作用が増強した例が報告されている。]
3. 禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
4. 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
5. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。[間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
6. 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。[外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照]
7. 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 高度な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
2. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者 [症状が増悪し、致命的となることがある。]
3. 胸部への放射線療法を施行している患者 [外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照]
4. 重症感染症を合併している患者 [感染症が増悪し、致命的となることがある。]
5. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

【組成・性状】

販売名	ジェムザール注射用200mg	ジェムザール注射用1g
成分・含量 (1パイアル中)	ゲムシタビン塩酸塩 228mg (ゲムシタビンとして200mg)	ゲムシタビン塩酸塩 1140mg (ゲムシタビンとして1000mg)
添加物	D-マンニトール 200mg 無水酢酸ナトリウム 12.5mg pH調節剤 適量	D-マンニトール 1000mg 無水酢酸ナトリウム 62.5mg pH調節剤 適量
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末(凍結乾燥剤) (注射剤)	
pH ^{①)}	約3 ゲムシタビン16mg相当量/mL (生理食塩液)	
	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL (生理食塩液)	
浸透圧比 ^{②)} (生理食塩液に対する比)	約2 ゲムシタビン16mg相当量/mL (生理食塩液)	
	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL (生理食塩液)	

①) ゲムシタビン16mg相当量/mL (生理食塩液) : 平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度 (ゲムシタビン1600mg相当量/100mL生理食塩液)
②) ゲムシタビン40mg相当量/mL (生理食塩液) : 用法・用量における溶解時最高濃度 (ゲムシタビン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタビン1g相当量/25mL生理食塩液)

【効能・効果】

非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

胆道癌の場合
本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

尿路上皮癌の場合
本剤の術前・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。

手術不能又は再発乳癌の場合

1. 本剤の術前・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。
2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合
本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】***

1. 肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 非小細胞肺癌の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。
3. 手術不能又は再発乳癌の場合

通常、成人にはゲムシタピンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>***

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

【使用上の注意】***

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者〔間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。〕
- (3) 肝障害（肝転移、肝炎、肝硬変等）、アルコール依存症の既往又は合併のある患者〔肝機能の悪化を引き起こすことがある。〕
- (4) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用があらわれやすくなる可能性がある。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (6) 心筋梗塞の既往のある患者〔心筋梗塞がみられることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
- (2) 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

1) 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL未満又は血小板数が7万/μL未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くなる可能性があるため、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。

2) 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

- (3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 過敏症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。
- (6) 動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。
- (7) 卵巣癌、悪性リンパ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：ゲムシタピン塩酸塩（卵巣癌）」、「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：ゲムシタピン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤（1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与）と胸部への根治的放射線療法（2Gy/日を週5回）を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
腹部放射線照射	腹部放射線療法（体外照射）と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4. 副作用

国内で実施された本剤の臨床試験において発現した副作用を記載した。

<承認時>

本剤単独投与の臨床試験における全投与例は506例であり、そのうち安全性評価対象は481例であった。これらにおいて、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が、全投与例506例中9例（1.8%）に認められた。9例の死因の内訳は、腫瘍死3例、間質性肺炎2例、感染性肺炎1例、敗血症2例及び急性呼吸不全1例であった^{1)~9)}。

転移・再発乳癌を対象とした本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験における全投与例は62例であり、そのうち安全性評価対象は62例であった。本剤及びパクリタキセルの因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

安全性評価対象62例において認められた臨床検査値異常変動を含む副作用のうち、主なものは骨髄抑制〔特に、白血球減少（91.9%）、好中球減少（93.5%）、リンパ球減少（51.6%）、赤血球減少（64.5%）、ヘモグロビン減少（77.4%）及び血小板減少（69.4%）〕、AST（GOT）上昇（77.4%）、ALT（GPT）上昇（64.5%）、倦怠感（62.9%）、脱毛（61.3%）、悪心（48.4%）、食欲不振（46.8%）、血管障害（43.5%）、関節痛（38.7%）、感覚鈍麻（35.5%）、味覚異常（33.9%）、筋痛（32.3%）であった。

<再審査終了時>

非小細胞肺癌を対象とした使用成績調査（安全性評価対象例2110例）及び製造販売後臨床試験（安全性評価対象例238例）において、それぞれ副作用発現症例は1581例（74.9%）、238例（100%）であり、副作用発現件数は4974件、4249件であった。

肺癌を対象とした使用成績調査（安全性評価対象例855例）及び製造販売後臨床試験（安全性評価対象例34例）において、それぞれ副作用発現症例は444例（51.9%）、34例（100%）であり、副作用発現件数は984件、432件であった。

(1) 重大な副作用

発現頻度については、国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたものを記載した。

- 骨髄抑制：白血球減少（72.6%、ただし、2000/μL未満の減少は17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、1000/μL未満の減少は32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、5万/μL未満の減少は4.2%）、貧血〔ヘモグロビン減少（66.5%、ただし、8.0g/dL未満の減少は13.1%）、赤血球減少（52.6%）〕等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。
- 間質性肺炎（1.0%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。
- アナフィラキシー（0.2%）：呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 心筋梗塞（0.2%）：心筋梗塞がみられることがある。
- うっ血性心不全：うっ血性心不全があらわれることがある。
- 肺水腫：肺水腫があらわれることがある。
- 気管支痙攣：気管支痙攣があらわれることがある。
- 成人呼吸促進症候群（ARDS）：成人呼吸促進症候群（ARDS）があらわれることがある。
- 腎不全：腎不全があらわれることがある。
- 溶血性尿毒症候群（0.2%）：溶血性尿毒症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。
- 皮膚障害（頻度不明）：重篤な皮膚障害（紅斑、水疱、落屑等）があらわれることがある。
- 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALPの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
- 白質脳症（可逆性後白質脳症候群を含む）：白質脳症（可逆性後白質脳症候群を含む）があらわれることがあるので、高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状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、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した。

副作用分類	10%以上 又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心症、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常（ST上昇）
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症 ^{注2)} 、低酸素血症、咳嗽	PIE（肺好酸球浸潤）症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、ALP上昇	ビリルビン上昇、A/G比低下、γ-GTP上昇、ウロビリゲン尿	
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常 ^{注3)}	嗜眠、しびれ
皮膚	発疹	脱毛 ^{注3)} 、そう痒感	蕁麻疹
注射部位		注射部位反応（静脈炎、疼痛、紅斑）	
血管障害		末梢性血管炎 ^{注3)}	末梢性壊疽

副作用分類	10%以上 又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状（倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等） ^{注1)} 、放射線照射リコール反応 ^{注1)} 、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛 ^{注3)} 、悪寒、味覚異常 ^{注3)} 、鼻出血、倦怠感 ^{注3)} 、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛 ^{注3)} 、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫

注1) 頻度不明

注2) 肺癌の臨床試験11例における発現頻度である

注3) 国内における本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては30%以上の頻度で認められている

尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報

外国で実施された本剤とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において203例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった。

項目	グレード3 (%)	グレード4 (%)
血液毒性		
貧血	23.5	3.5
血小板減少	28.5	28.5
好中球減少	41.2	29.9
非血液毒性		
粘膜炎	1.0	0
悪心/嘔吐	22.0	0
脱毛	10.5	0
感染	2.0	0.5
下痢	3.0	0
肺毒性	2.5	0.5
血尿	4.5	0
便秘	1.5	0
出血	2.0	0
意識状態異常 (State of consciousness)	0.5	0

注) WHO毒性基準により判定し、いずれかの投与群において2%を超えた事象のみ記載

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。〕
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

- 本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。
- 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温（15～30℃）で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。
- 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 2コンパートメントモデル薬物動態解析

肺癌患者 11 例に本剤 1 回 1000mg/m² を 30 分間かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法にて未変化体 (ゲムシタビン) の血漿中濃度を測定した。第 1 コースの第 1 投与日に得られたゲムシタビンの血漿中濃度推移を以下の図に示した。

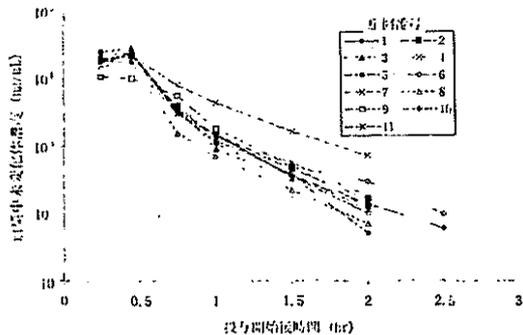


図 肺癌患者 11 例での血漿中未変化体濃度推移

算出された未変化体の薬物動態パラメータを以下に示した。

パラメータ	平均±標準偏差
血漿クリアランス (CL)	85.6±17.8 (L/hr/m ²)
中心コンパートメントの分布容積 (V ₁)	8.80±7.49 (L/m ²)
末梢コンパートメントの分布容積 (V ₂)	6.95±2.26 (L/m ²)
コンパートメント間分布クリアランス (Q)	22.3±11.1 (L/hr/m ²)
α相の消失半減期 (t _{1/2α})	3.1±2.0 (min)
β相の消失半減期 (t _{1/2β})	18.9±4.0 (min)
最高血漿中濃度 (C _{max})	21865±4165 (ng/mL)
血漿中濃度時間下面積 (AUC _{0-∞})	12100±2227 (ng·hr/mL)

(2) Population Pharmacokinetics 解析

非小細胞肺癌患者 45 例に本剤 1 回 800~1250mg/m² を、30 分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラシル体代謝物 (2-デオキシ-2,2-ジフルオロウリジン: dFdU) の血漿中濃度を HPLC 法により測定し、本剤の薬物動態に対する症例背景 (性・年齢など) の影響を NONMEM 法を用いた population pharmacokinetics 解析により検討した。

その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

注) 本剤の非小細胞肺癌における 1 回用量は 1000mg/m² である。

パラメータ	母集団平均値の推定値 <>: 個体間変動, 0: 範囲
血漿クリアランス (CL)	187L/hr < 35.5% >
中心コンパートメントの分布容積 (V ₁)	17.1L < 69.4% >
末梢コンパートメントの分布容積 (V ₂)	26.8L
コンパートメント間分布クリアランス (Q)	
(男性)	97.5L/hr
(女性)	33.2L/hr
消失半減期 (t _{1/2})	
(男性)	19.7min (15~27min)
(女性)	40.9min (36~44min)
定常状態における分布容積 (V _d)	46.1L (36.2~85.3L)

血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも 1 時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた。なお、1000mg/m² 投与時の血漿中濃度時間下面積 (AUC_{0-∞}) は血漿クリアランス (CL) から、5347.6ng·hr/mL と算出される。

(3) 外国での臨床試験における Population Pharmacokinetics 解析

国内での成績とほぼ同様の結果であったが、外国における試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆されており、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向を認めた。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高値のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた。

(4) 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用

外国で実施した臨床試験において、転移性乳癌患者に本剤とパクリタキセルを併用投与 (16 例) (3 週を 1 コースとして、1 日目に本剤 1250mg/m² 及びパクリタキセル 175mg/m² を投与し、8 日目に本剤 1250mg/m² を投与) した⁹⁾。本剤とパクリタキセルを併用投与した 1 日目及び本剤を単独投与した 8 日目に本剤の未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

パラメータ	併用投与 (1日目)	単独投与 (8日目)
最高血漿中濃度 (C _{max}) ¹⁾	33500±18700 (ng/mL)	30300±10200 (ng/mL)
血漿中濃度時間下面積 (AUC _{0-∞}) ²⁾	19100±9300 (ng·hr/mL)	16900±4670 (ng·hr/mL)
血漿クリアランス (CL)	76.4±27.3 (L/hr/m ²)	78.7±19.9 (L/hr/m ²)
定常状態における分布容積 (V _d)	17.4±9.44 (L/m ²)	15.9±10.1 (L/m ²)
消失半減期 (t _{1/2})	0.276±0.0531 (hr)	0.318±0.103 (hr)

平均±標準偏差
注) 投与量を 1250mg/m² に標準化した値

2. 尿中排泄

進行性癌患者 5 例に ¹⁴C-ゲムシタビン塩酸塩 1000mg/m² を点滴静注した後に、7 日間採取した尿・糞中から 92~98% の放射活性が回収された。そのうち 99% 以上が尿に回収されたので、ゲムシタビンの主な排泄経路は尿とされた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主な代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の 10% 未満であった。

3. 血漿中蛋白結合率³⁾

in vitro におけるヒト血漿中蛋白結合率は約 10% であった。

【臨床成績】

◇非小細胞肺癌

1. 腫瘍縮小効果

本剤単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第 II 相試験 2 試験 (試験 A 及び B) における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの期間は以下のとおりであった^{9, 10)}。

試験	適格例数	奏効率例数 (奏効率: %)	効果が認められる ¹⁰⁾ までの期間 [日] 中央値 (範囲)
A	73	19 (26.0)	33 (4~82)
B	67	14 (20.9)	34.5 (20~76)
合計	140	33 (23.6)	34 (4~82)

注) この場合、「投与開始後 50% 以上の腫瘍縮小に到達」の意味

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における有効性については十分確認されず前期第 II 相試験での 16 例の検討においては、奏効例は認められなかった⁹⁾。

2. 骨髄抑制発現及び回復の期間

本剤の投与後に認められた白血球減少、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を下表に示す。本データは国内で実施された臨床試験での肺癌 204 例でのデータであり、それぞれの副作用を認めた症例における 1 コース目の数値である。4 コース目まで同様の解析を行ったが、いずれの副作用もコースを経るに従い増悪する傾向を認めなかった。

項目	発現例数 (%)	投与前値 [μL] ¹⁾ 中央値 (範囲)	最低値 ¹⁾ [μL] 中央値 (範囲)	最低値までの期間 [日] 中央値 (範囲)	最低値からの回復期間 ²⁾ [日] 中央値 (範囲)
白血球減少	131 (64.2)	6700 (4200~23800)	2800 (700~3900)	17 (3~31)	7 (1~42)
好中球減少	128 (62.7)	4060 (1872~21182)	1202.2 (49~1989)	19 (3~31)	7 (1~24)
血小板減少	42 (20.6)	22.7 万 (10.0 万~51.8 万)	7 万 (1.2 万~9.9 万)	14 (7~50)	7 (2~13)
ヘモグロビン減少	126 (61.8)	11.7 (9.0~15.0)	9.55 (6.3~10.9)	20 (5~48)	7 (1~65)

注 1) 「ヘモグロビン減少」での単位は (g/dL)

注 2) 回復は各副作用において、日本癌治療学会の「副作用様式」グレード 0 又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

これらの副作用で最低値に至るまでの日数は 14~20 日 (中央値) であり、回復までの期間はいずれも 7 日 (中央値) であった。

◇肺癌

1. 症状緩和効果 (Clinical Benefit Response) 及び生存期間¹⁰⁾

本邦における本剤単独投与による肺癌の化学療法初回治療例に対する第 I 相試験 (レベル 2 の第 1 コースのみ週 1 回 7 週連続投与) において、疼痛、鎮痛剤の使用量及び Karnofsky Performance Status (KPS) を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は 28.6% (2/7 例) であった⁹⁾。外国における本剤単独投与による肺癌の 5-FU 無効例に対する第 II 相試験及び化学療法初回治療例に対する第 III 相試験において (いずれも第 1 コースのみ週 1 回最長 7 週連続投与)、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は下表のとおりであった^{9, 10)}。

試験	症状緩和効果における有効率 ^{注1)}	生存期間中央値	6ヵ月生存率	9ヵ月生存率	1年生存率
第II相試験 (n=63)	27.0% (17/63)	3.85ヵ月	31%	15%	4%
第III相試験 (n=63)	23.8% (15/63)	5.7ヵ月	46%	24%	18%

注1) 海外での症状緩和効果 (Clinical Benefit Response) は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status (KPS) 及び体重を総合的に評価する評価方法である。

2. 外来への移行^{注2)}

本邦での第I相試験 (レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与) において、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができた。

注) 本剤の承認用法・用量は、ゲムシタピンとして1回1000mg/m²週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

◇胆道癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

本剤単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第II相試験において、適格例での奏効率及び生存期間は以下のとおりであった^{注1)}。

試験	奏効率 (例数)	生存期間中央値	1年生存率
第II相試験 (n=40)	17.5% (7/40) 内訳 初発例 1/23 (乳頭部癌 0/0、胆嚢癌 1/18、肝外胆管癌 0/5) 術後再発例 6/17 (乳頭部癌 3/6、胆嚢癌 2/4、肝外胆管癌 1/7)	7.6ヵ月	25.0%

