

薬事・食品衛生審議会
医薬品部
議事第二次部会第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品アジマイシン点眼液1%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 医薬品シムツーザ配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品ビレーズトリエアロスフィア56吸入及び同エアロスフィア120吸入の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品ピベスピエアロスフィア28吸入及び同エアロスフィア120吸入の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品ヴァンフリタ錠17.7 mg及び同錠26.5 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6 医薬品ロスリートレクカプセル100 mg及び同カプセル200 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7 生物学的製剤基準の一部改正について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品サイラムザ点滴静注液100 mg及び同点滴静注液500 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品リムバーザ錠100 mg及び同錠150 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について
(沈降インフルエンザワクチンH5N1「第一三共」)
(沈降インフルエンザワクチンH5N1「ビケン」)
(ゼローダ錠300)
(ロイスタチン注8 mg)
(アラノンジー静注用250 mg)
(ゼヴァリン イットリウム(90Y)静注用セット及びゼヴァリン インジウム(111In)静注用セット)
(スミスリンローション5%)
(ベクティビックス点滴静注100 mg及び同点滴静注400 mg)

4. その他

5. 閉会

令和元年5月30日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (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	アジマイシン点眼液1%	千寿製薬㈱	製販	承認	アジスロマイシン水和物	<p><適応菌種> アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、コリネバクテリウム属、インフルエンザ菌、アクネ菌</p> <p><適応症> 結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎</p> <p>を効能・効果とする新投与経路医薬品</p>	-	6年	原体：非該当 製剤：非該当
2	審議	シムツーザ配合錠	ヤンセンファーマ㈱	製販	承認	ダルナビルエタノール付加物/コビシタクト/エムトリシタピン/デノホビルアラフェナミドフマル酸塩	HIV-1感染症を効能・効果とする新医療用配合剤	希少疾病用医薬品	残余(令和8年6月16日まで)	原体：劇薬(指定済み) 製剤：劇薬(指定済み)
3	審議	ビレーズトリエアロソフィア56吸入、 同 エアロソフィア120吸入	アストラゼネカ㈱	製販	承認	ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の臨床症状の緩解(吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤	-	6年	原体：劇薬(指定済み) 製剤：非該当
4	審議	ビベスピエアロソフィア28吸入 同 エアロソフィア120吸入	アストラゼネカ㈱	製販	承認	グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤	-	6年	原体：劇薬(指定済み) 製剤：非該当
5	審議	ヴァンフリタ錠17.7 mg 同 錠26.5 mg	第一三共㈱	製販	承認	キザルチニブ塩酸塩	再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体：劇薬(指定済み) 製剤：劇薬(指定済み)
6	審議	ロスリートレクカプセル100 mg 同 カプセル200 mg	中外製薬㈱	製販	承認	エストレクテニブ	NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	先駆け審査指定制度対象品目、希少疾病用医薬品	10年	原体：劇薬(指定済み) 製剤：劇薬(指定済み)
1	報告	サイラムザ点滴静注液100 mg 同 点滴静注液500 mg	日本イーライリリー㈱	製販	一変	ラムシルマブ(遺伝子組換え)	がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌を効能・効果とする新効能医薬品	-	残余(令和5年3月25日まで)	原体：劇薬(指定済み) 製剤：劇薬(指定済み)
2	報告	リムバーザ錠100 mg 同 錠150 mg	アストラゼネカ㈱	製販	一変	オラパリブ	BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法を効能・効果とする新効能医薬品	希少疾病用医薬品	残余(令和8年1月18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
千寿製薬(株)	アジマイシン点眼液 1%	新規
一般名	アジスロマイシン水和物	
効能・効果	<適応菌種> アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、コリネバクテリウム属、インフルエンザ菌、アクネ菌 <適応症> 結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎	
用法・用量	<結膜炎> 通常、成人及び7歳以上の小児には、1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回5日間点眼する。 <眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎> 通常、成人には、1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回12日間点眼する。	
申請区分	(3) 新投与経路医薬品	
再審査期間	6年	
審査等経過	・承認申請(2018年8月31日)	
承認条件	・RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- ・ 結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫及び涙嚢炎は細菌感染による直接的な生体反応を起こす外眼部感染症である。
- ・ 現在の主な治療法としては、抗菌スペクトルが広く、眼内移行性の比較的高いキノロン系抗菌薬が汎用されている。

【開発の経緯】

- ・ アジスロマイシンは、15員環マクロライド系抗菌薬である。
- ・ 本邦では、アジスロマイシン水和物を含有する経口剤及び注射剤が承認されている。

【作用機序・特徴】

細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合し、細菌のタンパク合成を阻害することにより、抗菌活性を示すと考えられる。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

本剤と同様の適応症を有する薬剤

- ・ クラビット点眼液 1.5%、同点眼液 0.5%（レボフロキサシン水和物）
- ・ ガチフロ点眼液 0.3%（ガチフロキサシン水和物）
- ・ ベガモックス点眼液 0.5%（モキシフロキサシン塩酸塩）
- ・ タリビッド点眼液 0.3%（オフロキサシン）