注) 腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

◇尿路上皮癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例 (Stage IV) に対して、本剤とシスプラチンとの併用投与 (GC療法、4週間を1コースとして、本剤1000mg/m²を1日目、8日目及び15日目に、シスプラチン70mg/m²を2日目に投与) をM-VAC療法 (メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法) と比較した第III相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった^{注1)}。

	GC群	M-VAC群	HR (95%CI)	p値
生存期間中央値	12.8ヵ月	14.8ヵ月	1.08 (0.84-1.40)	0.55 ^{注2)}
腫瘍増大までの期間中央値	7.4ヵ月	7.6ヵ月	1.02 (0.82-1.28)	0.84 ^{注2)}
奏効率 (例数)	49.4% (81/164例)	45.7% (69/151例)	—	0.51 ^{注2)}

注1) log-rank検定、注2) カイ2乗検定

◇手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象^{注1)}に本剤とパクリタキセルとの併用投与 (GT群: 3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1250mg/m²を投与) をパクリタキセル単独投与 (T群: 3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m²を投与) と比較した第III相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった^{注2)}。

注) 臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

	GT群	T群	HR (95%CI)	p値
生存期間	18.6ヵ月 ^{注1)}	15.8ヵ月 ^{注1)}	0.817 (0.667-1.000)	0.0489 ^{注2)}
無増悪生存期間	5.3ヵ月 ^{注1)}	3.4ヵ月 ^{注1)}	0.74 (0.62-0.88)	0.0008 ^{注2)}
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差 ^{注3)} : 15.1% (95%CI: 7.1-23.2)	

注1) 中央値、注2) log-rank検定、注3) 奏効率の差: GT群-T群

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

ゲムシタピン (dFdC) は、非小細胞肺癌や乳癌をはじめとする第1継代ヒト固形腫瘍細胞、並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示し^{13)~20)}、その作用は濃度及び時間依存的であった^{14)~16)}。dFdCは、異種移植ヒト固形腫瘍モデルを用いた試験においても、非小細胞肺癌細胞 (CALU-6)、乳癌細胞 (H-31、H-71) 及び他の様々な腫瘍細胞に対してスケジュール依存的に¹⁹⁾ 抗腫瘍効果を示した^{13)~20)~26)}。すなわち、3~4日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞 (H-74 及び CPH SCLC54B) にも有効性がみられた^{22)~25)}。また、ヒト肺癌細胞 (MIA PaCa-2 及び PANC-1)²⁵⁾、ヒト胆道癌細胞 (TGBC2IKB 及び HuCC11) 及びヒト尿路上皮癌細胞 (639-V、BFTC-909、RT-4、RT-112) においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

2. 作用機序

ゲムシタピン (dFdC) はr細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物 (dFdCDP) 及び三リン酸化物 (dFdCTP) となり²⁸⁾、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す²⁹⁾。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸 (dCTP) と競合しながら²⁹⁾ DNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死 (アポトーシス) を誘発する²⁸⁾。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより^{29)~30)}、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が増強される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ゲムシタピン塩酸塩 (JAN)

Gemcitabine Hydrochloride

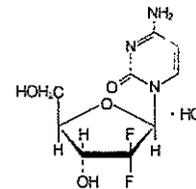
略号: GEM

化学名: (+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride

分子式: C₈H₁₁F₂N₃O₄ · HCl

分子量: 299.66

構造式:



性状: 白色〜微黄白色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール及びエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約237°C (分解)

【包装】

注射剤 200mg: 1バイアル

注射剤 1g: 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】※

- 1) 福岡正博 他：癌と化学療法, 23, 1825 (1996)
- 2) 横山晶 他：癌と化学療法, 23, 1681 (1996)
- 3) 田口鐵男 他：癌と化学療法, 23, 1011 (1996)
- 4) 福岡正博 他：癌と化学療法, 23, 1813 (1996)
- 5) Okada, S. et al. : Japanese Journal of Clinical Oncology, 31 (1), 7 (2001)
- 6) Okusaka, T. et al. : Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 57, 647 (2006)
- 7) 社内資料：転移性乳癌患者におけるゲムシタピンとパクリタキセル併用投与時の薬物動態
- 8) Esumi, Y. et al. : Xenobiotica, 24, 957 (1994)
- 9) Rothenberg, M. L. et al. : Annals of Oncology, 7, 347 (1996)
- 10) Burris, H. A. et al. : Journal of Clinical Oncology, 15, 2403 (1997)
- 11) Von der Maase, H. et al. : Journal of Clinical Oncology, 17, 3068 (2000)
- 12) Albain K. S. et al. : Journal of Clinical Oncology, 26, 3950 (2008)
- 13) Von Hoff, D. D. et al. : Anti-Cancer Drugs, 3, 143 (1992)
- 14) Peters, G. J. et al. : Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 57 (1991)
- 15) Bhalla, K. et al. : Gynecologic Oncology, 45, 32 (1992)
- 16) Momparler, R. L. et al. : Anti-Cancer Drugs, 2, 49 (1991)
- 17) Weber, G. et al. : Biochemical and Biophysical Research Communications, 184 (2), 551 (1992)
- 18) Rockwell, S. et al. : Oncology Research, 4, 151 (1992)
- 19) Hertel, L. W. et al. : Cancer Research, 50, 4417 (1990)
- 20) Plunkett, W. et al. : Cancer Research, 50, 3675 (1990)
- 21) Braakhuis, B. J. M. et al. : Cancer Research, 51, 211 (1991)
- 22) Kristjansen, P. E. G. et al. : Annals Oncology, 4, 157 (1993)
- 23) 藤田昌英 他：癌と化学療法, 21 (4), 517 (1994)
- 24) Peters, G. J. et al. : Seminars in Oncology, 22 (4), Suppl II, 72 (1995)
- 25) Schultz, R. M. et al. : Oncology Research, 5, 223 (1993)
- 26) Plunkett, W. et al. : Cancer Research, 48, 4024 (1988)
- 27) Plunkett, W. et al. : Cancer Research, 51, 6110 (1991)
- 28) Plunkett, W. et al. : Seminars in Oncology, 22 (4), Suppl II, 19 (1995)
- 29) Plunkett, W. et al. : Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 125 (1991)
- 30) Plunkett, W. et al. : Molecular Pharmacology, 38, 567 (1990)

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。
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}

※1通話料は無料です。長途電話、PHSからもご利用いただけます

※2祝日及び当社休日を除きます

www.lillymedical.jp

®:登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

抗悪性腫瘍剤/抗 VEGF 注1) ヒト化モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注2)

日本標準商品分類番号

874291

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg「ファイザー」

ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg「ファイザー」

BEVACIZUMAB BS Intravenous Infusion 100mg [Pfizer]

BEVACIZUMAB BS Intravenous Infusion 400mg [Pfizer]

ベバシズマブ(遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1]

	点滴静注 100mg	点滴静注 400mg
承認番号		
薬価収載	20XX年X月	20XX年X月
販売開始	20XX年X月	20XX年X月
国際誕生	20XX年X月	

貯 法: 避光、2~8℃保存

使用期限: 最終年月を外箱等に記載

注1) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)

注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が先行バイオ医薬品[§]で報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)
3. 創傷治癒遅延による合併症(創し開、術後出血等)があらわれることがある。
(1)手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。(「慎重投与」の項参照)
(2)本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
(3)本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍(脳転移を含む)を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
5. 本剤の投与により、肺出血(喀血)があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血(喀血)があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。(「禁忌」、「重大な副作用」の項参照)
6. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が本剤又は先行バイオ医薬品[§]で報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)
7. 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が先行バイオ医薬品[§]で報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
8. 可逆性後白質脳症候群があらわれることがある。可逆性後白

質脳症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「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. 本剤の成分又は他のベバシズマブ製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 喀血(2.5mL以上の鮮血の喀出)の既往のある患者[肺出血(喀血)があらわれ、死亡に至るおそれがある。(「警告」、「重大な副作用」の項参照)]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「ファイザー」	ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「ファイザー」
		4mL 中
成分・含有量 (1 バイアル中)	ベバシズマブ(遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] ^{§1)} 100mg	ベバシズマブ(遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] ^{§1)} 400mg
添加物	精製白糖 340mg、コハク酸 9.44mg、ポリソルベート 80 0.8mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.2mg、水酸化ナトリウム適量	精製白糖 1360mg、コハク酸 37.76mg、ポリソルベート 80 3.2mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.8mg、水酸化ナトリウム適量

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

2. 性状

本剤は澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液剤である。

pH	5.2~5.8
浸透圧	296~362 mOsm/kg

【効能・効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ(遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] として1回 5mg/kg (体重) 又は 10mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

§) 「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、ベバシズマブ(遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] 製剤を指す。

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤は、フツ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。(「臨床成績」の項参照)
本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。
- 注射液の調製法及び点滴時間
 - 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100mL とする。初回投与時は 90 分かけて点滴静注する。(「適用上の注意」の項参照)
 - 初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行って良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者 [消化管穿孔があらわれるおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)]
 - 大きな手術の術創が治癒していない患者 [創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)]
 - 脳転移を有する患者 [脳出血があらわれるおそれがある。]
 - 先天性出血素因、凝固系異常のある患者 [出血があらわれるおそれがある。]
 - 抗凝固剤を投与している患者 [出血があらわれるおそれがある。]
 - 血栓塞栓症の既往のある患者 [心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。]
 - 糖尿病の患者 [動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。]
 - 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある。]
 - うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者 [うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)]
 - 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与)、「その他の注意」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - ショック、アナフィラキシー、infusion reaction があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療 (アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等) 等の適切な処置をすること。
 - 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。先行バイオ医薬品⁵及び本剤の臨床試験において大きな手術後 28 日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること。(「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照)
 - 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。なお、高血圧の発現率は先行バイオ医薬品⁵の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。(「重大な副作用」の項参照)
 - 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、

蛋白尿の発現率は先行バイオ医薬品⁵の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。(「重大な副作用」の項参照)

- 脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が先行バイオ医薬品⁵において報告され、また、初発脳腫瘍患者を対象とした先行バイオ医薬品⁵の国際共同臨床試験において、先行バイオ医薬品⁵の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。脳腫瘍 (脳転移を含む) を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また、脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。

3. 副作用

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者²⁾を対象とした国際共同試験 (55 週) において、本剤が投与された安全性評価対象例 356 例中、190 例 (53.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧 37 例 (10.4%)、神経毒性 33 例 (9.3%)、鼻出血 32 例 (9.0%)、疲労 31 例 (8.7%)、貧血 30 例 (8.4%)、蛋白尿 21 例 (5.9%)、血小板減少 20 例 (5.6%)、好中球減少 19 例 (5.3%)、ALT (GPT) 上昇 18 例 (5.1%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー (頻度不明²⁾): ショック、アナフィラキシー・infusion reaction (尋麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 消化管穿孔 (頻度不明²⁾): 消化管穿孔があらわれることがあり、先行バイオ医薬品⁵において死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるため、本剤を再投与しないこと。
- 瘻孔 (頻度不明²⁾): 消化管瘻 (腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等) 又は消化管以外の瘻孔 (気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等) があらわれることがあり、先行バイオ医薬品⁵において死亡に至る例が報告されている。瘻孔が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした先行バイオ医薬品⁵の海外臨床試験では、消化管瘻 (直腸瘻等)、消化管瘻 (直腸瘻)、消化管以外の瘻 (膀胱瘻等) が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。
- 創傷治癒遅延 (頻度不明²⁾): 創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開及び術後出血等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 出血 (13.8%²⁾): 腫瘍関連出血を含む、消化管出血 (吐血、下血) (0.8%²⁾)、肺出血 (血痰・喀血) (2.2%²⁾)、脳出血 (0.3%²⁾) 等があらわれることがある。また、鼻出血 (9.0%²⁾)、歯肉出血 (4.5%²⁾)、腔出血 (頻度不明²⁾) 等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が本剤又は先行バイオ医薬品⁵において報告されているため、肺出血 (喀血) 又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるため、本剤を再投与しないこと。
- 血栓塞栓症 (3.4%²⁾): 脳血管発作 (頻度不明²⁾)、一過性脳虚血発作 (頻度不明²⁾)、心筋梗塞 (0.3%²⁾)、狭心症 (頻

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

度不明^{※2)}、脳虚血 (0.3%^{※2)}、脳梗塞 (頻度不明^{※2)} 等の動脈血拴塞症、及び深部静脈血拴塞 (0.3%^{※2)}、肺塞拴症 (1.4%^{※2)} 等の静脈血拴塞症があらわれることがあり、死亡に至る例が本剤又は先行バイオ医薬品^{※5)}において報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血拴塞症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。

- 7) 高血圧性脳症 (頻度不明^{※2)}、高血圧性クリーゼ (頻度不明^{※2)} : コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。
- 8) 可逆性後白質脳症候群 (頻度不明^{※2)} : 可逆性後白質脳症候群 (症状 : 痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等) があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が先行バイオ医薬品^{※5)}において報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) ネフロゼ症候群 (0.3%^{※2)} : ネフロ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、高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 骨髄抑制 (14.6%^{※2)} : 他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症 (頻度不明^{※2)}、好中球減少 (5.3%^{※2)}、白血球減少 (3.4%^{※2)}、貧血 (8.4%^{※2)}、血小板減少 (5.6%^{※2)} があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う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。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に先行バイオ医薬品^{※5)}を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。
- 11) 感染症 (0.6%^{※2)} : 好中球減少の有無にかかわらず肺炎 (0.6%^{※2)}、敗血症 (頻度不明^{※2)}、壊死性筋膜炎 (頻度不明^{※2)} 等の感染症があらわれ、死亡に至る例が本剤又は先行バイオ医薬品^{※5)}で報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が先行バイオ医薬品^{※5)}で報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 12) うっ血性心不全 (0.3%^{※2)} : うっ血性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適切な処置を行うこと。乳癌を対象とした先行バイオ医薬品^{※5)}の海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。
- 13) 間質性肺炎 (頻度不明^{※2)} : 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 14) 血拴性微小血管症 (頻度不明^{※2)} : 血拴性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血拴性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上 ^{※2)}	1~5%未満 ^{※2)}	1%未満 ^{※2)}	頻度不明 ^{※2)}
精神神経系	神経毒性 (末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等)	頭痛、浮動性めまい	不眠症、意識消失、ジストニア、味覚異常、血管性脳症	神経痛、体位性めまい、不安、横眠、失神、痙攣、嗅覚錯乱、構音障害
消化器		口内炎、食欲減退、悪心、嘔吐、下痢、便秘	口腔内痛、口腔内出血、歯肉痛、歯の障害、腰痛、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、胃炎、虚血性大腸炎	口唇炎、舌炎、歯肉炎、歯肉痛、歯の脱落、消化管潰瘍、胃腸障害、胃腸炎、腸閉塞、痔核、肛門周囲痛、胃不快感
泌尿器	尿蛋白陽性	血中クレアチニン増加	尿中血尿性、多尿、慢性腎臓病、BUN増加、腎クレアチニン・クリアランス減少	
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、ALP上昇	血中ビリルビン増加	肝機能異常 (γ-GTP増加、LDH増加等)
血液・凝固			好中球数増加、白血球数増加	リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加、INR増加、フィブリノゲン増加、APTT延長、プロトロンビン時間延長
心・血管系	高血圧		低血圧、起立性低血圧、静脈炎、右脚ブロック、左房拡張、心中隔肥大、左室機能不全、変性大動脈弁疾患、僧房弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症	動悸、洞性頻脈、上室性頻脈
皮膚		脱毛症、発疹、そう痒症、皮膚乾燥	爪囲炎、手足皸症、群、皮膚炎、紅斑、蕁麻疹	爪の障害、爪色素沈着、色素沈着、皮膚変色、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱、過角化
筋・骨格		筋肉痛、関節痛、四肢痛	頭痛、筋骨格痛 (肩痛、腎臓痛等)、骨痛、変形関節症、関節炎、骨関節障害、筋力低下	筋骨格硬直、側腹筋痛
呼吸器		呼吸困難、発声障害	口腔咽頭痛、くしゃみ、咳嗽、鼻炎、鼻漏、上気道炎候群	咽喉炎頭痛、しゃっくり、気管支炎、肺炎、肺高血圧症、低酸素症
眼			涙液増加、視力障害	結膜炎、霧視、眼痛