【海外の開発状況】

海外では、本薬を 1%含有する点眼剤が、米国、韓国及びカナダでそれぞれ 2007 年 4 月、2008 年 12 月及び 2009 年 3 月に承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
ヤンセンファーマ(株)	シムツーザ配合錠	新規
一般名	ダルナビル エタノール付加物/コビスタット/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12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠(ダルナビルとして800mg、コビスタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル アラフェナミドとして10mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。	
申請区分	1-(2) 新医療用配合剤	
再審査期間	本剤の有効成分の一つであるテノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する「ゲンボイヤ配合錠」の残余期間(令和8年6月16日まで)	
審査等経過	・承認申請(平成31年2月20日)	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ RMP、市販直後調査、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。 ・ 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 ・ 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 	
その他	希少疾病用医薬品(ダルナビル エタノール付加物:平成19年1月25日付薬食審査発第0125005号、コビスタット:平成24年11月14日付薬食審査発1114第1号、エムトリシタビン:平成16年10月13日付薬食審査発第1013001号、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩:平成27年11月19日付薬生審査発1119第1号)	

概 要

【対象疾患】

HIV-1 感染症

- ・ 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。

<p>【開発の経緯】</p> <p>・シムツーザ配合錠（以下、「本剤」）は、既承認のプレジコビックス配合錠 [DRV エタノール付加物 / COBI 配合剤] 及びデシコビ配合錠 [FTC / TAF フマル酸塩配合剤] の有効成分を含有する配合剤として開発された。</p> <p>（※DRV：ダルナビル、COBI：コビススタット、FTC：エムトリシタピン、TAF：テノホビル アラフェナミド）</p>
<p>【作用機序・特徴】</p> <p>プロテアーゼ阻害剤である DRV エタノール付加物、CYP3A 阻害作用を有する COBI、核酸系逆転写酵素阻害剤である FTC 及び TAF フマル酸塩を有効成分とする配合剤である。</p> <p>（※DRV：ダルナビル、COBI：コビススタット、FTC：エムトリシタピン、TAF：テノホビル アラフェナミド）</p>
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <p>HIV 感染症治療薬（DRV、FTC 又は TAF を含有する配合剤）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プレジコビックス配合錠（DRV エタノール付加物 / COBI 配合剤） ・デシコビ配合錠（FTC / TAF フマル酸塩配合剤） ・オデフシィ配合錠（リルピピリン塩酸塩 / TAF フマル酸塩 / FTC 配合剤）等 <p>（※DRV：ダルナビル、FTC：エムトリシタピン、TAF：テノホビル アラフェナミド、COBI：コビススタット）</p>
<p>【海外の開発状況】</p> <p>米国で 2018 年 7 月、欧州で 2017 年 9 月に承認され、その他、2018 年 12 月時点で 3 カ国において承認されている。</p>

申請者	販売名	新規／一部変更
アストラゼネカ (株)	ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入、同エアロスフィア 120 吸入	新規
一般名	ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物	
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）	
用法・用量	通常、成人には、1回2吸入（ブデソニドとして 320 μg 、グリコピロニウムとして 14.4 μg 、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 μg ）を1日2回吸入投与する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品、1- (2) 新医療用配合剤	
再審査期間	6年	
審査等経過	・承認申請（平成30年9月4日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- 慢性閉塞性肺疾患（COPD）はタバコ煙を主とする有害物質に長期間曝露されること等で生じる肺疾患であり、進行性の気流閉塞を呈し、臨床的には労作時の呼吸困難と慢性の咳、痰を特徴とする。
- 安定期の COPD の薬物治療の中心は気管支拡張薬であり、短時間作用性 β_2 刺激薬、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）、長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）が患者の重症度に応じて段階的に用いられており、単剤で治療効果が不十分な場合又は症状がより重症な場合には、2剤以上の気管支拡張薬の併用が可能とされている（JRS 2018、GOLD 2019）。吸入ステロイド薬（ICS）に関しては、これまで本邦では、気管支拡張薬による治療でも増悪を繰り返す患者に対して増悪の予防を期待して追加を考慮することが推奨されてきたが（JRS 2013）、2018年4月に改訂された最新の国内ガイドラインでは、ICS は喘息の合併が考えられる場合に併用することとされている（JRS 2018）。また、国際的なガイドラインにおいても、これまでは LAMA 若しくは LABA の単剤投与又は LAMA 及び LABA の併用投与を行っても増悪を繰り返す患者に ICS の追加を考慮することが推奨されてきたが（GOLD 2018）、2019年版の改訂において、呼吸困難の改善よりも増悪予防を管理目標として治療すべき COPD 患者のうち、LAMA 又は LABA が単剤投与されている場合は、血中好酸球数が $300/\text{mm}^3$ 以上又は血中好酸球数が $100/\text{mm}^3$ 以上かつ増悪を繰り返す COPD 患者、LAMA 及び LABA が併用投与されている場合は、血中好酸球数が $100/\text{mm}^3$ 以上の COPD 患者に ICS の追加を考慮することとされている（GOLD 2019）。
- 2000年に実施された大規模疫学調査研究から、国内の40歳以上の COPD 有病率は 8.6%と推定されている。

【開発の経緯】

- ・本剤は、加圧式吸入エアゾール剤（pMDI 製剤）あり、有効成分として ICS であるブデソニド（BD）、LAMA であるグリコピロニウム臭化物（GP）及び LABA であるホルモテロールフマル酸塩水和物（FF）を含有する。なお、本邦では本剤の有効成分を含む吸入剤として表 1 に示す 7 品目が製造販売承認されている。

表 1 本剤の有効成分を含む吸入剤の本邦における承認状況

販売名	有効成分	剤形	適応疾患	承認時期
パルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入他 ^{a)}	BD	定量式吸入粉末剤	気管支喘息	1999年6月
パルミコート吸入液 0.25 mg 他 ^{a)}	BD	吸入用懸濁剤	気管支喘息	2006年7月
シムビコートタービュヘイラー30 吸入他 ^{a)}	BD、FF	定量式吸入粉末剤	気管支喘息 COPD	2009年10月 2012年8月
オーキシス 9 µg タービュヘイラー28 吸入他 ^{a)}	FF	定量式吸入粉末剤	COPD	2012年6月
シーブリ吸入用カプセル 50 µg	GP	定量式吸入粉末剤	COPD	2012年9月
フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用他	FF、FP	pMDI 製剤	気管支喘息	2013年9月
ウルティプロ吸入用カプセル	GP、IND	定量式吸入粉末剤	COPD	2013年9月

FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル、IND：インダカテロールマレイン酸塩

a) 申請者を製造販売業者として製造販売承認されている

- ・作用機序の異なる ICS、LAMA 及び LABA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されているが、ICS、LAMA 及び LABA を 1 つの吸入器で投与を可能とすることによって服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与することを目的として、本剤の開発が行われた。

【作用機序・特徴】

- ・BD … 合成コルチコステロイドの一種であり、炎症性サイトカイン産生の抑制、抗炎症蛋白発現の促進、上皮細胞の保護及び好酸球浸潤の抑制等の作用を有する。
- ・GP … 気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。
- ・FF … 気道平滑筋の β_2 受容体を刺激し、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデニン 1 リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。
- ・ICS、LAMA 及び LABA を配合する初の pMDI 製剤である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

ICS/LAMA/LABA 吸入配合剤

- ・テリルジー100 エリプタ 14 吸入用他（フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ウメクリジニウム臭化物／ピランテロールトリフェニル酢酸塩）

【海外の開発状況】

- ・海外において本剤が承認されている国又は地域はない。米国及び欧州では、2019年4月時点で審査中である。

申請者	販売名	新規/一部変更
アストラゼネカ (株)	ビベスピエアロスフィア 28 吸入、同エアロスフィア 120 吸入	新規
一般名	グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物	
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）	
用法・用量	通常、成人には、1回2吸入（グリコピロニウムとして 14.4 μg 、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 μg ）を1日2回吸入投与する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品、1- (2) 新医療用配合剤	
再審査期間	6年	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 9 月 7 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- 慢性閉塞性肺疾患（COPD）はタバコ煙を主とする有害物質に長期間曝露されること等で生じる肺疾患であり、進行性の気流閉塞を呈し、臨床的には労作時の呼吸困難と慢性の咳、痰を特徴とする。
- 安定期の COPD の薬物治療の中心は気管支拡張薬であり、短時間作用性 β_2 刺激薬、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）、長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）が患者の重症度に応じて段階的に用いられており、単剤で治療効果が不十分な場合又は症状がより重症な場合には、2 剤以上の気管支拡張薬の併用が可能とされている（JRS 2018、GOLD 2019）。
- 2000 年に実施された大規模疫学調査研究から、国内の 40 歳以上の COPD 有病率は 8.6%と推定されている。

【開発の経緯】

- ・本剤は、加圧式吸入エアゾール剤（pMDI 製剤）あり、有効成分として LAMA であるグリコピロニウム臭化物（GP）及び LABA であるホルモテロールフルマル酸塩水和物（FF）を含有する。なお、本邦では本剤の有効成分を含む吸入剤として表 1 に示す 5 品目が製造販売承認されている。

表 1 本剤の有効成分を含む吸入剤の本邦における承認状況

販売名	有効成分	剤形	適応疾患	承認時期
シムビコートタービュヘイラー30吸入他 ^{a)}	FF、BD	定量式吸入粉末剤	気管支喘息 COPD	2009年10月 2012年8月
オーキス9 μ gタービュヘイラー28吸入他 ^{a)}	FF	定量式吸入粉末剤	COPD	2012年6月
シーブリ吸入用カプセル50 μ g	GP	定量式吸入粉末剤	COPD	2012年9月
フルティフォーム50エアゾール56吸入用他	FF、FP	pMDI 製剤	気管支喘息	2013年9月
ウルティプロ吸入用カプセル	GP、IND	定量式吸入粉末剤	COPD	2013年9月

BD：ブデソニド、FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル、IND：インダカテロールマレイン酸塩

a) 申請者を製造販売業者として製造販売承認されている

- ・作用機序の異なる LAMA 及び LABA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されているが、LAMA 及び LABA を 1 つの吸入器で投与を可能とすることによって服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与すること、及び pMDI 製剤である LAMA/LABA 吸入配合剤は承認されていないことから、新たな治療選択肢を増やすことを目的として、本剤の開発が行われた。

【作用機序・特徴】

- ・ GP … 気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。
- ・ FF … 気道平滑筋の β_2 受容体を刺激し、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデニン 1 リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。
- ・ LAMA 及び LABA を配合する初の pMDI 製剤である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