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

	5%以上 ^{注1)}	1~5%未満 ^{注2)}	1%未満 ^{注3)}	頻度不明 ^{注4)}
代謝		血中アルブミン減少、低マグネシウム血症	血中カルシウム減少、血中ナトリウム減少、総蛋白減少	低カリウム血症、高カリウム血症、血中クロール減少、血中リン減少、血中ナトリウム増加、高カルシウム血症、高マグネシウム血症、高脂血症、血中コレステロール増加、高血糖、尿中ブドウ糖陽性、血中尿酸増加
その他	疲労	無力症、倦怠感、体重減少、注入に伴う反応	全身健康状態低下、発熱、疼痛、粘膜炎、粘膜炎、乾燥、末梢腫脹、顔面浮腫、聴力低下、胸痛、上気道感染(鼻咽頭炎等)、口腔ヘルペス、尿路炎、帯状疱疹、真菌感染、注射部位発疹、甲狀腺機能亢進症	潮熱、ほてり、眩暈、回転性めまい、耳鳴、耳不快感、鼻中隔穿孔、胸部不快感、感染性腸炎、不規則月経、卵巣機能不全(無月経等)、骨盤痛、髄膜炎、毛包炎、蜂巣炎、カテーテル関連合併症(感染、炎症等)、注射部位反応(疼痛等)、体重増加、脱水、CRP上昇、肺炎

注1) 本剤の効能・効果は、治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌である
 注2) 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⁵⁾で認められているもの
 注3) 副作用の発現頻度は本剤の承認時の臨床試験の結果に基づいている

4. 高齢者への投与

先行バイオ医薬品⁵⁾の海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で先行バイオ医薬品⁵⁾投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。(「重大な副作用」の項参照)

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患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊娠する可能性がある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること。[先行バイオ医薬品⁵⁾を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、先行バイオ医薬品⁵⁾をウサギ(器官形成期)に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた] (「その他の注意」の項参照)

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は授乳しないことが望ましい。[ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある] (「その他の注意」の項参照)

6. 小児等への投与

(1)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。(「その他の注意」の項参照)

(2)先行バイオ医薬品⁵⁾において、小児等で骨壊死(顎以外の部位)があらわれるとの報告がある。

7. 過量投与

先行バイオ医薬品⁵⁾において、ヒトで検討された最高用量である20mg/kg(静脈内投与)において、重度の片頭痛が認められた。

8. 適用上の注意

(1)調製時

1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

《必要抜き取り量計算式》

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{1 \text{ 回投与量 (mg/kg)}}{25 \text{ (mg/mL)}}$$

1回投与量	必要抜き取り量 (mL) 計算式
5mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)

2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2)投与時

1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ペバシズマブ(遺伝子組換え)[ペバシズマブ後続1]の力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。(「用法・用量」の項参照)

9. その他の注意

(1)先行バイオ医薬品⁵⁾のウサギの胚・胎児試験(10~100mg/kgを器官形成期投与)において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。

(2)若齢カニクイザルでは本剤の反復投与(10mg/kg、週2回投与)により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

(3)先行バイオ医薬品⁵⁾の海外臨床試験において先行バイオ医薬品⁵⁾と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全(β-HCG 妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH≥30MIU/mL)の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、先行バイオ医薬品⁵⁾中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。

(4)先行バイオ医薬品⁵⁾投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。

(5)適応外疾患に対する硝子体内(用法・用量外)投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが先行バイオ医薬品⁵⁾において報告されている。先行バイオ医薬品⁵⁾を硝子体内投与するにあたって、先行バイオ医薬品⁵⁾の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が先行バイオ医薬品⁵⁾において海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが先行バイオ医薬品⁵⁾において報告されている^{1,2)}。

【薬物動態】

海外第I相試験⁴⁾

外国人健康被験者を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品⁵⁾を5 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す。

健康被験者に本剤又は先行バイオ医薬品⁵⁾を5 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	パラメータの要約統計量 ¹⁾	
	本剤 (N = 32)	先行バイオ医薬品 ⁵⁾ (N = 33)
C _{max} (µg/mL)	142.9 ± 20.3	137.0 ± 20.5

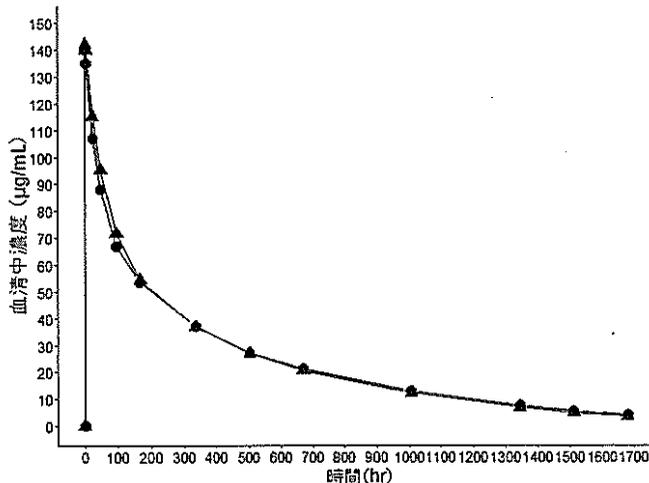
1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	40840 ± 6411	41010 ± 6711
AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	43080 ± 7103	43830 ± 8326
CL (mL/hr/kg)	0.119 ± 0.021	0.117 ± 0.022
V _z (mL/kg)	62.4 ± 10.6	64.9 ± 9.6
t _{1/2} (hr)	397 ± 63	417 ± 90

注1) パラメータは算術平均値±標準偏差で示した。

健康被験者に本剤又は先行バイオ医薬品⁵を5 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの血清中濃度推移 (中央値)^{*)}



▲: 本剤 (n = 33), ●: 先行バイオ医薬品⁵ (n = 35)

注2) 定量下限 (0.250 µg/mL) 未満は0 µg/mLとして統計量を算出した。

先行バイオ医薬品⁵に対する本剤の C_{max}, AUC_{0-∞}及び AUC_{0-t}の幾何平均値の比の90%信頼区間は、事前に規定した許容範囲内 (80%~125%) に含まれたことから、両剤の薬物動態における同等性が確認された。

【臨床成績】

(1) 本剤の臨床成績

○国際共同第Ⅲ相試験⁵⁾

扁平上皮癌を除く進行非小細胞肺癌患者 719 名を対象とし^{*)}、本剤+パクリタキセル・カルボプラチンと先行バイオ医薬品⁵+パクリタキセル・カルボプラチンを比較する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。21 日を 1 サイクルとし、各サイクル第 1 日目の他剤投与終了後に本剤又は先行バイオ医薬品⁵15mg/kg を投与した。他剤との併用は最大 6 サイクルとし、終了後は本剤又は先行バイオ医薬品⁵の単剤療法へ移行した。主要評価項目である第 25 週時点の客観的奏効率を以下に示す。

第 25 週時点の客観的奏効率

	本剤 (N=358)	先行バイオ 医薬品 ⁵ (N=361)	リスク比 (95%信頼区間)
完全又は部分奏効が認められた被験者数 (%) (95%信頼区間)	162 (45.3) (40.01, 50.57)	161 (44.6) (39.40, 49.89)	1.0146 (0.8628, 1.1933)

客観的奏効率のリスク比の 95%信頼区間は事前に規定した同等性マージン (0.729~1.371) の範囲内であり、両剤の有効性の同等性が確認された。

注) 本剤の効能・効果は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌である

(2) 先行バイオ医薬品⁵の臨床成績

(アバステン点滴静注用 100mg/4mL・同 400mg/16mL の添付文書による) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

【国内臨床試験の成績】

○第 I/II 相試験 (JO19380 試験)

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カベシタピン・オキサリプラチン療法 (XELOX 療法) と先行バイオ医薬品⁵ 1 回 7.5mg/kg 併用投与 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与) による第 I/II 相試験を実施した。奏効率は 71.9% (PR41/57 例) であった。無増悪生存期間の中央値は 336.0 日 (95%信頼区間: 293-380 日) であった。

○安全性確認試験 (JO18158 試験)

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (FOLFOX 4 療法) と先行バイオ医薬品⁵ の併用投与による安全性確認試験を、未治療例¹⁾ には本剤 5 mg/kg、既治療例²⁾ には 10mg/kg の用量 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち先行バイオ医薬品⁵ を投与) により実施した。奏効率は未治療例 79.4% (PR27/34 例) で、既治療例で 47.8% (PR11/23 例) で、全例で SD 以上であった (主治医評価)。

注1) 未治療例: 初発進行病巣又は再発巣 (術後補助療法終了後 6 カ月以上経過して確認されたもの) に対する化学療法を受けていない患者

注2) 既治療例: 先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

○第 I 相試験 (JO18157 試験)

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者 18 例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (5-FU/I-LV 療法) と先行バイオ医薬品⁵ の併用投与 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与終了直後に先行バイオ医薬品⁵ を投与) による第 I 相試験を実施した。奏効率は 16.7% (PR 3 / 18 例) で、5 mg/kg では 6 例全例が SD、10mg/kg では 6 例中 2 例が PR、4 例が SD であった。

【海外臨床試験の成績】

○未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (N016966 試験)

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (FOLFOX 4 療法) 又は XELOX 療法に先行バイオ医薬品⁵ 又はプラセボを投与する 2 × 2 要因の二重盲検比較試験を実施した。先行バイオ医薬品⁵ の用量は、FOLFOX 4 療法との併用では 5 mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち先行バイオ医薬品⁵ を投与)、XELOX 療法との併用では 7.5mg/kg (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち先行バイオ医薬品⁵ を投与) とした。その結果、主要解析において、先行バイオ医薬品⁵ 併用群ではこれらの FOLFOX 4 療法又は XELOX 療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析の FOLFOX 4 療法+先行バイオ医薬品⁵ 群と FOLFOX 4 療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX 療法+本剤群と XELOX 療法+プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に先行バイオ医薬品⁵ を併用することにより延長傾向が認められた。

N016966 試験の有効性 (優越性検定) に関する成績

投与群	無増悪生存期間 ^{*)}		生存期間 ^{*)}	
	中央値(月)	ハザード比	中央値(月)	ハザード比
化学療法 ⁵⁾ + プラセボ群 (n=701)	8.02	0.83 P=0.0023	19.91	0.89 P=0.0769
化学療法 ⁵⁾ + 先行バイオ医薬品 ⁵ 群 (n=699)	9.36		21.22	
XELOX 療法+ プラセボ群 (n=350)	7.39	0.77 P=0.0026	19.19	0.84 P=0.0698
XELOX 療法+ 先行バイオ医薬品 ⁵ 群 (n=350)	9.26		21.36	
FOLFOX4 療法+ プラセボ群 (n=351)	8.57	0.89 P=0.1871	20.34	0.94 P=0.4937
FOLFOX4 療法+ 先行バイオ医薬品 ⁵ 群 (n=349)	9.40		21.16	

注3) カットオフ日: 2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注4) カットオフ日: 2007年1月31日

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)

注5) 化学療法: FOLFOX 4 療法又はXELOX 療法

○ 既治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (E3200 試験)

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX 4 療法群を対照とし、FOLFOX 4 療法に先行バイオ医薬品⁵10mg/kg (14 日を1 サイクルとし、第1 日目に他剤に先立ち本剤を投与) を併用したときの有効性を検討した。その結果、先行バイオ医薬品⁵併用群においては、FOLFOX 4 療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。

E3200 試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率		無増悪生存期間		生存期間	
	% (有効例)	P 値	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
FOLFOX4 療法 群 (n=292)	8.6 (25)	P<0.0001	4.5	0.518 P<0.0001	10.8	0.761 P=0.0012
FOLFOX4 療法 +先行バイオ 医薬品 ⁵ 群 (n=293)	22.2 (65)		7.5		13.0	

○ 未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2107g 試験)

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (IFL 療法) を対照群とし、IFL 療法に先行バイオ医薬品⁵5 mg/kg (14 日を1 サイクルとし、第1 日目に他剤投与終了後に先行バイオ医薬品⁵を投与) 又はプラセボを併用投与した。その結果、先行バイオ医薬品⁵併用群では IFL 療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた。

AVF2107g 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
IFL 療法+プラセボ群 (n=411)	6.28	0.577 P<0.0001	15.80	0.714 P<0.0001
IFL 療法+先行バイオ医 薬品 ⁵ 群 (n=402)	10.58		20.37	

○ 未治療例を対象とした第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2192g 試験)

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (5-FU/LV 療法) を対照群とし、5-FU/LV 療法に先行バイオ医薬品⁵5 mg/kg を併用投与 (14 日を1 サイクルとし、第1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。その結果、先行バイオ医薬品⁵併用群では、5-FU/LV 療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

AVF2192g 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
5-FU/LV 療法+ プラセボ群 (n=105)	5.52	0.496 P=0.0002	13.24	0.766 P=0.0942
5-FU/LV 療法+ 先行バイオ医薬品 ⁵ 群 (n=104)	9.17		16.56	

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV 療法に先行バイオ医薬品⁵を併用した、上記試験を含む3 試験の併合解析が行われ、先行バイオ医薬品⁵併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある⁶⁾。

【薬効薬理】

ベバシズマブは、ヒト VEGF に対する遺伝子組換え型ヒトモノクローナル抗体である。ベバシズマブは、ヒト VEGF と特異的に結合することにより、VEGF と血管内皮細胞上に発現している VEGF 受容体 (Flt-1 及び KDR) との結合を阻害する⁷⁾。ベバシズマブは、VEGF の生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する⁸⁾。ヒト癌細胞株をヌードマウスに移植し、ベバシズマブ又は親抗体 (マウス抗体) である A4.6.1 抗体を投与することにより、大腸癌 (COLO 205、HM7 LS Lim6) 等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性が認められている^{9, 10)}。

本剤は in vitro 試験において以下の作用を示した¹¹⁾。

1. VEGF に対して、先行バイオ医薬品⁵と同程度の結合活性を示した。
2. ヒト脐帯静脈内皮細胞に対して、VEGF 誘導性の細胞増殖を抑制し、その抑制活性は先行バイオ医薬品⁵と同程度であった。
3. Fc 部位は、Fcγ 受容体、FcRn 受容体及び C1q タンパクに対して、先行バイオ医薬品⁵の Fc 部位と同程度の結合活性を示したが、VEGF を発現するヒト腫瘍細胞株 DLD-1 に対して、先行バイオ医薬品⁵と同様に、抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害の誘導は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続1]

Bevacizumab (Genetical Recombination) [Bevacizumab Biosimilar 1]

本質: ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続1] は、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子 (VEGF) モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなる。ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続1] は、チャイニースハムスター卵巣細胞により産生される。ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続1] は、453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本から構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

分子式: 軽鎖 (C₁₀₂₄H₁₅₂₁N₂₇₃O₃₃₈S₆)

重鎖 (C₂₂₅₁H₃₄₁₃N₅₅₅O₆₇₂S₁₂)

【承認条件】

【包装】

ベバシズマブ点滴静注 100mg 「ファイザー」: 1 バイアル
ベバシズマブ点滴静注 400mg 「ファイザー」: 1 バイアル

【主要文献】

- 1) The CATT Research Group: N Engl J Med: 364, 1897 (2011)
- 2) Curtis LH, et al.: Arch Ophthalmol: 128, 1273 (2010)
- 3) Gower EW, et al.: ARVO: Poster 6644, (2011)
- 4) 社内資料: 外国第1 相試験
- 5) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験
- 6) Kabbinevar FF, et al.: J Clin Oncol: 23, 3706 (2005)
- 7) Ellis LM: Semin Oncol: 33 (5 Suppl 10), S1 (2006)
- 8) Presta LG, et al.: Cancer Res: 57, 4593 (1997)
- 9) Gerber HP, et al.: Cancer Res: 65, 671 (2005)
- 10) Yanagisawa M, et al.: Oncol Rep 22, 241 (2009)
- 11) 社内資料: In vitro 薬効薬理試験

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

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

※※20xx年●月改訂（第6版、下線部分）

※2018年4月改訂

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

使用期限：4年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

日本標準商品分類番号

874291

毒薬
処方箋医薬品*

抗造血器悪性腫瘍剤

ポマリスト®カプセル 1mg

ポマリスト®カプセル 2mg

ポマリスト®カプセル 3mg

ポマリスト®カプセル 4mg

Pomalyst® Capsules

ポマリドミドカプセル

* 注意—医師等の処方箋により使用すること

	1mg カプセル	2mg カプセル	3mg カプセル	4mg カプセル
承認番号	22700AMX00655009	22700AMX00656000	22700AMX00657000	22700AMX00658000
薬価収載	2015年5月			
販売開始	2015年5月			
国際誕生	2013年2月			
**用法・用量追加	20xx年●月			

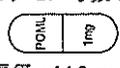
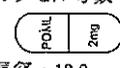
【警告】

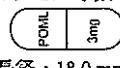
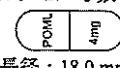
1. 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。【「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照】
2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順¹⁾（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。【「禁忌」の項参照】
3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。【「重要な基本的注意」の項参照】
4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わないこと。
5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。【「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. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者【「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照】
2. 適正管理手順を遵守できない患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ポマリストカプセル 1mg	ポマリストカプセル 2mg
成分・含量 (1カプセル中)	ポマリドミド 1mg 含有	ポマリドミド 2mg 含有
添加物	D-マンニトール、アルファー化デンプン、フマル酸ステアリルナトリウム	
	(カプセル本体)ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	(カプセル本体)ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄、赤色3号
色	ボディ：黄色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：橙色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）
剤形	硬カプセル剤	
外形	カプセル号数：4  長径：14.3 mm 短径：5.32 mm	カプセル号数：2  長径：18.0 mm 短径：6.35 mm

販売名	ポマリストカプセル 3mg	ポマリストカプセル 4mg
成分・含量 (1カプセル中)	ポマリドミド 3mg 含有	ポマリドミド 4mg 含有
添加物	D-マンニトール、アルファー化デンプン、フマル酸ステアリルナトリウム	
	(カプセル本体)ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	(カプセル本体)ゼラチン、酸化チタン、青色2号、青色1号
色	ボディ：緑色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：青色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）
剤形	硬カプセル剤	
外形	カプセル号数：2  長径：18.0 mm 短径：6.35 mm	カプセル号数：2  長径：18.0 mm 短径：6.35 mm

【効能・効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- ※※1. 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- ※※2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

- ※※デキサメタゾン併用の場合：
通常、成人にはボマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- ※※ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：
通常、成人にはボマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
- ※※2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に本剤の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	50,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
好中球減少	500/ μ L未満に減少又は発熱性好中球減少症(好中球数が1,000/ μ L未満で、かつ1回でも38.3°Cを超える又は1時間を超えて持続する38°C以上の発熱)	1,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。G-CSF製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
皮膚*	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	Grade 4又は水疱形成	本剤の投与を中止すること。

上記以外の副作用*	Grade 3又は4	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。

*: GradeはCTCAE V4.0に基づく。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 1) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者〔本剤により症状が発現、増悪することがある。〕
 - 2) 骨髄抑制のある患者〔重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)〕
 - 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - 4) サリドマイド又はレナリドミドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者
 - 5) 腎機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
 - 6) 肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。
- 2) 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。
- 3) 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕
- 4) 外国臨床試験において、傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。
- 5) 急性腎不全が発現することがあるため、定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素(BUN)等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

※3. 相互作用

本剤は主にCYP1A2及びCYP3A4によって代謝される。

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
CYP1A2阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン等	本剤とCYP1A2阻害剤及びCYP3A4阻害剤との併用により、また、本剤とCYP1A2阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を十分に観察すること。	本剤とCYP1A2阻害剤又はCYP3A4阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等	本剤とCYP3A4阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を十分に観察すること。	本剤とCYP3A4阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	

4. 副作用

※※＜デキサメタゾン併用投与での成績＞

再発の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 II 相臨床試験の安全性評価症例において、36 例中 32 例 (88.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少 25 例 (69.4%)、血小板減少 12 例 (33.3%)、発疹 8 例 (22.2%)、白血球減少 5 例 (13.9%)、発熱 5 例 (13.9%)、貧血 4 例 (11.1%)、リンパ球減少 4 例 (11.1%)、便秘 4 例 (11.1%) であった。(承認時)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第 III 相臨床試験の本剤投与群の安全性評価症例において、300 例中 247 例 (82.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少 141 例 (47.0%)、貧血 74 例 (24.7%)、血小板減少 65 例 (21.7%)、疲労 63 例 (21.0%)、白血球減少 36 例 (12.0%) であった。(承認時)

※※＜ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与での成績＞

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験の本剤投与群の安全性評価症例において、278 例中 (日本人 12 例含む) 229 例 (82.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少 107 例 (38.5%)、血小板減少 78 例 (28.1%)、疲労 61 例 (21.9%)、便秘 50 例 (18.0%)、下痢 40 例 (14.4%)、貧血 37 例 (13.3%)、末梢性感覚ニューロパシー 37 例 (13.3%) であった。(承認時)

※※1) 重大な副作用^{注1)}

- 1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症 (2.8%)、肺塞栓症 (2.2%)、静脈塞栓症 (0.7%)、静脈血栓症 (0.5%) 等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 脳梗塞：脳梗塞 (0.3%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髄抑制：好中球減少 (42.9%)、血小板減少 (24.7%)、貧血 (19.2%)、発熱性好中球減少症 (5.0%)、汎血球減少症 (頻度不明) 等の骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 感染症：肺炎 (8.3%)、敗血症 (2.1%) 等の重篤な感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群 (0.2%) があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 6) 心不全、不整脈：心不全 (0.7%)、心房細動 (0.9%)、頻脈性不整脈 (0.2%) 等があらわれることがあるので、心機能検査 (心エコー、心電図等) を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 急性腎障害：急性腎障害 (0.5%) 等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 過敏症：血管浮腫 (頻度不明)、発疹 (4.8%)、蕁麻疹 (頻度不明) 等の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパシー (8.3%)、多発性ニューロパシー (0.9%)、末梢性ニューロパシー (0.7%) 等の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認

められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(10) 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(11) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1) デキサメタゾン併用投与による外国第 III 相臨床試験及びボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与による国際共同第 III 相臨床試験結果に基づき発現頻度を記載した。当該試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

2) 重大な副作用 (類薬) (頻度不明)

類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

※※3) その他の副作用^{注2)}

本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	5~10%未満	5%未満
消化器	便秘、下痢	悪心	口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血、胃腸出血 ^{注3)}
循環器			低血圧、高血圧
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害
筋骨格		筋痙攣	筋力低下、四肢痛、筋肉痛、背部痛、骨痛
代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症
精神・神経系		浮動性めまい	振戦、味覚異常、錯覚、頭痛、失神、感覚鈍麻、錯乱状態、不眠症、うつ病、意識レベルの低下、傾眠
皮膚			そう痒症、脱毛症、全身性皮疹、皮膚乾燥、寝汗、紅斑、多汗症、点状出血
その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、体重減少、回転性めまい、転倒、悪寒、倦怠感、CRP 増加、浮腫、白内障、非心臓性胸痛、尿閉、慢性腎臓病、骨髄痛

注 2) デキサメタゾン併用投与による外国第 III 相臨床試験及びボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与による国際共同第 III 相臨床試験での報告

注 3) 外国市販後での報告

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「慎重投与」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[ウサギ及びラットでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にボマリドミドを投与された母動物の胎児に催奇形性が認められた。ボマリドミドはヒトで催奇形性を有することが望ましいが、やむを得ず投与する場合には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットで乳汁中に移行することが報告されている。]
- 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットで乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小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. 適用上の注意

調剤時

調剤時には脱カプセルをしないこと。

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。〕

※服用時

カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するように患者を指導すること。

※9. その他の注意

臨床試験において、本剤の投与を受けた多発性骨髄腫の患者で、基底細胞癌、上皮性腫瘍、扁平上皮癌、急性骨髄性白血病等の悪性腫瘍が発現した。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

1) 血漿中濃度の推移⁹⁾

＜多発性骨髄腫患者：単回投与及び反復投与＞

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤 0.5 mg (n=6)、2 mg (n=6)、4 mg (n=6) を単回経口投与及び反復経口投与した¹⁰⁾時、本剤はいずれの用量でも速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与後約 2~4 時間後に最高値に達し、消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 6~7 時間であった。単回及び反復投与時の AUC 及び C_{max} はいずれも用量比例的に増加した。経口クリアランス (CL/F) 及びみかけの分布容積 (V_z/F) は、投与量にかかわらず同様であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

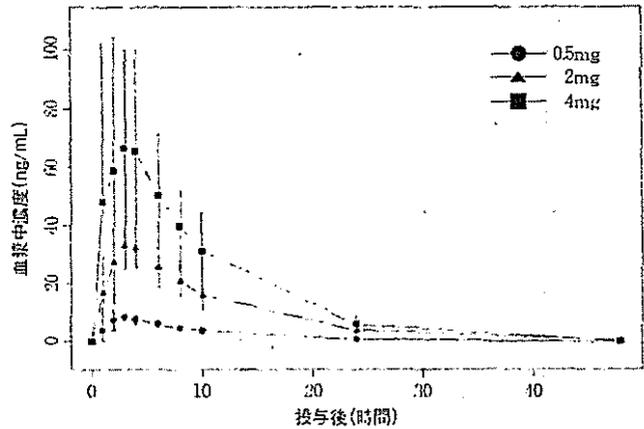
再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤を単回経口投与及び反復経口投与した時の薬物動態パラメータ (平均値 [変動係数%])

用量 (mg)	0.5 mg			2 mg			4 mg		
	1 日目	1 日目	10 日目*	1 日目	1 日目	10 日目*	1 日目	1 日目	10 日目*
患者数	6	6	6	6	6	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	9.1 [18.8]	35.6 [15.9]	37.6 [20.9]	70.2 [49.7]	71.2 [40.6]				
AUC_{24} (ng·hr/mL)	84.9 [14.9]	364.4 [20.3]	411.5 [17.7]	685.7 [43.1]	713.8 [40.1]				
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	92.6 [14.6]	411.0 [26.4]	463.6 [19.4]	750.1 [44.8]	764.3 [40.8]				
t_{max} (hr)	2.0 (0.9, 4.0)	3.0 (2.0, 6.0)	3.0 (1.0, 4.0)	3.0 (1.0, 5.8)	4.0 (2.0, 4.0)				
$t_{1/2}$ (hr)	6.4 [12.4]	6.9 [20.7]	7.3 [8.8]	6.0 [21.1]	5.5 [24.4]				
CL/F (L/hr)	5.4 [14.6]	4.9 [26.4]	4.9 [17.7]	5.3 [44.8]	5.6 [40.1]				
V_z/F (L)	50 [18.5]	48.2 [15.9]	45.6 [15.4]	46 [37.4]	41.6 [42.0]				

平均値は幾何平均

最高濃度到達時間 (t_{max}) は中央値 (最小、最大) として示した。

* 10 日目とは、1 日目に単回投与後、2 日目に休薬し、3~10 日目に 8 日間反復投与したデータ



再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤を単回経口投与した時の血漿中濃度の推移 (平均値±SD)

2) 食事による影響⁹⁾

健康成人 (n=27) に本剤 4 mg を高脂肪・高カロリー食の食後に単回投与した時の C_{max} は 27%低下し、AUC は 8%低下した (外国人の成績)¹¹⁾。

2. 分布

1) 血漿蛋白結合率⁹⁾

ボマリドミドはラセミ体である。In vitro でボマリドミドのヒト血漿蛋白結合率は濃度に関係なく S 体エナンチオマー 42.2%、R 体エナンチオマー 15.8% であった (外国人の成績)。

2) 精液移行⁹⁾

健康成人 (n=8) に本剤 2 mg を 4 日間反復経口投与した投与 4 時間後の精液中のボマリドミド濃度は、投与 5 日目の同時刻での血漿中濃度の約 67% であった (外国人の成績)¹²⁾。

3. 代謝、排泄¹⁰⁾

[¹⁴C]-ボマリドミド (2 mg) を健康成人に単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体が存在し (血漿中総放射活性の約 70%)、10% を超える代謝物はなかった。

投与後 8 日目までに尿中には投与量の約 73% が、糞便中には約 15% が排泄された。また、投与後 3 日目までの尿中及び投与後 4 日目までの糞便中において、CYP 依存性の代謝物は、排泄された総放射活性の約 43% であり、CYP 非依存性の加水分解代謝物が約 25%、未変化体が約 10% であった (外国人の成績)¹³⁾。

※4. 肝機能障害患者での薬物動態¹⁰⁾

健康成人、軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 (各 n=8) に本剤 4 mg を単回経口投与した時、健康成人に対する軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者の C_{max} の比はそれぞれ 0.942、0.948 及び 0.758 であり、AUC の比はそれぞれ 1.512、1.575 及び 1.715 であった (外国人の成績)。

※5. 腎機能障害患者での薬物動態¹⁰⁾

多発性骨髄腫患者に本剤を反復経口投与した時の血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、正常腎機能 (クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) ≥ 60 mL/min) 患者 (n=8) に対する中等症腎機能障害 ($30 \leq$ 推算糸球体濾過量 (eGFR) < 45 mL/min/1.73 m²) 患者 (n=15)、透析が必要な重症腎機能障害 ($CL_{cr} < 30$ mL/min 又は eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) 患者 (n=30) 及び透析が必要な重症腎機能障害 ($CL_{cr} < 30$ mL/min) 患者 (n=10) での AUC の比はそれぞれ 0.98、0.99 及び 1.38 であった (外国人の成績)。

※6. 薬物相互作用 (6.13)

本剤 4 mg をデキサメタゾン (20~40 mg) との併用で単回又は反復投与したとき、本剤 4 mg 単独単回又は反復投与時と比べて本剤の AUC 及び C_{max} に影響は認められなかった (外国人の成績) (註4)。
 ケトコナゾール (200 mg 1 日 2 回) 反復投与後に本剤 4 mg を単回投与したときの本剤の AUC 及び C_{max} は、本剤 4 mg 単独単回投与時と比べてそれぞれ約 19%及び 7%増加した (外国人の成績) (註4)。
 フルボキサミンマレイン酸塩 (50 mg 1 日 2 回) 反復投与後に本剤 4 mg を単回投与したときの本剤の AUC 及び C_{max} は、本剤 4 mg 単独単回投与時と比べてそれぞれ約 125%及び 24%増加した (外国人の成績) (註4)。
 また、ケトコナゾール (200 mg 1 日 2 回) 及びフルボキサミンマレイン酸塩 (50 mg 1 日 2 回) 併用投与後に本剤 4 mg を単回投与したときの本剤の AUC 及び C_{max} は、本剤 4 mg 単独単回投与時と比べてそれぞれ約 146%及び 21%増加した (外国人の成績) (註4)。
 カルバマゼピン (100~200 mg 1 日 1~2 回) 反復投与後に本剤 4 mg を単回投与したときの本剤の AUC 及び C_{max} は、本剤 4 mg 単独単回投与時と比べてそれぞれ約 20%及び 25%減少した (外国人の成績) (註4)。

注4) 本剤の承認用法・用量は、「ボマリドミドとして 1 日 1 回 4 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。」である。

【臨床成績】

***デキサメタゾンとの併用

<国内臨床試験成績>

ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後 60 日以内に病勢進行した再発の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 II 相試験 (MM-011 試験) を実施し、本剤 (註5) 及び低用量デキサメタゾン (註6) 併用投与の有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目の奏効率は、25.0% [95%信頼区間: 10.9~39.1%] (完全奏効 1 例、部分奏効 8 例) であった。

<外国臨床試験成績 (註4)>

ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後 60 日以内に病勢進行した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第 III 相試験 (MM-003 試験) を実施し、本剤 (註5) 及び低用量デキサメタゾン (註6) 併用投与と高用量デキサメタゾン単独投与 (註7) の有効性及び安全性を評価した。その結果、本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群では、主要評価項目の無増悪生存期間 (PFS) 及び副次評価項目の全生存期間 (OS) は、高用量デキサメタゾン単独投与群と比べて有意に延長した。

外国第 III 相臨床試験 (MM-003 試験) の有効性成績の要約
 [2012 年 9 月 7 日データカットオフ]

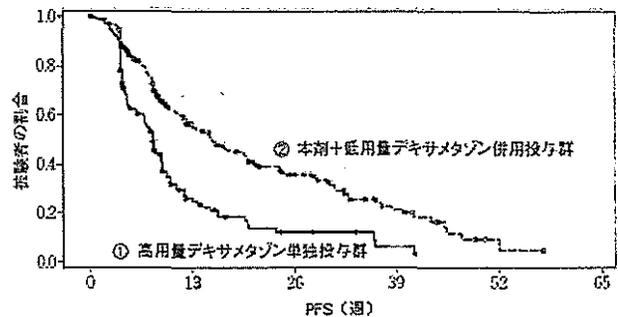
	本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群 (n = 302)	高用量デキサメタゾン単独投与群 (n = 153)
無増悪生存期間 (PFS)		
イベント発患者数 (%)	164 (54.3)	103 (67.3)
中央値* (週)	15.7	8.0
[95%信頼区間] b	[13.0, 20.1]	[7.0, 9.0]
ハザード比 c	0.45	
[95%信頼区間] b	[0.35, 0.59]	
p 値 (Log-rank 検定)	<0.001	
全生存期間 (OS)		
死亡患者数 (%)	76 (25.2)	58 (37.9)
中央値* (週)	NE	34.0
[95%信頼区間] b	[48.1, NE]	[23.4, 39.9]
ハザード比 c	0.53	
[95%信頼区間] b	[0.37, 0.74]	
p 値 (Log-rank 検定)	<0.001	