LAMA/LABA 吸入配合剤

- ・ウルティプロ吸入用カプセル（GP/インダカテロールマレイン酸塩）
- ・アノーロエリプタ7吸入用他（ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩）
- ・スピオルトレスピマット28吸入（チオトロピウム臭化物水和物/オロダテロール塩酸塩）

【海外の開発状況】

- ・ COPD に対して、2016 年 4 月に米国で、2018 年 12 月に欧州でそれぞれ承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
第一三共(株)	ヴァンフリタ錠 17.7 mg、同錠 26.5 mg	新規
一般名	キザルチニブ塩酸塩	
効能・効果	再発又は難治性の FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病	
用法・用量	通常、成人にはキザルチニブとして 1 日 1 回 26.5 mg を 2 週間経口投与し、それ以降は 1 日 1 回 53 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
審査等経過	・ 承認申請 (平成 30 年 10 月 17 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	・ 希少疾病用医薬品 (平成 30 年 9 月 6 日付け薬生薬審発 0906 第 1 号)	

概 要

<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication (以下、「FLT3-ITD」) 変異陽性の急性骨髄性白血病 (以下、「AML」) 患者 (対象疾患における治療選択肢の一つとしてギルテリチニブフマル酸塩 (以下、「ギルテリチニブ」) がある)。 平成 26 年の人口動態統計・患者調査 (厚生労働省大臣官房統計情報部) の報告では、本邦における AML の総患者数は約 7,000 人と推計されている。また、AML のうち約 25% が FLT3-ITD 変異陽性と報告されていることから (Leukemia 1998; 12: 1333-7 等)、本邦における FLT3-ITD 変異陽性の AML 患者数は、約 1,750 人 (7,000×0.25) と推定され、再発又は難治性の患者はさらに限定される。 				
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> キザルチニブ塩酸塩 (以下、「本薬」) は、FLT3 等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。 				
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、FLT3 等チロシンキナーゼに対する阻害作用し、主に ITD 変異を有する FLT3 に結合し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。 				
<p>【類薬】 (製剤名 (一般名))</p> <ul style="list-style-type: none"> FLT3 阻害剤 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">製剤名</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">一般名</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ゾスパタ錠</td> <td style="text-align: center;">ギルテリチニブ</td> </tr> </table> 	製剤名	一般名	ゾスパタ錠	ギルテリチニブ
製剤名	一般名			
ゾスパタ錠	ギルテリチニブ			
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2019 年 2 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。 				

申請者	販売名	新規／一部変更
中外製薬(株)	ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg	新規
一般名	エヌトレクチニブ	
効能・効果	NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌	
用法・用量	通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回 600 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
	通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回 300 mg/m ² (体表面積) を経口投与する。ただし、600 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。	
	小児患者の用量 (300 mg/m ² 1日1回経口投与)	
	体表面積 (m ²)	投与量 (1日1回)
	0.43 ~ 0.50	100 mg
	0.51 ~ 0.80	200 mg
	0.81 ~ 1.10	300 mg
	1.11 ~ 1.50	400 mg
	≥ 1.51	600 mg
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10年	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 12 月 19 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品 (平成 30 年 12 月 6 日付け薬生薬審発 1206 第 1 号) 先駆け審査指定医薬品 (第三回指定品目)	

概 要

【対象疾患】

- ・ neurotrophic receptor kinase (以下、「NTRK」) 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌。
- ・ NTRK 融合遺伝子は様々な固形癌に認められており、非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」)、結腸・直腸癌等の患者数の多い癌腫で認められることは稀である (ともに 1%未満 (Nat Commun 2014; 5: 4846 等)) 一方、患者数の少ない癌腫では多く報告されている。例えば、全悪性腫瘍の 1%未満である唾液腺癌の一種である mammary analogue secretory carcinoma (MASC) では、NTRK 融合遺伝子が 80~100%で報告されている (Hum Pathol 2013; 44: 1982-8、Nat Genet 1998; 18: 184-7 等)。

【開発の経緯】

- ・ エヌトレクチニブ (以下、「本薬」) は、チロシンキナーゼを阻害する低分子化合物である。

【作用機序・特徴】

- ・ 本薬は、tropomyosin receptor kinase (以下、「TRK」) 等のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物であり、TRK (TRKA、TRKB 及び TRKC) 等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

【類薬】 [製剤名 (一般名)]

- ・ NTRK 融合遺伝子を標的とした既承認薬はない。

【海外の開発状況】

- ・ 2019 年 3 月末時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
日本イーライリリー㈱	サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg	一部変更
一般名	ラムシルマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌</u> (下線部追加)	
用法・用量	1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、 <u>がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌</u> 通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として1回 8 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロフラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として1回 8 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として1回 10 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余期間 (令和5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7月31日) 	
承認条件	RMP	

概 要

【対象疾患】

- がん化学療法後に増悪した血清アルファフェトプロテイン (以下、「AFP」) 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌患者
- 2017年の本邦における肝細胞癌の罹患数は41,900人と予測されており (国立がん研究センターがん対策情報センター、がん罹患数予測 (2017年))、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌患者はさらに限定される。