国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) 基準に基づく独立効果判定委員会 (IRAC) による判定

a : 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値

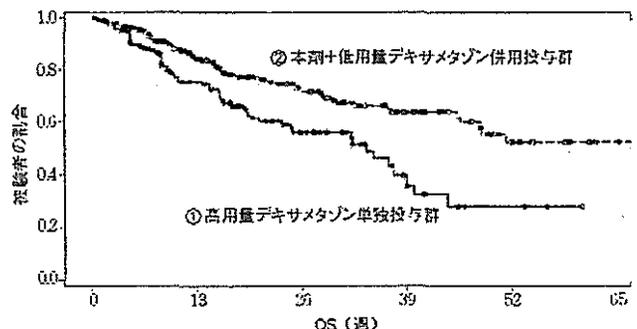
b : 中央値の 95%信頼区間

c : Cox 比例ハザードモデルに基づく高用量デキサメタゾン単独投与群に対する本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群のハザードの比
 NE : Not Estimable (推定不可)



リスク数	0	13	26	39	52	65
① 高用量デキサメタゾン単独投与群	153	22	6	2	0	
② 本剤+低用量デキサメタゾン併用投与群	302	109	44	15	2	0

MM-003 試験での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線
 (2012 年 9 月 7 日データカットオフ)



リスク数	0	13	26	39	52	65
① 高用量デキサメタゾン単独投与群	153	78	35	12	3	0
② 本剤+低用量デキサメタゾン併用投与群	302	184	97	45	16	2

MM-003 試験での全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
 (2012 年 9 月 7 日データカットオフ)

注5) 本剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、ボマリドミド 4 mg を 1 日 1 回、1~21 日目に経口投与する。なお、国内及び外国臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血拴薬又は抗凝薬を投与する規定であった。

注6) デキサメタゾンの用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、40 mg (75 歳を超える患者には 20 mg) を 1 日 1 回、1、8、15、22 日目に経口投与する。

注7) デキサメタゾンの用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、40 mg (75 歳を超える患者には 20 mg) を 1 日 1 回、1~4 日、9~12 日、17~20 日目に経口投与する。

* 本邦で承認されたデキサメタゾン 4 mg 錠の用法・用量は、「通常、成人にはデキサメタゾンとして 40 mg を 1 日 1 回、4 日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。」である。

***ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用

<国際共同試験成績 (註9)>

レナリドミドを含む 1~3 レジメンの治療歴 (註8) を有し、かつ直近の治療中又は治療終了後に病勢進行した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 559 名 (日本人患者 17 名を含む) を対象とした国際共同第 III 相試験 (MM-007 試験) を実施し、ボルテゾミブ (註9) 及びデキサメタゾン (註10)

併用投与 (Bd 療法) と Bd 療法に本剤^(1,11) を上乗せした P+Bd 療法との有効性及び安全性を評価した。その結果、P+Bd 療法群では、主要評価項目の PFS が Bd 療法群と比べて有意に延長した。

国際共同第 III 相臨床試験 (MM-007 試験) の有効性成績の要約
[2017 年 10 月 26 日データカットオフ]

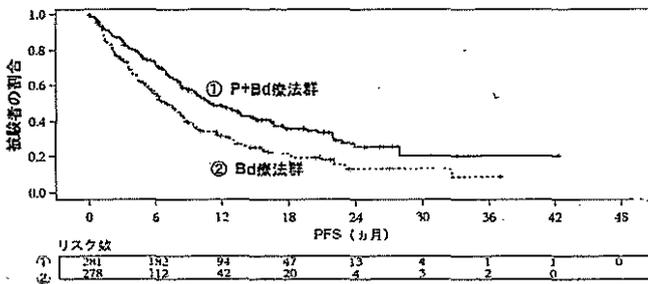
	P+Bd 療法群 (n=281)	Bd 療法群 (n=278)
無増悪生存期間 (PFS)		
イベント発生者数 (%)	154 (54.8)	162 (58.3)
中央値* (ヵ月) [95%信頼区間] ^b	11.2 [9.66, 13.73]	7.1 [5.88, 8.48]
ハザード比 ^c [95%信頼区間] ^b	0.61 [0.49, 0.77]	
p 値 (Log-rank 検定)	<0.0001	

国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) 基準に基づく独立効果判定委員会 (IRAC) による判定

a: 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値

b: 中央値の 95%信頼区間

c: Cox 比例ハザードモデルに基づく Bd 療法群に対する P+Bd 療法群のハザードの比



MM-007 試験での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(2017 年 10 月 26 日データカットオフ)

- 注 8) ボルテゾミブによる前治療歴を有する場合は、当該治療中又は最終投与後 60 日以内に疾患進行がない患者を対象とした。
- 注 9) ボルテゾミブの用法・用量は 21 日を 1 サイクルとし、1.3 mg/m² をサイクル 1~8 の 1, 4, 8, 11 日目、サイクル 9 以降には各サイクルの 1 及び 8 日目に静脈内又は皮下投与する。
- 注 10) デキサメタゾンの用法・用量は 21 日を 1 サイクルとし、20 mg (75 歳を超える患者には 10 mg) をサイクル 1~8 の 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 日目、サイクル 9 以降には各サイクルの 1, 2, 8, 9 日目に経口投与する。
- 注 11) 本剤の用法・用量は 21 日を 1 サイクルとし、ポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回、1~14 日目に経口投与する。なお、本国際共同試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{15, 16, 17, 18)}

in vitro 試験

- 1) ポマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来 H929、RPMI-8226、OPM-2 及び LP-1 細胞株、並びにレナリドミド耐性の細胞株 (H929-1051、H929-1052、H929-1053 及び H929-1054) の細胞増殖を抑制した。
- 2) ポマリドミドはヒト末梢血単核球に対し、リポポリサッカライド (LPS) 刺激による炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12 等) 産生を阻害し、抗炎症性サイトカイン (IL-10) の産生を促進した。また、ポマリドミドはヒト末梢血における Th1 サイトカイン (IL-2、IFN- γ 等) 産生を促進した。

3) ポマリドミドはヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた検討により、血管内皮細胞の遊走又は管腔の形成を抑制した。

In vivo 試験¹⁹⁾

ポマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来 H929 及び H929-1051 細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序

ポマリドミドはサイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用等を有すると考えられているが、詳細な作用機序は解明されていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ポマリドミド Pomalidomide (JAN)

化学名: 4-Amino-2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2H-isoindole-1,3-dione

分子式: C₁₃H₁₁N₃O₄

分子量: 273.24

化学構造式:



及び鏡像異性体

性状: 黄色の粉末である。1-メチル-2-ピロリドンに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約 319°C

分配係数: P=3.79 (1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

1. 薬剤管理は適正管理手順^リを厳守し、徹底すること。
2. 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

【承認条件】

1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レブラミド・ポマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
2. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
4. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

- ポマリドミドカプセル 1 mg: 7 カプセル (7 カプセル×1)
 ポマリドミドカプセル 2 mg: 7 カプセル (7 カプセル×1)
 ポマリドミドカプセル 3 mg: 7 カプセル (7 カプセル×1)
 ポマリドミドカプセル 4 mg: 7 カプセル (7 カプセル×1)

【主要文献及び文献請求先】

※※ ※＜主要文献＞

- 1) セルジーン株式会社：RevMate®（レブラミド・ボマリスト適正管理手順）
- 2) 社内資料：ボマリドミドの生殖発生毒性試験
- 3) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（乳汁移行性）
- 4) San Miguel JF. *et al.* : The Lancet Oncology, 14: 1055-66, 2013
- 5) 社内資料：ボマリドミドの国際共同第III相臨床試験（多発性骨髄腫）
- 6) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（患者）
- 7) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（食事の影響）
- 8) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（血漿蛋白結合率）
- 9) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（精液移行性）
- 10) Hoffmann M. *et al.* : Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 71: 489-501, 2013
- 11) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（肝機能別）
- 12) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（患者、腎機能別）
- 13) 社内資料：ボマリドミドの薬物相互作用（健康成人）
- 14) 社内資料：ボマリドミドの外国第III相臨床試験（多発性骨髄腫）
- 15) 社内資料：ボマリドミドの各種多発性骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用（*in vitro*）
- 16) Lopez-Girona A. *et al.* : Leukemia, 26: 2326-35, 2012
- 17) 社内資料：ボマリドミドの免疫調節作用（*in vitro*）
- 18) 社内資料：ボマリドミドの血管新生阻害作用（*in vitro*）
- 19) 社内資料：ボマリドミドの抗腫瘍作用（マウス）

＜文献請求先・製品情報お問い合わせ先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

セルジーン株式会社 おくすり相談室

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

TEL ☎ 0120-786702

FAX ☎ 0120-786703

受付時間 9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）

セルジーン株式会社ホームページ <https://www.celgene.co.jp>



製造販売元

セルジーン株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

抗ウイルス化学療法剤
ゲンボイヤ®配合錠
Genvoya® Combination Tablets

劇薬
処方箋医薬品^(注1)

(エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠)

承認番号	22800AMX00409000
薬価収載	2016年6月
販売開始	2016年7月
国際誕生	2015年11月

貯法等：乾燥剤を同封した気密容器、室温保存
開栓後は湿気を避けて保存すること

使用期限：2年6箇月（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）
注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メテルエルゴメトリンマレイン酸塩、アスナブレビル、シンバスタチン、ピモジド、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル（アドシルカ）、プロナンセリン、アゼルニジピン、リパーロキサパン、トリアゾラム、ミダゾラム、ロミタビドメシル酸塩、テラブレビル（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

有効成分 (1錠中)	エルビテグラビル 150 mg、コビススタット 150 mg、エムトリシタビン 200 mg 及び テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg (テノホビル アラフェナミドとして 10 mg)
添加物	二酸化ケイ素、クロスカルメロース Na、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖、セルロース、ラウリル硫酸 Na、ステアリン酸 Mg、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、青色 2 号、マクロゴール、三二酸化鉄、酸化チタン、タルク
性状・剤形	緑色のフィルムコーティング錠
外形	
サイズ	長径 約 19.2 mm、短径 約 8.7 mm、重量 約 1,080 mg
識別コード	GSI-510

【効能・効果】

HIV-1 感染症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。
 - 抗 HIV 薬による治療経験がない患者
 - ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前 6 ヶ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満）が得られており、エルビテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビルに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者
- 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

【用法・用量】

通常、成人及び体重 25 kg 以上の小児には、1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150 mg、コビススタットとして 150 mg、エムトリシタビンとして 200 mg 及び テノホビル アラフェナミドとして 10 mg を含有）を 1 日 1 回食後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤はエルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 4 成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。
- 投与開始時に、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 重度の腎機能障害のある患者 [エムトリシタビンの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。]
 - 重度の肝機能障害のある患者 [エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。]
- 重要な基本的注意
 - 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発生し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化についてはすべて担当医に報告すること。
 - 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。
 - 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
 - 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
 - 本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビススタットを含有するため、主として CYP3A により代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングを行う、診察回数を増やす、また、必要に応じて併用薬の減量を考慮する等、慎重に投与すること（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）。
 - 本剤は、HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、コビススタットと類似の薬理作用を有しているリトナビルを含む製剤、及びエムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。
 - エムトリシタビン又はテノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳

酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常(アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等)が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。

- (5) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- (6) 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験において、骨密度が低下した症例が認められた。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- (8) アジア系人種におけるエムトリシタピンの薬物動態は十分に検討されていないが、少数例の健康成人及び B 型肝炎肝炎のアジア系人種において、 C_{max} の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV 感染症併患者を含め、副作用の発現に注意すること。
- (9) エムトリシタピン製剤の臨床試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。

3. 相互作用

エルビテグラビル：CYP3A で代謝され、CYP2C9 に対する弱い誘導作用を有する⁹⁾。
 コピシスタット：CYP3A 及び一部が CYP2D6 で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害する²⁾。また、OCT2 の基質であり³⁾、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を含むトランスポーターを阻害する⁴⁾。
 テノホビル及びエムトリシタピン：糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される⁵⁾⁶⁾。
 テノホビル アラフェナミド：カテプシン A⁷⁾⁸⁾、CYP3A⁹⁾ 及び P-gp¹⁰⁾ の基質である。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン (テグレトール) フェノバルビタール (フェノバル) フェニトイン (アレビアテン) ホスフェニトイン (ホストイン) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	エルビテグラビル及びコピシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。また、テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。	これら薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。
ジドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴタミン酒石酸塩 (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 (エルゴメトリン) メテルエルゴメトリンマレイン酸塩 (メテルギン)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(末梢血管痙攣、四肢及びその他組織の虚血等)が起こる可能性がある。	コピシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスナブレビル (スンペブラ)	アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また、重症化する可能性がある。	コピシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
シンバスタテン (リポバス)	シンバスタテンの血中濃度が上昇し、重篤な有害事象(横紋筋融解症を含むミオパチー等)が起こる可能性がある。	
ビモジド (オーラップ)	ビモジドの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈等)が起こる可能性がある。	
シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ) バルデナフィルクエン酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (アドシルカ)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、視覚障害、低血圧、持続勃起及び失神等の有害事象が起こる可能性がある。	
プロナセリン (ロナセン) アゼルニジピン (カルブロック) リパーロキサパン (イグザレルト)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
トリアゾラム (ハルシオン) ミダゾラム (ドルミカム)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(鎮静作用の延長や増強又は呼吸抑制等)が起こる可能性がある。	
ロミタビドメシル酸塩 (ジャクスタビッド)	ロミタビドの血中濃度が著しく上昇する可能性がある。	
テラプレビル (テラビック)	テノホビル アラフェナミドの抗 HIV-1 活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシン A 活性阻害作用によるため。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン塩酸塩 ペプリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド リドカイン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コピシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
シクロスポリン タクロリムス水和物 テムシロリムス	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
クロナゼパム エトスクシמיד	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
アムロジピンベシル酸塩 ジルテアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
パロキセチン塩酸塩水和物 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 トラソドン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性があるため、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者には投与を避けること。	
フルチカゾンプロピオン酸エステル (吸入剤、点鼻剤)	フルチカゾンの血中濃度が上昇し、血清コルチゾール濃度が低下する可能性がある。長期間併用する場合は、他剤への変更を考慮すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アトルバスタテンカルシウム水和物	アトルバスタテンの血中濃度が上昇する可能性がある。アトルバスタテンカルシウム水和物と併用する場合は、最少量から投与し、安全性を観察しながら増量すること。	コピシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT 延長、動悸及び洞性頻脈等の心血管系有害事象の発現リスクが上昇する可能性がある。	
シルденаフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タダラフィル (シアリス、ザルティア)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害及び持続勃起等の有害事象が増加する可能性がある。	
クロラゼブ酸ナカリウム ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム塩酸塩 ゾルピデム酒石酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の減量を考慮すること。また、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
ボセンタン水和物	ボセンタン水和物の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ボセンタン水和物の減量を考慮すること。	
ダサテニブ水和物 ラバチニブトシル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エブレノン トルバプタン エレトリブタン臭化水素酸塩 クエテアピソフマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
デキサメタゾン	エルビテグラビル及びコピシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	デキサメタゾンの CYP3A 誘導作用によるため。
クラリスロマイシン	クラリスロマイシン及びコピシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。	クラリスロマイシン及びコピシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
イトラコナゾール ポリコナゾール	エルビテグラビル、コピシスタット及びこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコピシスタットの CYP3A 等阻害作用によるため。
フレカイニド酢酸塩 メキシレテン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コピシスタットの CYP2D6 阻害作用によるため。
ベルフェナジン	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察し、減量等の措置を考慮すること。	
メトプロロール酒石酸塩 テモロールマレイン酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、リスベリドンの減量を考慮すること。	コピシスタットの CYP3A 及び CYP2D6 阻害作用によるため。
リスベリドン	リスベリドンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、リスベリドンの減量を考慮すること。	コピシスタットの CYP3A 及び CYP2D6 阻害作用によるため。
酒石酸トルテロジン デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
マグネシウム/アルミニウム含有制酸剤	エルビテグラビルの血中濃度が低下する可能性があるため、2 時間以上間隔をあけて投与することが望ましい(「薬物動態」の項参照)。	エルビテグラビルが多価陽イオンと錯体(キレート)を形成し吸収が抑制されるため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい(「薬物動態」の項参照)。	コピシスタットが消化管において P-gp を阻害するため。
リファブテン	エルビテグラビル及びコピシスタットの血中濃度が著しく低下し、テノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下する可能性がある。また、リファブテンの活性代謝物である 25-脱アセチル体の血中濃度が上昇する可能性がある(「薬物動態」の項参照)。	リファブテンの CYP3A 及び P-gp 誘導作用、及びコピシスタットの CYP3A 阻害作用によるため。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ガシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩	これら薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し、これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	尿管管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延するため。
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下する可能性がある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が変動する可能性があるため INR のモニタリングを行うことが望ましい。	

4. 副作用

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験(投与後 96 週時)において、866 例中 367 例(42.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 90 例(10.4%)、下痢 63 例(7.3%)、頭痛 53 例(6.1%)等であった。また、抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験(投与後 48 週時)において、959 例中 204 例(21.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 24 例(2.5%)、悪心 22 例(2.3%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 腎不全又は重度の腎機能障害(1%未満)

腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害が現れることがあるので、定期的に検査を行う等、観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。

2) 乳酸アシドーシス(頻度不明)^{注2)}

乳酸アシドーシスが現れることがあるので、このような場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

注2) エムトリシタピン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。

(2) その他の副作用

下記の副作用が現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は適切な処置を行うこと。

種類	頻度		
	2%以上	2%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害		食欲減退	体脂肪の再分布／蓄積
精神障害		不眠症、異常な夢	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	傾眠	
胃腸障害	悪心、下痢、放屁	腹部膨満、嘔吐、腹痛、上腹部痛、便秘、消化不良	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	血管性浮腫、荨麻疹
筋骨格系及び結合組織障害		骨減少症、骨粗鬆症	
腎及び尿路障害		蛋白尿	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		

5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。[妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較しエルビテグラビル及びコピシスタットの血中濃度低下が認められている(「薬物動態」の項参照)。妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験(サル)においてテノホビルの胎児への移行が報告されている¹¹⁾。]

(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。[テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている¹²⁾。なお、エルビテグラビル、コピシスタット及びテノホビルアラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。動物実験(ラット)においてエルビテグラビル及びコピシスタットの乳汁への移行が報告されている。また、女性の HIV 感染症者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は体重 25 kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

本剤の過量投与に関するデータは限られている。過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用(「副作用」の項参照)について十分に観察を行い、必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。エムトリシタピン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。エルビテグラビル及びコピシスタットは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析又は腹膜透析による除去は有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

粉砕して使用しないこと。

10. その他の注意

健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能(GFR)に及ぼすコピシスタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチニンクリアランス及び 24 時間内因性クレアチニンクリアランスはプラセボに比べ最大で約 28% 低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかった。

【薬物動態】

<日本人における成績>

1. 吸収

健康成人男性に本剤を食直後に単回経口投与した時の、エルビテグラビル、コピシスタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表 1 に示す¹³⁾。

表 1 本剤単回経口投与時のエルビテグラビル、コピシスタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エルビテグラビル	コピシスタット	エムトリシタピン	テノホビルアラフェナミド	テノホビル
t_{max} (hr)	4.0 (3.0-5.0)	2.5 (2.0-5.0)	2.0 (1.0-4.0)	1.9 (0.3-2.0)	2.0 (1.0-3.0)
C_{max} (µg/mL)	2.5±0.4	1.1±0.3	2.2±0.7	0.16±0.08	0.01±0.00
$t_{1/2}$ (hr)	6.0±1.3	3.2±0.8	13.1±3.1	0.42±0.05	42.5±4.2
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	32.3±7.9	6.9±2.9	14.2±2.8	0.15±0.03	0.29±0.05

平均値±標準偏差、12例(テノホビルアラフェナミド $t_{1/2}$ のみ3例)、 t_{max} :中央値(最小値-最大値)

2. 食事の影響

本剤を空腹時に投与した場合、普通食(413 kcal) 摂取時と比較して、エルビテグラビルの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、それぞれ 57% 及び 50% 低下し、コピシスタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミド及びテノホビルの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は同程度であった。一方、軽食(250 kcal、32%が脂肪由来) 摂取時と普通食摂取時との比較では、いずれの成分も C_{max} 及び AUC_{0-∞} は同程度であった¹³⁾。

<海外臨床試験における成績>

1. 吸収

HIV-1 感染症者に本剤を食後に反復経口投与した時の、エルビテグラビル、コピシスタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表 2 に示す¹⁴⁾。

表 2 本剤反復経口投与時のエルビテグラビル、コピシスタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エルビテグラビル	コピシスタット	エムトリシタピン	テノホビルアラフェナミド	テノホビル
t_{max} (hr)	3.9 (1.5-12.0)	3.0 (1.5-5.0)	1.5 (0.5-4.0)	1.0 (0.3-3.0)	3.0 (0.8-8.0)
C_{max} (µg/mL)	2.1±0.7	1.5±0.4	2.1±0.4	0.23±0.15	0.02±0.00
$t_{1/2}$ (hr)	5.8±1.2	3.2±0.7	6.5±0.9	0.6±0.3	48.1±31.2
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	22.8±7.8	8.5±3.2	11.7±1.8	0.23±0.11	0.33±0.05
C_{min} (µg/mL)	0.29±0.18	0.02±0.02	0.10±0.04	NC	0.01±0.00

平均値±標準偏差、19例、 t_{max} :中央値(最小値-最大値)、NC:未算出

2. 分布

エルビテグラビル: ヒト血漿蛋白に対する結合率は 1 ng/mL ~ 1.6 µg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず 98 ~ 99% であった。エルビテグラビルの血液中濃度/血漿中濃度比は 0.73 であった¹⁵⁾。

コピシスタット: ヒト血漿蛋白に対する結合率は 97 ~ 98% であり¹⁵⁾、血液中濃度/血漿中濃度比は 0.5 であった²⁾。

エムトリシタピン: ヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.02 ~ 200 µg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず 4% 未満であった。

テノホビルアラフェナミド: テノホビルアラフェナミドのヒト血漿蛋白に対する結合率は 77 ~ 86% であった¹⁷⁾。

テノホビル: テノホビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は 0.7% 未満であった¹⁸⁾。

3. 代謝

エルビテグラビル: 肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた *in vitro* 試験において、エルビテグラビルは主に CYP3A により代謝され、また、UGT1A1/3 により、グルクロン酸抱合を受けた¹⁾。

コピシスタット: 肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた *in vitro* 試験において、コピシスタットは主に CYP3A により代謝され、一部 CYP2D6 で代謝された²⁾。また、*in vivo* 試料中に、グルクロン酸抱合体は検出されなかった¹⁹⁾。

エムトリシタピン: ヒト肝ミクロソームを用いた各種検討において、2% 未満の代謝物が検出された。¹⁴C-エムトリシタピンを単回投与したところ、投与量の 13% の代謝物がヒト尿中に検出された^{20) 21)}。

テノホビルアラフェナミド: 経口投与後、末梢血単核球及びマクロファージのカテプシン A 及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ 1 によりテノホビルに代謝され、その後、テノホビルニリン酸に代謝された^{7) 8) 22)}。CYP 分子種発現系酵素を用いた検討において、テノホビルアラフェナミドは CYP3A でわずかに代謝され、その代謝速度は 1.9 pmol/min/pmol CYP であった⁹⁾。

4. 排泄

エルビテグラビル: 健康被験者にリトナビル 100 mg でブーストして ¹⁴C-エルビテグラビル 50 mg を単回投与したところ、投与量の 94.8% が糞中に、6.7% が尿中に排泄された¹⁵⁾。コピシスタット: 健康被験者にコピシスタット 150 mg を 6 日間反復投与した後に ¹⁴C-コピシスタット 150 mg を投与したところ、投与量の 86.2% が糞中に、8.2% が尿中に排泄された¹⁸⁾。

エムトリシタピン: 健康被験者にエムトリシタピン 200 mg を反復投与した後 ¹⁴C-エムトリシタピンを単回投与したところ、投与量の 86% は尿中に、14% は糞中に排泄された²¹⁾。腎クリアランスが推算クレアチニンクリアランスを上回ったことから、糸球体ろ過と尿管への能動輸送の両方による排泄が示唆された⁵⁾。

テノホビルアラフェナミド: 健康被験者に ¹⁴C-テノホビルアラフェナミドフマル酸塩を単回投与したところ、投与量の 47.2% が糞中に、36.2% が尿中に排泄された。その主成分はテノホビルであり、糞中の 99%、尿中の 86% を占めた。また、投与量の 1.4% がテノホビルアラフェナミドとして尿中に排泄された²³⁾。テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿管への能動輸送の両方により排泄された。

5. 小児 HIV-1 感染症患者

12歳以上18歳未満で体重35kg以上(コホート1)、及び6歳以上12歳未満で体重25kg以上(コホート2)の小児 HIV-1 感染症患者を対象とした非盲検試験において、本剤含有成分の薬物動態を検討した。本剤投与時の小児患者におけるエルビテグラビル、コピシタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表3に示す²⁴⁾。

表3 本剤反復経口投与時のエルビテグラビル、コピシタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	コホート	エルビテグラビル		コピシタット		エムトリシタビン		テノホビル アラフェナミド		テノホビル	
		例数	値 (範囲)	例数	値 (範囲)	例数	値 (範囲)	例数	値 (範囲)	例数	値 (範囲)
C _{max} (ng/ml)	1	24	4.0 (1.0-8.0)	24	4.0 (1.1-8.0)	24	2.0 (0.5-5.0)	24	1.5 (0.3-5.0)	24	3.0 (0.3-5.0)
	2	23	4.1 (0.3-8.0)	23	4.0 (1.5-8.0)	23	1.6 (0.5-5.0)	23	1.5 (0.3-4.0)	23	2.0 (0.3-5.0)
C _{min} (ng/ml)	1	24	2.2±0.4	24	1.2±0.4	24	2.3±0.5	24	0.17±0.11	24	0.02±0.00
	2	23	3.1±1.2	23	2.1±1.0	23	3.4±0.9	23	0.31±0.19	23	0.03±0.01
t _{1/2} (hr)	1	24	6.6±2.6	23	2.9±0.8	24	5.4±0.9	23	0.6±0.3	23	17.2±117.5
	2	14	5.2±1.6	15	2.8±0.5	21	4.8±0.5	11	0.6±0.3	22	39.7±17.2
AUC _{0-24hr} (ng·hr/ml)	1	24	23.8±8.1	23	8.2±3.0	24	14.4±3.5	24	0.19±0.11	23	0.29±0.05
	2	22	33.8±19.5	20	15.9±9.2	22	20.6±3.9	23	0.33±0.15	23	0.44±0.09

平均値±標準偏差。n: 中央値(最小値-最大値)。テノホビル アラフェナミドのみ AUC_{0-24hr}。コホート1: 12歳以上18歳未満で体重35kg以上、コホート2: 6歳以上12歳未満で体重25kg以上

6. 腎機能障害患者

エルビテグラビル及びコピシタット: クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者(非透析患者)における、エルビテグラビル 150 mg 及びコピシタット 150 mg 投与時のエルビテグラビル及びコピシタットの AUC は、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ約 25%低下及び約 25%上昇した²⁵⁾。

エムトリシタビン: クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者における、エムトリシタビン 200 mg 単回投与時のエムトリシタビンの C_{max} 及び AUC は、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ約 30%及び約 200%上昇した²⁶⁾。

テノホビル アラフェナミド: クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者(非透析患者)における、テノホビル アラフェナミド 25 mg 単回投与時のテノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC は、クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 超の被験者に対し、それぞれ 79%及び 92%上昇し、テノホビルの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 179%及び 474%上昇した²⁷⁾。

7. 肝機能障害患者

エルビテグラビル及びコピシタット: 中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類クラス B)を有する被験者における、エルビテグラビル 150 mg 及びコピシタット 150 mg 投与時のエルビテグラビル及びコピシタットの AUC は、肝機能正常被験者に対し、エルビテグラビルでは 35%上昇したが、コピシタットでは変化は認められなかった²⁸⁾。

エムトリシタビン: 肝機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

テノホビル アラフェナミド: 軽度の肝機能障害(Child-Pugh 分類クラス A)を有する被験者における、テノホビル アラフェナミド 25 mg 単回投与時のテノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者に対し、それぞれ 11%及び 8%低下し、テノホビルの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 3%及び 11%低下した。また、中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類クラス B)を有する被験者における、テノホビル アラフェナミド 25 mg 単回投与時のテノホビル アラフェナミドの C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者に対し、それぞれ 19%及び 13%上昇し、テノホビルの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 12%及び 3%低下した²⁹⁾。

8. 妊娠中の HIV-1 感染症患者

妊娠中の HIV-1 感染症患者における、エルビテグラビル 150 mg 及びコピシタット 150 mg を含むレジメン投与時のエルビテグラビル及びコピシタットの薬物動態を検討した。その結果、出産後(6~12週)に対し妊娠中期(14例)では、エルビテグラビルの C_{max}、AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 8%、24%及び 82%低下し、コピシタットの C_{max}、AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 28%、44%及び 61%低下した。また、出産後に対し妊娠後期(24例)では、エルビテグラビルの C_{max}、AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 28%、44%及び

86%低下し、コピシタットの C_{max}、AUC_{0-24hr} 及び C_{min} がそれぞれ 38%、59%及び 67%低下した。³⁰⁾

9. 薬物相互作用

(1) 非臨床における薬物相互作用試験

エルビテグラビル: CYP3A に対する弱い阻害作用を示し、CYP3A 及び CYP2C9 に対する誘導作用も認められた³¹⁾³²⁾。

また、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり、P-gp、BCRP、OATP1B3 及び MATE1 に対する阻害作用が認められた³³⁾³⁴⁾。

コピシタット: CYP3A に対する強い阻害作用が認められた³⁵⁾。CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6 及び UGT1A1 に対しても弱い阻害作用を示し、CYP3A に対する弱い誘導作用も認められた³⁶⁾。また、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 の基質であり、P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、OCT1、OCT2、OCTN1、MRP1、MRP2 及び MRP4 に対する阻害作用を示した³⁾³³⁾³⁷⁾。

エムトリシタビン: OAT3 の基質である³⁸⁾。

テノホビル アラフェナミド: P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である¹⁰⁾³⁹⁾。また、テノホビルは、OAT1、OAT3 及び MRP4 の基質であり、OAT1 に対する弱い阻害作用(IC₅₀値: 29.3 µM)を示した⁴⁰⁾⁴¹⁾。

(2) 臨床における薬物相互作用試験

健康成人に対し、本剤又は本剤の有効成分を含有する製剤と併用薬を投与した時の、本剤の有効成分又は併用薬の薬物動態への影響を表4~9に示す。

表4 併用薬投与時のエルビテグラビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法 ⁴²⁾	エルビテグラビルの用量	コピシタット又はリトナビル ⁴³⁾ の用量	例数	地新併用時/非併用時のエルビテグラビルの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
マコシクワム酸塩/ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン ⁴⁴⁾	20 mL 4 hr 前 単回	50 mg 単回	リトナビル 100 mg 単回	8	0.95 (0.84, 1.07)	0.95 (0.88, 1.04)	1.04 (0.93, 1.17)
	20 mL 4 hr 後 単回			10	0.98 (0.88, 1.10)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.90, 1.11)
	20 mL 2 hr 前 単回			11	0.82 (0.74, 0.91)	0.85 (0.79, 0.91)	0.90 (0.82, 0.99)
	20 mL 2 hr 後 単回			10	0.79 (0.71, 0.88)	0.80 (0.75, 0.86)	0.80 (0.73, 0.89)
タリシトリン ⁴⁵⁾	10 mg 単回	150 mg 1日1回 ⁴⁶⁾	コピシタット 150 mg 1日1回 ⁴⁶⁾	16	0.91 (0.85, 0.98)	0.92 (0.87, 0.98)	0.88 (0.81, 0.96)
ジノゾリン ⁴⁷⁾	40 mg 12 hr 後 1日1回	150 mg 1日1回	コピシタット 150 mg 1日1回	10	1.02 (0.89, 1.17)	1.03 (0.95, 1.13)	1.18 (1.05, 1.32)
	40 mg 同時 1日1回			16	1.00 (0.92, 1.10)	1.03 (0.98, 1.08)	1.07 (0.98, 1.17)
ソトコナ ⁴⁸⁾	200 mg 1日2回	150 mg 1日1回	リトナビル 100 mg 1日1回	18	1.17 (1.04, 1.33)	1.48 (1.36, 1.62)	1.67 (1.48, 1.88)
ソホホスバ ⁴⁹⁾	90/400 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ⁴⁶⁾	コピシタット 150 mg 1日1回 ⁴⁶⁾	30	0.98 (0.90, 1.07)	1.11 (1.02, 1.20)	1.46 (1.28, 1.66)
ナメソール ⁵⁰⁾	40 mg 2 hr 前 1日1回	50 mg 1日1回	リトナビル 100 mg 1日1回	9	0.93 (0.83, 1.04)	0.99 (0.91, 1.07)	0.94 (0.85, 1.04)
	20 mg 2 hr 前 1日1回	150 mg 1日1回	コピシタット 150 mg 1日1回	11	1.16 (1.04, 1.30)	1.10 (1.02, 1.19)	1.13 (0.96, 1.34)
	20 mg 12 hr 後 1日1回			11	1.03 (0.92, 1.15)	1.05 (0.93, 1.18)	1.10 (0.92, 1.32)
リゾナ ⁵¹⁾	150 mg 隔日1回	150 mg 1日1回	コピシタット 150 mg 1日1回	12	0.91 (0.84, 0.99)	0.79 (0.74, 0.85)	0.33 (0.27, 0.40)
スタロキサ ⁵²⁾	10 mg 単回	150 mg 1日1回	コピシタット 150 mg 1日1回	10	0.94 (0.83, 1.07)	1.02 (0.91, 1.14)	0.98 (0.83, 1.16)
ラセルト ⁵³⁾	50 mg 単回	150 mg 1日1回 ⁴⁶⁾	コピシタット 150 mg 1日1回 ⁴⁶⁾	19	0.88 (0.82, 0.93)	0.94 (0.89, 0.98)	0.99 (0.93, 1.05)
ソホホスバ/Valsartan ⁵⁴⁾	400/100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ⁴⁶⁾	コピシタット 150 mg 1日1回 ⁴⁶⁾	24	0.87 (0.80, 0.94)	0.94 (0.88, 1.00)	1.08 (0.97, 1.20)