<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラムシルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）-2 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。 								
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、VEGFR-2 と結合し、血管内皮増殖因子（VEGF）の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 シグナル経路を介した血管新生を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 								
<p>【類薬】 [製剤名（一般名）]</p> <ul style="list-style-type: none"> VEGFR、rearranged during transfection (RET)、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)、幹細胞増殖因子受容体 (KIT) 等のキナーゼ活性を介したシグナル伝達を阻害する薬剤（本薬と効能・効果の一部が異なる） <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤名</th> <th>一般名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ネクサバル錠</td> <td>ソラフェニブトシル酸塩</td> </tr> <tr> <td>レンビマカプセル</td> <td>レンバチニブメシル酸塩</td> </tr> <tr> <td>スチバーガ錠</td> <td>レゴラフェニブ水和物</td> </tr> </tbody> </table>	製剤名	一般名	ネクサバル錠	ソラフェニブトシル酸塩	レンビマカプセル	レンバチニブメシル酸塩	スチバーガ錠	レゴラフェニブ水和物
製剤名	一般名							
ネクサバル錠	ソラフェニブトシル酸塩							
レンビマカプセル	レンバチニブメシル酸塩							
スチバーガ錠	レゴラフェニブ水和物							
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2019 年 2 月時点において、肝細胞癌に関する効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。 								

申請者	販売名	新規/一部変更
アストラゼネカ (株)	リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg	一部変更
一般名	オラパリブ	
効能・効果	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 <u>BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法</u> がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 (下線部追加)	
用法・用量	通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請区分	1: (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余期間 (令和 8 年 1 月 18 日まで)	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 10 月 30 日)	
承認条件	RMP	
その他	希少疾病用医薬品 (平成 29 年 3 月 24 日付薬生薬審発第 0324 第 1 号)	

概要					
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている乳癌感受性遺伝子 (以下、「BRCA 遺伝子」) 変異陽性の卵巣癌患者 (当該患者に対して推奨されている標準的な治療はない。) 本邦における卵巣悪性腫瘍の総患者数は 26,000 人と報告されている (厚生労働省における平成 26 年患者調査 [厚生労働省大臣官房統計情報部])。また、卵巣癌のうち、約 13% が BRCA 遺伝子変異陽性と報告されており (Cancer 2016; 122: 84-90)、本邦における BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者数は、3,380 人と推測される。 					
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> オラパリブ (以下、「本薬」) は、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (以下、「PARP」) に対する阻害作用を有する低分子化合物である。 					
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、PARP の DNA からの解離を阻害し、ポリ (ADP-リボース) 鎖の形成を阻害することにより、二本鎖切断を生じさせる。相同組換え修復関連因子の一つである BRCA 遺伝子の変異等により、相同組換え修復を介した DNA 修復機構が破綻している腫瘍では二本鎖切断が修復されず、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍の増殖が抑制されると考えられている。 					
<p>【類薬】 [製剤名 (一般名)]</p> <ul style="list-style-type: none"> 卵巣癌における初回化学療法後の維持療法として使用される治療薬 <table border="1"> <tr> <td>製剤名</td> <td>一般名</td> </tr> <tr> <td>アバスチン</td> <td>ベバシズマブ (遺伝子組換え)</td> </tr> </table>		製剤名	一般名	アバスチン	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
製剤名	一般名				
アバスチン	ベバシズマブ (遺伝子組換え)				

【海外の開発状況】

- 2019年2月時点において、本薬は *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に関する効能・効果にて、米国を含む2カ国で承認されている。

生物学的製剤基準の一部を改正する件について

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課

1 改正の趣旨

- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 42 条第 1 項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができることとされている。
- ワクチン、血液製剤等に関する製法等の基準については、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準告示」という。）により示されている。
- 今般、基準告示の「組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）」及び「乾燥濃縮人プロトロンビン複合体」の規定の一部において、科学的知見の集積に伴い、所要の改正を行う。

2 改正の内容

- 基準告示中、医薬品各条の部「組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）」及び「乾燥濃縮人プロトロンビン複合体」の規定について、科学的知見に基づき基準の一部を改正する。

令和元年5月30日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	沈降インフルエンザワクチンH5N1「第一三共」	第一三共株式会社	沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）	新型インフルエンザ（H5N1）の予防	平成19年10月19日	10年	カテゴリー1	—
2	沈降インフルエンザワクチンH5N1「ピケン」	一般財団法人阪大微生物病研究会	沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）	新型インフルエンザ（H5N1）の予防	平成19年10月19日	10年	カテゴリー1	—
3	ゼローダ錠300	中外製薬株式会社	カベシタピン	1. 手術不能又は再発乳癌 2. 結腸癌における術後補助化学療法 3. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 4. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌	1. 平成15年 4月16日 2. 平成19年12月12日 3. 平成21年 9月18日 4. 平成23年 2月23日	1. 8年 2. 1.の残余期間（平成19年12月12日～平成23年4月15日） 3. 1.の残余期間（平成21年9月18日～平成23年4月15日） 4. 1.の残余期間（平成23年2月23日～平成23年4月15日）	カテゴリー1	—
4	ロイスタチン注8mg	ヤンセンファーマ株式会社	クラドリピン	①ヘアリーセル白血病 ②再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患 低悪性度又は局所性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫	①平成14年1月17日（ヘアリーセル白血病） ②-1) 平成14年12月16日（リンパ腫） ②-2) 平成21年3月24日（リンパ腫の間欠投与）	① 10年 ②-1) ①の残余期間（平成14年12月16日～平成24年1月16日） ②-2) ①の残余期間（平成21年3月24日～平成24年1月16日）	カテゴリー1	—
5	アラノンジー静注用250mg	ノバルティスファーマ株式会社	ネララビン	再発又は難治性の下記疾患： ・T細胞急性リンパ性白血病 ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫	平成19年10月19日	10年	カテゴリー1	—