併用薬	併用薬の用量・投与方法 ^{注1)}	エルビテグラビルの用量	コピシスタット又はリトナビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のエルビテグラビルの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ボシタビビル (Voxilaprevir) ^{注2)}	400/100/100 mg + Voxilaprevir 100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^{注3)}	コピシスタット 150 mg 1日1回 ^{注3)}	28	0.79 (0.75, 0.85)	0.94 (0.88, 1.00)	1.32 (1.17, 1.49)

注1) エルビテグラビル製剤投与からの時間 (hr: 時間)

注2) 本剤を用いた薬物動態試験

表5 併用薬投与時のコピシスタットの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法 ^{注1)}	エルビテグラビルの用量	コピシスタットの用量	例数	他剤併用時/非併用時のコピシスタットの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
アトバルバス (Atazanavir) ^{注2)}	10 mg 単回	150 mg 1日1回 ^{注3)}	150 mg 1日1回 ^{注3)}	16	1.03 (0.98, 1.07)	1.00 (0.96, 1.04)	1.10 (0.98, 1.23)
ダルナビル (Darunavir) ^{注2)}	40 mg 12 hr 後 1日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	10	1.04 (0.99, 1.08)	1.05 (1.02, 1.09)	1.15 (1.05, 1.26)
	40 mg 同時 1日1回			16	1.05 (0.99, 1.13)	1.03 (0.97, 1.11)	1.11 (1.00, 1.24)
ボシタビビル (Voxilaprevir) ^{注2)}	400/100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^{注3)}	150 mg 1日1回 ^{注3)}	24	1.16 (1.09, 1.23)	1.30 (1.23, 1.38)	2.03 (1.87, 2.48)
ボシタビビル (Voxilaprevir) ^{注2)}	400/100/100 mg + Voxilaprevir 100 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^{注3)}	150 mg 1日1回 ^{注3)}	29	1.23 (1.18, 1.28)	1.50 (1.44, 1.58)	3.50 (3.01, 4.07)
ソホビビル (Sofosbuvir) ^{注2)}	80/400 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^{注3)}	150 mg 1日1回 ^{注3)}	30	1.23 (1.15, 1.32)	1.53 (1.45, 1.62)	3.25 (2.88, 3.67)
	20 mg 2 hr 前 1日1回			11	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.85, 1.01)	0.93 (0.74, 1.17)
ソホビビル (Sofosbuvir) ^{注2)}	20 mg 12 hr 後 1日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	11	0.94 (0.85, 1.05)	0.99 (0.89, 1.09)	1.02 (0.82, 1.28) 注7)
	800 mg 1日1回			14	1.05 (1.00, 1.12)	1.09 (1.03, 1.15)	1.11 (0.98, 1.25)

NA: 投与せず

注1) コピシスタット製剤投与からの時間 (hr: 時間)

注2) 本剤を用いた薬物動態試験

注3) C_{min}のみ10例

注4) ダルナビル/コピシスタットとエムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

表6 併用薬投与時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	エムトリシタビンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ダルナビル (Darunavir) ^{注2)}	800 mg + コピシスタット 150 mg 1日1回	200 mg 1日1回 ^{注3)}	11	1.13 (1.02, 1.24)	1.24 (1.17, 1.31)	1.31 (1.24, 1.38)
ソホビビル (Sofosbuvir) ^{注2)}	600 mg 1日1回 空腹時	200 mg 1日1回	11	0.90 (0.81, 0.99)	0.92 (0.87, 0.95)	0.92 (0.85, 0.98)
リセルトラ (Raltegravir) ^{注2)}	50 mg 単回	200 mg 1日1回 ^{注3)}	19	0.90 (0.82, 0.98)	0.84 (0.81, 0.88)	0.94 (0.90, 0.99)
ボシタビビル (Voxilaprevir) ^{注2)}	400/100 mg 1日1回	200 mg 1日1回 ^{注3)}	24	1.02 (0.97, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.97, 1.07)
ボシタビビル (Voxilaprevir) ^{注2)}	400/100/100 mg + Voxilaprevir 100 mg 1日1回	200 mg 1日1回 ^{注3)}	29	0.87 (0.84, 0.91)	0.95 (0.94, 0.99)	1.14 (1.09, 1.20)

併用薬	併用薬の用量・投与方法	エムトリシタビンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のエムトリシタビンの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
タクロリムス (Tacrolimus) ^{注2)}	0.05 mg/kg 1日2回	200 mg 1日1回 ^{注3)}	21	0.89 (0.83, 0.95)	0.95 (0.91, 0.99)	1.03 (0.99, 1.10)
ファンシロビル (Famciclovir) ^{注2)}	500 mg 単回	200 mg 単回	12	0.90 (0.80, 1.01)	0.93 (0.87, 0.98)	NC
ソホビビル (Sofosbuvir) ^{注2)}	90/400 mg 1日1回	200 mg 1日1回 ^{注3)}	30	1.03 (0.95, 1.11)	0.97 (0.93, 1.00)	0.95 (0.91, 0.99)

NC: 未算出

注1) ダルナビル/コピシスタットとエムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注2) 本剤を用いた薬物動態試験

注3) エムトリシタビン/テノホビル ジシプロキシルフェマル酸塩を用いた薬物動態試験

表7 併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルアラフェナミドの用量	例数	他剤併用時/非併用時のテノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
アトバルバス (Atazanavir) ^{注2)}	10 mg 単回	10 mg 1日1回 ^{注3)}	16	0.97 (0.73, 1.28)	1.00 (0.84, 1.19)	NC
スタットロコピシ (Stavudine) ^{注2)}	150 mg 1日1回	8 mg 1日1回 ^{注3)}	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.85 (2.28, 3.07)	NC
ソホビビル (Sofosbuvir) ^{注2)}	90/400 mg 1日1回	10 mg 1日1回 ^{注3)}	30	0.90 (0.73, 1.11)	0.86 (0.78, 0.95)	NC
リセルトラ (Raltegravir) ^{注2)}	50 mg 単回	10 mg 1日1回 ^{注3)}	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
レシタロフィ (Lamivudine) ^{注2)}	600 mg 1日1回 空腹時	40 mg 1日1回 ^{注3)}	11	0.78 (0.58, 1.05)	0.86 (0.72, 1.02)	NC
ダルナビル (Darunavir) ^{注2)}	800/150 mg 1日1回	25 mg 1日1回 ^{注3)}	11	0.83 (0.72, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	NC
ボシタビビル (Voxilaprevir) ^{注2)}	400/100 mg 1日1回	10 mg 1日1回 ^{注3)}	24	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NC
ボシタビビル (Voxilaprevir) ^{注2)}	400/100/100 mg + Voxilaprevir 100 mg 1日1回	10 mg 1日1回 ^{注3)}	29	0.79 (0.65, 0.92)	0.93 (0.85, 1.01)	NC

NC: 未算出

注1) 本剤を用いた薬物動態試験

注2) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注3) エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

表8 併用薬投与時のテノホビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のテノホビルの薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
アトバルバス (Atazanavir) ^{注2)}	10 mg 単回	テノホビル アラフェナミド 10 mg 1日1回 ^{注3)}	16	0.95 (0.89, 1.04)	0.99 (0.97, 1.01)	1.01 (0.99, 1.04)
スタットロコピシ (Stavudine) ^{注2)}	150 mg 1日1回	テノホビル アラフェナミド 8 mg 1日1回 ^{注3)}	12	3.34 (3.02, 3.70)	3.31 (3.10, 3.53)	3.35 (3.12, 3.59)
リセルトラ (Raltegravir) ^{注2)}	50 mg 単回	テノホビル アラフェナミド 10 mg 1日1回 ^{注3)}	19	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (1.00, 1.04)	1.01 (0.99, 1.03)
レシタロフィ (Lamivudine) ^{注2)}	600 mg 1日1回 空腹時	テノホビル アラフェナミド 40 mg 1日1回 ^{注3)}	11	0.75 (0.67, 0.85)	0.80 (0.73, 0.87)	0.82 (0.75, 0.89)

併用薬	併用薬の用量・投与方法	テノホビルの用量	例数	治剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ダルナビル 50	800/150 mg 1日1回	テノビル アラフェナミド 25 mg 1日1回 ^{注17)}	11	3.16 (3.00, 3.33)	3.24 (3.02, 3.47)	3.21 (2.90, 3.54)
ボキサプレビル 50	400/100 mg 1日1回	テノビル アラフェナミド 10 mg 1日1回 ^{注19)}	24	1.20 (1.16, 1.24)	1.22 (1.18, 1.25)	1.23 (1.19, 1.28)
ヴォキサプレビル 50	400/100/100 mg + Voxlaprevir 100 mg 1日1回	テノビル アラフェナミド 10 mg 1日1回 ^{注19)}	29	1.09 (1.05, 1.13)	1.20 (1.17, 1.23)	1.21 (1.18, 1.25)
レゾナビル 50	80/400 mg 1日1回	テノビル アラフェナミド 10 mg 1日1回 ^{注19)}	30	1.17 (1.12, 1.22)	1.27 (1.23, 1.31)	1.33 (1.28, 1.38)

注15) 本剤を用いた薬物動態試験

注16) テノビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注17) エムトリシタビン/テノビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

表9 エルビテグラビル製剤及びコピシタット製剤、コピシタット製剤、スタリビルド配合錠^{注18)}、エムトリシタビン/テノビル アラフェナミドフマル酸塩又は本剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量	エルビテグラビルの用量	コピシタットの用量	テノビル アラフェナミドの用量	例数	治剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
						C _{max}	AUC	C _{min}
タチラピド 10 mg	10 mg 単回	150 mg 1日1回 ^{注19)}	150 mg 1日1回 ^{注19)}	10 mg 1日1回 ^{注19)}	16	2.32 (1.91, 2.82)	2.60 (2.31, 2.93)	NC
フィレンシール 16-24 mg	16-24 mg 1日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	NA	17	1.12 (0.98, 1.27)	1.35 (1.18, 1.55)	1.65 (1.43, 1.93)
ルフィナビル 10 mg	10 mg 1日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	NA	17	1.24 (1.03, 1.49)	1.42 (1.22, 1.67)	1.57 (1.31, 1.88)
ゾラフィド 50 mg	50 mg 単回	NA	150 mg 1日1回	NA	8	1.24 (1.08, 1.44)	1.65 (1.36, 2.02)	NC
シズイタビ 0.5 mg	0.5 mg 単回	NA	150 mg 1日1回	NA	22	1.41 (1.28, 1.55)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
ビレグザス 90 mg	90 mg 1日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	10 mg 1日1回 ^{注19)}	30	1.65 (1.53, 1.78)	1.79 (1.64, 1.95)	1.93 (1.74, 2.15)
ビレグザス 400 mg	400 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^{注19)}	150 mg 1日1回 ^{注19)}	10 mg 1日1回 ^{注19)}	30	1.28 (1.13, 1.47)	1.47 (1.35, 1.59)	NC
ソナロキ 4-6 mg	4-6 mg 1日1回	150 mg 1日1回	150 mg 1日1回	NA	17	0.72 (0.61, 0.85)	0.72 (0.59, 0.87)	NC
トルミルグ メート 50	0.180/ 0.215/ 0.250 mg 1日1回 ^{注20)}	150 mg 1日1回 ^{注20)}	150 mg 1日1回 ^{注20)}	NA	13	2.08 (2.09, 2.17)	2.26 (2.15, 2.37)	2.67 (2.43, 2.92)
エチニルエ ストラ ジオール 50	0.025 mg 1日1回	150 mg 1日1回 ^{注20)}	150 mg 1日1回 ^{注20)}	NA	13	0.94 (0.86, 1.04)	0.75 (0.69, 0.81)	0.56 (0.52, 0.61)

NA: 投与せず, NC: 未算出

注18) エルビテグラビル、コピシタット、エムトリシタビン及びテノビル ジンプロキシルフマル酸塩を含む抗HIV薬

注19) 本剤を用いた薬物動態試験

注20) スタリビルド配合錠を用いた薬物動態試験

注21) エムトリシタビン/テノビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

注22) リファブチン300 mg 1日1回投与時との比較

注23) ダルナビル/コピシタットとエムトリシタビン/テノビル アラフェナミドフマル酸塩を用いた薬物動態試験

【臨床成績】

<海外臨床試験における成績>

1. 抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染症患者を対象とした臨床試験

292-0104試験及び292-0111試験⁵⁹⁾: スタリビルド配合錠を対照とした無作為化二重盲検並行比較試験2試験の結果を表10に示す(投与後48週時及び96週時)。なお、国内において292-0104試験に組み入れられた被験者10例(本剤

投与群 4 例、スタビルド配合錠投与群 6 例)における投与後 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満の被験者の割合は、本剤投与群及びスタビルド配合錠投与群ともに 100%であった。

表 10 292-0104 試験及び 292-0111 試験の結果 (投与後 48 週時及び 96 週時)

	292-0104 試験		292-0111 試験	
	本剤投与群 (435 例)	スタビルド配合錠 投与群 (432 例)	本剤投与群 (431 例)	スタビルド配合錠 投与群 (435 例)
48 週時				
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	405 (93.1%)	401 (92.8%)	396 (91.9%)	388 (88.7%)
群間差 (95.002%信頼区間)	0.5% (-3.0%, 4.0%)		3.1% (-0.9%, 7.1%)	
ウイルス学的 失敗例 ²⁴⁾	13 (3.0%)	11 (2.5%)	19 (4.2%)	23 (5.3%)
96 週時				
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	388 (89.2%)	381 (88.2%)	362 (84.0%)	358 (82.3%)
群間差 (95%信頼区間)	1.3% (-2.9%, 5.5%)		1.7% (-3.3%, 6.8%)	
ウイルス学的 失敗例 ²⁴⁾	16 (3.7%)	11 (2.5%)	23 (5.3%)	24 (5.5%)

例数 (%)
注 24) 投与後 48 週又は 96 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

2. 抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験
292-0109 試験⁶⁰⁾: エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルマル酸塩を含むレジメンから本剤に切り替えた際の、本剤の有効性及び安全性を検討するために実施した。エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルマル酸塩を含むレジメン継続投与を対照とした無作為化非盲検並行比較試験の結果を表 11 に示す (投与後 48 週時)。

表 11 292-0109 試験の結果 (投与後 48 週時)

	本剤投与群 (858 例)	エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルマル酸塩を含むレジメンの継続投与群 (477 例)
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満	932 (97.2%)	444 (93.1%)
群間差 (95%信頼区間)	4.1% (1.6%, 6.7%)	
ウイルス学的失敗例 ²⁵⁾	10 (1.0%)	6 (1.3%)

例数 (%)
注 25) 投与後 48 週時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中 HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 以上であった症例

【薬効薬理】

1. 作用機序

エルビテグラビル: エルビテグラビルは、HIV-1 インテグラーゼの阻害薬である。インテグラーゼの阻害により、HIV-DNA の宿主 DNA への組み込みを抑え、HIV-1 プロウイルスの形成及びウイルス増殖を阻止する。エルビテグラビルは、ヒトトポイソメラーゼ I 及び II のいずれも阻害しない⁶¹⁾。
コピシスタット: コピシスタットは、CYP3A の選択的な阻害薬である²⁾。
エムトリシタビン: エムトリシタビンは、シチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる⁶²⁾。エムトリシタビン 5'-三リン酸は HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン 5'-三リン酸と競合すること及び新生ウイルス DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより、HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α、β、ε 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するエムトリシタビン 5'-三リン酸の阻害作用は弱い⁶³⁾。
テノホビル アラフェナミド: テノホビル アラフェナミドは、テノホビルのホスホナミド酸プロドラッグ (2'-デオキシアデノシン-リン酸誘導体) である。テノホビル アラフェナミドは、血漿中の安定性が高く、細胞内透過性を有し、末梢血単核球及びマクロファージ中のカテプシン A により加水分解を受けて細胞内にテノホビルを送達する。その後、細胞内酵素によってリン酸化を受け、テノホビルニリン酸となる⁶⁴⁾。

テノホビルニリン酸は、HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合すること及び DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより、HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α、β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するテノホビルニリン酸の阻害作用は弱い⁶⁵⁾。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

エルビテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドを細胞培養系で評価した結果、相乗的な抗ウイルス活性が認められた。また、コピシスタットを加えてもエルビテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性は維持された。
エルビテグラビル: ヒト T リンパ芽球様細胞、単球/マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエルビテグラビルの抗ウイルス活性を評価した。エルビテグラビルの 50% 阻害濃度 (EC₅₀ 値) は 0.02~1.7 nM の範囲であった⁶⁶⁾。
コピシスタット: コピシスタットは、HIV-1、HBV 及び HCV に対する抗ウイルス活性を有さず、また、エルビテグラビル、エムトリシタビンあるいはテノホビルの抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった⁶⁷⁾。
エムトリシタビン: ヒト T リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及び末梢血単核球初代培養細胞を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタビンの抗ウイルス活性を評価した。エムトリシタビンの EC₅₀ 値は、0.0013~0.64 μM の範囲であった⁶⁸⁾。
テノホビル アラフェナミド: ヒト T リンパ芽球様細胞株、単球/マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を評価した。テノホビル アラフェナミドの EC₅₀ 値は、0.1~15.7 nM の範囲であった⁷⁰⁾。

3. 薬剤耐性

(1) in vitro 試験

エルビテグラビル: in vitro 試験で誘導されたエルビテグラビルに対する感受性が低下した HIV-1 分離株には、インテグラーゼの T66A/I, E92G/Q, S147G 及び Q148R が主要変異として認められた。また、主要変異が認められた HIV-1 分離株には、D10E, S17N, H51Y, F121Y, S153F/Y, E157Q, D232N, R263K 及び V281M も認められた。
エムトリシタビン: エムトリシタビンに対する感受性低下は、HIV-1 逆転写酵素の M184V/I 変異と関連が認められた⁷¹⁾。

テノホビル アラフェナミド: テノホビル アラフェナミドに対する感受性が低下した HIV-1 分離株では、K65R 変異が発現しており、K70E 変異も一過性に認められた⁷²⁾。

(2) 臨床試験

抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者: 292-0104 試験及び 292-0111 試験において、ウイルス学的失敗と判定された被験者のうち、投与 96 週後又は早期に試験中止となった時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL を超えた被験者から分離した HIV-1 を解析し、19 例 (2.2%, 19/866 例) の遺伝子型及び表現型解析結果が得られた。遺伝子型解析結果から、エルビテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビルの主要耐性関連変異が一つ以上認められたのは、10 例 (1.2%, 10/866 例) であった。認められた変異は、逆転写酵素領域の M184V/I (9 例)、K65R/N (2 例) 及び K70R (1 例)、インテグラーゼ領域の T66A/I/V (2 例)、E92Q (4 例)、Q148R (1 例) 及び N155H/S (2 例) であった。また、表現型解析結果から、エルビテグラビルに対する感受性が野生株に対して 10.9 倍から 101 倍低下した HIV-1 分離株が 7 例 (0.8%, 7/866 例) に、エムトリシタビンに対する感受性が野生株に対して 28 倍から 117 倍超低下した HIV-1 分離株が 8 例 (0.9%, 8/866 例) に、テノホビルに対する感受性が野生株に対して 3 倍低下した HIV-1 分離株が 1 例 (0.1%, 1/866 例) に認められた。

抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1 感染症患者: 292-0109 試験において、投与 48 週時点で遺伝子型及び表現型解析の対象となった被験者に耐性変異は認められなかった。

4. 交差耐性

エルビテグラビル耐性の HIV-1 分離株はエムトリシタピン又はテノホビルに対して交差耐性を示さず、エムトリシタピン又はテノホビル耐性の HIV-1 分離株はエルビテグラビルに対して交差耐性を示さなかった⁷³⁾。

エルビテグラビル：エルビテグラビル耐性ウイルスは、変異の種類及び数に応じて、インテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビルに対して様々な程度の交差耐性を示す。T66I/A 変異を持つウイルスはラルテグラビルに対する感受性を維持しているが、その他のほとんどのエルビテグラビル耐性ウイルスはラルテグラビルに対する感受性が低下した。エルビテグラビル又はラルテグラビル耐性変異を持つウイルスはドルテグラビルに対する感受性を維持した⁷⁴⁾⁷⁵⁾。

エムトリシタピン：核酸系逆転写酵素阻害薬の間で交差耐性が認められた。エムトリシタピン耐性の M184V/I 変異を有する HIV-1 株は、ラミブジンに対して交差耐性を示した。また、アバカビル、ジダノシン及びテノホビルの投与により *in vivo* で出現した K65R 変異を有する HIV-1 株では、エムトリシタピンに対する感受性の低下が確認された⁷²⁾⁷⁶⁾。

テノホビル アラフェナミド：K65R 及び K70E 変異を持つ HIV-1 株は、アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、エムトリシタピン及びテノホビルに対する感受性の低下を示すが、ジドブジンに対する感受性を維持する。T69S 二重挿入変異又は K65R を含む Q151M 複合変異を持ち、核酸系逆転写酵素阻害薬に多剤耐性を示す HIV-1 は、テノホビルに対する感受性の低下を示した⁷⁷⁾⁷⁸⁾⁷⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

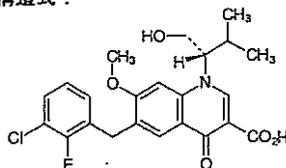
一般名：エルビテグラビル Elvitegravir

化学名：6-[[3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

分子式：C₂₃H₂₃ClFNO₅

分子量：447.88

化学構造式：



性状：白色～微黄色の粉末であり、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくく、2-プロパノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約 163°C

分配係数：LogD=4.5 (pH6.8)

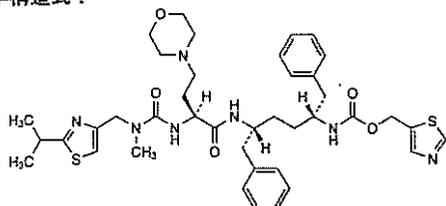
一般名：コビスタット Cobicistat

化学名：1,3-Thiazol-5-ylmethyl {(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-methyl-3-[[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl} carbamate

分子式：C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

分子量：776.02

化学構造式：



性状：白色～微黄色の固体であり、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、水又はヘプタンにほとんど溶けない。

融点：ガラス転移温度 35°C, 約 200°C (分解)

分配係数：4.3 (1-オクタノール/pH8.5 のリン酸塩緩衝液)

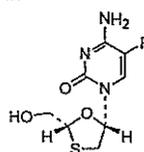
一般名：エムトリシタピン Emtricitabine

化学名：4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

化学構造式：



性状：白色～帯黄白色の粉末であり、水、メタノールに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、酢酸イソプロピルに極めて溶けにくい。

融点：約 155°C

分配係数：-0.43 (オクタノール/水)

一般名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

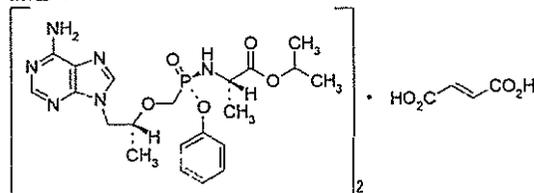
Tenofovir Alafenamide Fumarate

化学名：1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alanine hemifumarate

分子式：(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂·C₄H₄O₄

分子量：1069.00

化学構造式：



性状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末であり、メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水又は 2-プロパノールにやや溶けにくく、アセトン又はアセトニトリルに溶けにくく、トルエンに極めて溶けにくい。

融点：約 132°C

分配係数：1.6 (1-オクタノール/pH7 のリン酸塩緩衝液)

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得よう。医師に要請すること。
3. 現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

【包装】

ゲンボイヤ®配合錠：30 錠/瓶

【主要文献】

- 1) Ramanathan S. et al.: Clin Pharmacokinet. 50(4): 229-244, 2011 [GEN-001]
- 2) 社内資料：コビスタットの薬物動態に関する検討 [GEN-002]
- 3) 社内資料：コビスタットの薬物動態に関する検討 [GEN-003]
- 4) 社内資料：コビスタットの薬物動態に関する検討 [GEN-004]
- 5) 社内資料：エムトリシタピンの薬物動態に関する検討 [GEN-005]
- 6) 社内資料：テノホビルの薬物動態に関する検討 [GEN-006]
- 7) Birkus G. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 51(2): 543-550, 2007 [GEN-007]
- 8) Birkus G. et al.: Mol Pharmacol. 74(1): 92-100, 2008 [GEN-008]

- 9) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討 [GEN-009]
- 10) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討 [GEN-010]
- 11) 社内資料：テノホビルの薬物動態に関する検討 [GEN-011]
- 12) Benaboud S. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 55(3): 1315-1317, 2011 [GEN-012]
- 13) 社内資料：日本人における薬物動態に関する検討 [GEN-013]
- 14) Paul E. S. et al.: *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 67(1): 52-58, 2014 [GEN-014]
- 15) 社内資料：エルビテグラビルの薬物動態に関する検討 [GEN-015]
- 16) 社内資料：コビスタットの薬物動態に関する検討 [GEN-016]
- 17) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討 [GEN-017]
- 18) 社内資料：テノホビルの薬物動態に関する検討 [GEN-018]
- 19) 社内資料：コビスタットの代謝及び排泄に関する検討 [GEN-019]
- 20) 社内資料：エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 [GEN-020]
- 21) 社内資料：エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 [GEN-021]
- 22) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの代謝酵素に関する検討 [GEN-022]
- 23) 社内資料：テノホビル アラフェナミドのマスバランスに関する検討 [GEN-023]
- 24) 社内資料：小児 HIV-1 感染症患者を対象とした臨床試験 [GEN-024]
- 25) 社内資料：エルビテグラビル及びコビスタットの腎機能障害患者における薬物動態に関する検討 [GEN-025]
- 26) 社内資料：エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 [GEN-026]
- 27) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの腎機能障害患者における薬物動態の検討 [GEN-027]
- 28) Joseph M. C. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 58(5): 2564-2569, 2014 [GEN-028]
- 29) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの肝機能障害患者における薬物動態の検討 [GEN-029]
- 30) Jeremiah D.M. et al.: *AIDS*, 32(17): 2507-2516, 2018 [GEN-079]
- 31) 社内資料：エルビテグラビルの薬物動態に関する検討 [GEN-030]
- 32) 社内資料：エルビテグラビルの薬物動態に関する検討 [GEN-031]
- 33) 社内資料：エルビテグラビル及びコビスタットの薬物動態に関する検討 [GEN-032]
- 34) 社内資料：エルビテグラビルの薬物動態に関する検討 [GEN-033]
- 35) 社内資料：コビスタットの薬物動態に関する検討 [GEN-034]
- 36) 社内資料：コビスタットの薬物動態に関する検討 [GEN-035]
- 37) 社内資料：コビスタットの薬物動態に関する検討 [GEN-036]
- 38) 社内資料：エムトリシタビンの薬物動態に関する検討 [GEN-037]
- 39) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの薬物動態に関する検討 [GEN-038]
- 40) Adrian S. R. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 50(10): 3297-3304, 2006 [GEN-039]
- 41) Mandíková J. et al.: *Toxicology*. 311(3):135-146, 2013 [GEN-040]
- 42) Ramanathan S. et al.: *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 64(1): 45-50, 2013 [GEN-041]
- 43) 社内資料：アトルバスタテンとの相互作用に関する検討 [GEN-042]
- 44) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用に関する検討 [GEN-043]
- 45) 社内資料：レジバスビル／ソホスビルとの相互作用に関する検討 [GEN-044]
- 46) 社内資料：リファブテンとの相互作用に関する検討 [GEN-045]
- 47) Joseph M. C. et al.: *J Clin Pharmacol.* 54(6): 649-656, 2014 [GEN-046]
- 48) 社内資料：セルトラリンとの相互作用に関する検討 [GEN-047]
- 49) 社内資料：ソホスビル／Velpatasvir との相互作用に関する検討 [GEN-048]
- 50) 社内資料：ソホスビル／Velpatasvir／Voxilaprevir との相互作用に関する検討 [GEN-049]
- 51) 社内資料：ダルナビル、コビスタット及びエファビレンツとの相互作用に関する検討 [GEN-050]
- 52) 社内資料：タクロリムスとの相互作用に関する検討 [GEN-051]
- 53) 社内資料：ファムシクロビルとの相互作用に関する検討 [GEN-052]
- 54) Robert D. B. et al.: *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 63(4): 480-484, 2013 [GEN-053]
- 55) 社内資料：ジゴキシン、デシプラミンとの相互作用に関する検討 [GEN-054]
- 56) 社内資料：ノルゲステメート／エチニルエストラジオールとの相互作用に関する検討 [GEN-055]
- 57) 社内資料：ノルゲステメート／エチニルエストラジオールとの相互作用に関する検討 [GEN-056]
- 58) Robert D. B. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 57(12): 6154-6157, 2013 [GEN-057]
- 59) Wohl D. et al.: *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 72(1): 58-64, 2016 [GEN-058]
- 60) Mills A. et al.: *Lancet Infect Dis.* 16(1): 43-52, 2016 [GEN-059]
- 61) 社内資料：エルビテグラビルの薬効薬理に関する検討 [GEN-060]
- 62) Paff M.T. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 38(6): 1230-1238, 1994 [GEN-061]
- 63) George R.P. et al.: *Drugs Future.* 20(8): 761-765, 1995 [GEN-062]
- 64) Robbins B.L. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 42(3): 612-617, 1998 [GEN-063]
- 65) Cihlar T. et al.: *Antivir. Chem. Chemother.* 8(3): 187-195, 1997 [GEN-064]
- 66) 社内資料：エルビテグラビルの抗ウイルス作用に関する検討 [GEN-065]
- 67) 社内資料：コビスタットの抗ウイルス作用に関する検討 [GEN-066]
- 68) Jeong L.S. et al.: *J. Med. Chem.* 36(2): 181-195, 1993 [GEN-067]
- 69) Schinazi R.F. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 36(11): 2423-2431, 1992 [GEN-068]
- 70) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性に関する検討 [GEN-069]
- 71) Tisdale M. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90(12): 5653-5656, 1993 [GEN-070]
- 72) 社内資料：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の薬剤耐性に関する検討 [GEN-071]
- 73) 社内資料：エルビテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビルの交差耐性に関する検討 [GEN-072]
- 74) 社内資料：エルビテグラビルの抗ウイルス作用に関する検討 [GEN-073]
- 75) Kobayashi M. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 55(2): 813-821, 2011 [GEN-074]
- 76) Schinazi R.F. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 37(4): 875-881, 1993 [GEN-075]
- 77) 社内資料：テノホビルの薬剤耐性に関する検討 [GEN-076]
- 78) Kagan R.M. et al.: *Antiviral Res.* 75(3): 210-218, 2007 [GEN-077]
- 79) 社内資料：テノホビル アラフェナミドの薬剤耐性に関する検討 [GEN-078]

【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。

ギリアド・サイエンシズ株式会社
 メディカルサポートセンター
 〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目 9 番 2 号
 グラントウキョウサウスタワー
 フリーダイヤル 0120-506-295
 FAX 03-6958-2959
 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部
 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1