令和元年5月30日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
6	①ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰ Y) 静注用セット ②ゼヴァリン インジウム (¹¹¹ In) 静注用セット	ムンディファーマ株式会社	①イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）塩化イットリウム (⁹⁰ Y) ②イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）塩化インジウム (¹¹¹ In)	① CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫 ② イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認	平成20年1月25日	10年	カテゴリー1	—
7	スミスリンローション5%	クラシエ製薬株式会社	フェノトリン	疥癬	平成26年3月24日	4年	カテゴリー1	—
8	① ベクティビックス点滴静注100mg ② ベクティビックス点滴静注400mg	武田薬品工業株式会社	パニツムマブ（遺伝子組換え）	KRAS遺伝子野生型の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	① 平成22年4月16日 ② 平成23年6月27日	① 8年 ② ①の残余期間（平成23年6月27日～平成30年4月15日）	カテゴリー1	—

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗 VEGFR-2[※] モノクローナル抗体

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

サイラムザ[®]点滴静注液 100mg^①
サイラムザ[®]点滴静注液 500mg^②

Cyramza[®] Injection

貯法：遮光、2～8°Cで保存
 使用期限：外箱等に表示

ラムシルマブ(遺伝子組換え)注射液

	①	②
承認番号	22700AMX00664	22700AMX00665
薬価収載	2015年5月	2015年5月
販売開始	2015年6月	2015年6月
効能追加	2019年X月	2019年X月
国際誕生	2014年4月	2014年4月

注) VEGFR-2: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (血管内皮増殖因子受容体2)

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の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」及び「重大な副作用」の項参照]
3. 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血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」及び「重大な副作用」の項参照]
4. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔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」及び「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. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名	サイラムザ点滴静注液 100 mg	サイラムザ点滴静注液 500 mg
容量(1バイアル)	10 mL	50 mL
成分・含量 (1バイアル中)	ラムシルマブ (遺伝子組換え) [※] 100 mg	ラムシルマブ (遺伝子組換え) [※] 500 mg
添加物	L-ヒスチジン	6.5 mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12.2 mg
	グリシン	99.8 mg
	塩化ナトリウム	43.8 mg
	ポリソルベート 80	1.0 mg
性状・剤形	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液(注射剤)	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1	

注) 本剤は、マウスミエロマ細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてウシ血清由来成分(アルブミン)を使用している。

【効能・効果】^{※※}

治癒切除不能な進行・再発の胃癌
 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞^{※※}

＜効能共通＞

本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

- (1) 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 原発部位等について、「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。[「臨床成績」の項参照]

＜治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

- (1) 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (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。[「臨床成績」の項参照]

＜がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌＞

- (1) 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の使用にあたっては、初回投与時の血清 AFP 値に基づき、適応患者の選択を行うこと。
- (3) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「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。[「臨床成績」の項参照]

AFP: α-フェトプロテイン

【用法・用量】^{※※}

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌
 通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として 1 回 8 mg/kg(体重)をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
 イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラルシルとの併用において、通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として 1 回 8 mg/kg(体重)

をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
ドセタキセルとの併用において、通常、成人には 3 週間に 1 回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>***

【効能共通】

- (1) 本剤投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与前から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。
[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
- (2) グレード^{注1)} 3 又は 4 の infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を 50% 減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
- (3) 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

副作用	処置
高血圧 症候性のグレード ^{注1)} 2、又はグレード ^{注1)} 3 以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿 1 日尿蛋白量 2 g 以上 ^{注2)}	初回発現時：1 日尿蛋白量 2 g 未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が 8 mg/kg の場合は、6 mg/kg に減量する。 ・本剤初回投与量が 10 mg/kg の場合は、8 mg/kg に減量する。 2 回目以降の発現時：1 日尿蛋白量 2 g 未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が 8 mg/kg の場合は、5 mg/kg に減量する。 ・本剤初回投与量が 10 mg/kg の場合は、6 mg/kg に減量する。
1 日尿蛋白量 3 g 以上 ^{注2)} 、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

注 1) 有害事象共通用語規程 (ver. 4.0)

注 2) 24 時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。

- (4) 注射液の調製法
本剤の投与時には、本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて局所生理食塩液と混和して全量 250 mL として用いる。輸液は十分に混和すること。[「適用上の注意」の項参照]

【治療切除不能な進行・再発の胃癌】

- (1) 本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

【治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌】

- (1) 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[「臨床成績」の項参照]
(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

【がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌】

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【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）
- 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者 [心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。]
 - 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある。]（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
 - 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。]
 - 出血素因や凝固系異常のある患者又は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。]
 - 消化管出血等の出血が認められている患者 [出血が増強されるおそれがある。]
 - 胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者 [肺出血があらわれるおそれがある。]
 - 大きな手術の術創が治癒していない患者 [創傷治療障害による合併症があらわれるおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
- Infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を観察し、過敏症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照]
 - 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照]
 - ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照]
 - 本剤は、創傷治療に影響を及ぼす可能性がある。
 - 手術を予定している場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。
 - 手術後に本剤を投与する際には、創傷が治癒していることを十分に確認し、投与を開始することが望ましい。
 - 創傷治療による合併症があらわれた場合には、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。
 - 重度の肝障害（重度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B 又は C）、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群）を有する患者において、本剤投与により肝機能が悪化したとの報告がある。重度の肝障害を有する患者に対する投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
 - 本剤とドセタキセルを併用投与した非小細胞肺癌患者において、発熱性好中球減少症の発現頻度が高かった。非小細胞肺癌患者に本剤を投与する際には、予防投与（一次予防）を含

めた G-CSF 製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。また、本剤投与期間中は定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3. 副作用

治療不能な進行・再発の胃癌：

<単独投与での成績>

胃癌患者を対象とした本剤単独投与による外国第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 236 例中、主な副作用は腹痛（28.8%）、高血圧（16.1%）、下痢（14.4%）等であった。（承認時）

<パクリタキセル併用投与での成績>

胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセルの併用投与による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 327 例中（日本人症例 68 例を含む）、主な副作用は疲労／無力症（56.9%）、好中球減少症（54.4%）、白血球減少症（33.9%）、下痢（32.4%）、鼻出血（30.6%）等であった。（承認時）

治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌：

<FOLFIRI 併用投与での成績>

結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 529 例中（日本人症例 74 例を含む）、主な副作用は好中球減少症（58.8%）、鼻出血（33.5%）、口内炎（30.8%）、血小板減少症（28.4%）、高血圧（26.1%）等であった。（承認時）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：

<ドセタキセル併用投与での成績>

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセルの併用投与による国内第Ⅱ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 94 例中、主な副作用は好中球減少症（95.7%）、口内炎（54.3%）、鼻出血（47.9%）、末梢性浮腫（36.2%）、発熱性好中球減少症（34.0%）であった。（承認時）

がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌：

<単独投与での成績>

肝細胞癌患者を対象とした本剤単独投与による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 197 例中（日本人症例 41 例を含む）、主な副作用は末梢性浮腫（29.1%）、高血圧（21.5%）、蛋白尿（18.7%）、頭痛（16.8%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 動脈血栓塞症（2.1%^{注1)}、1.5%^{注2)}）、静脈血栓塞症（2.5%^{注1)}、4.7%^{注2)}）：心筋梗塞（0.5%^{注1)}、0.1%^{注2)}）、脳血管障害（0.9%^{注1)}、0.4%^{注2)}）等の動脈血栓塞症、肺塞症（0.9%^{注1)}、2.1%^{注2)}）等の静脈血栓塞症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。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。また、重度の動脈血栓塞症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
- 2) Infusion reaction（4.2%^{注1)}、4.9%^{注2)}）：アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等の infusion reaction 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、グレード^{注3)} 3又は4の infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
- 3) 消化管穿孔（0.9%^{注1)}、1.3%^{注2)}）：消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔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、消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
- 4) 出血（18.0%^{注1)}、37.9%^{注2)}）：消化管出血（6.2%^{注1)}、7.7%^{注2)}）、肺出血（1.4%^{注1)}、4.1%^{注2)}）等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、重度の出血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、重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
- 5) 好中球減少症（6.5%^{注1)}、58.6%^{注2)}）、白血球減少症（1.8%^{注1)}、25.3%^{注2)}）、発熱性好中球減少症（0.2%^{注1)}、10.2%^{注2)}）：好中球減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症が

- あらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う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。
- 6) うっ血性心不全（0.5%^{注1)}、1.1%^{注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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
 - 7) 創傷治癒障害（0.4%^{注2)}）：創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、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。
 - 8) 瘻孔（0.5%^{注1)}、0.5%^{注2)}）：瘻孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 9) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%^{注2)}）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、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。
 - 10) ネフローゼ症候群（0.2%^{注1)}、0.2%^{注2)}）、蛋白尿（10.9%^{注1)}、12.2%^{注2)}）：ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
 - 11) 間質性肺疾患（0.2%^{注1)}、1.8%^{注2)}）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 12) 肝不全（1.2%^{注1)}、0.1%^{注2)}）、肝障害（23.6%^{注1)}、11.3%^{注2)}）：肝不全、AST、ALT 等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症（2.3%^{注1)}、0.1%^{注2)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同試験（日本人症例 41 例を含む）における発現頻度に基づき記載した。

注2) 胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験（日本人症例 68 例を含む）、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同試験（日本人症例 74 例を含む）及び非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内外臨床試験（日本人症例 94 例を含む）における発現頻度の集計に基づき記載した。

注3) 有害事象共通用語規準（ver. 4.0）

(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、症状に合わせて適切な処置を行うこと。

1) 単独投与時^{注1)}

副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満
血液		血小板減少症	
消化器	腹痛	下痢	腸閉塞
循環器	高血圧		
代謝		低ナトリウム血症、低アルブミン血症	低カリウム血症
皮膚		発疹	皮膚乾燥
その他		頭痛、末梢性浮腫	粘膜の炎症

注) 胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同試験における発現頻度に基づき記載した。

2) 併用投与時^{注2)}

副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満
血液		血小板減少症	
消化器	下痢、腹痛、口内炎、食欲減退		
循環器		高血圧	心電図 QT 延長
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、上気道感染	咽頭炎
代謝		低アルブミン血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症
腎臓			血中クレアチニン増加
感染症			敗血症

皮膚		発疹、皮膚乾燥、 手掌・足底発赤知 覚不全症候群	潮紅、ざ瘡様皮膚 炎
その他	疲労/無力症、 末梢性浮腫	頭痛、発熱、体重 減少、粘膜の炎症、 関節痛、流涙 増加	眼瞼浮腫、顔面浮 腫

注) 胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同試験及び非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内外臨床試験における発現頻度の集計に基づき記載した。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF 及び VEGFR 阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており¹⁾、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。〕

(2) 授乳中の患者に投与する場合は、授乳を中止させること。〔ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤は乳児に影響を及ぼす可能性がある。〕

6. 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。〕

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
- 2) 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。
- 3) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。
- 4) 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。
- 5) 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。
- 6) 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存 (2~8°C) では 24 時間以内、室温保存 (30°C 以下) では 12 時間以内に投与を開始すること。

(2) 投与时

- 1) 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
- 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〕
- 3) 本剤の投与速度は 25 mg/分を超えないこと。
- 4) 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター (0.2 又は 0.22 ミクロン) を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

8. その他の注意

- (1) 若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与 (5~50 mg/kg、週 1 回投与) により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である²⁾。
- (2) 免疫原性: 国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は 0.5% (14/2890 例) であった。有害事象発現との関係は不明である。

【薬物動態】 ※※

1. 血中濃度

(1) 単回投与时

日本人胃癌患者 6 例にラムシルマブ 8 mg/kg をおおよそ 60 分かけて点滴静注したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。平均半減期は、約 8 日 (範囲: 6~10 日) であった³⁾。

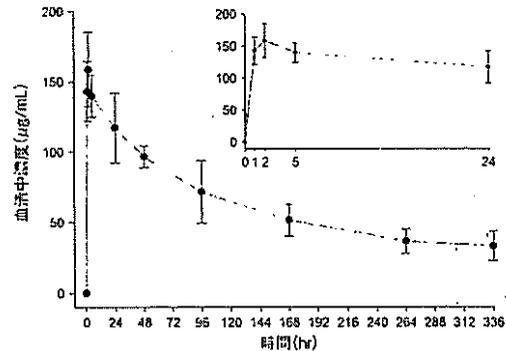


図1) ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の血中濃度 (N=6、平均及び標準偏差)

表1) ラムシルマブ8 mg/kg単回投与後の薬物動態パラメータ (N=6、幾何平均値及び変動係数%)

C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	CL (L/h)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (L)
161 (16)	2.05 (1.07-2.12)	25600 (34)	0.0150 (20)	183 (138-228)	3.29 (27)

注1) 中央値及び範囲

注2) N=3

注3) 幾何平均値及び範囲

(2) 反復投与时

日本人胃癌患者 6 例にパクリタキセル併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回おおよそ 60 分かけて点滴静注で反復投与したとき、1 回目及び 3 回目投与後の血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。3 回目投与後の AUC は単回投与後の 1.52~1.53 倍であった⁴⁾。

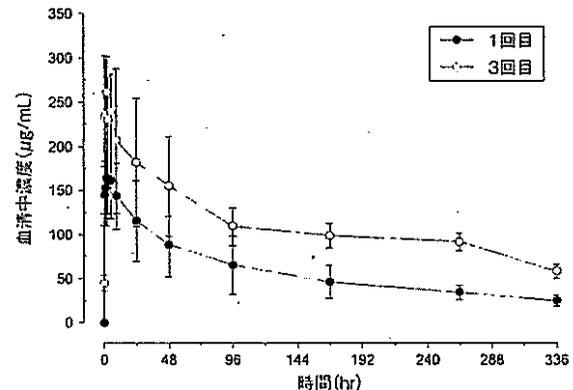


図2) ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後(パクリタキセル併用)の血中濃度(単回投与:N=6、反復投与:N=4(264及び336時間後のみ) N=2、平均及び標準偏差)

表2) ラムシルマブ8 mg/kg単回及び反復投与後(パクリタキセル併用)の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)

	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	CL (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
1 回目 (N=6)	171 (26)	4.00 (1.02-9.05)	18300 (35)	0.0166 ^{注2)}	181 (138-225) ^{注3)}
3 回目 (N=4)	282 (15)	1.82 (1.03-2.15)	41300、 42600 ^{注4)}	0.0133、 0.0138 ^{注4)}	218 ^{注2)}

注1) 中央値及び範囲

注2) 各被験者の値、N=1

注3) N=4、幾何平均値及び範囲

注4) 各被験者の値、N=2

注5) 投与間隔

プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃癌又は胃食道接合部癌患者に、パクリタキセル併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、3 回目及び 6 回目投与後の血中濃度推移及び薬物動態パラメータは、それぞれ、45.0 µg/mL (範囲: 12.4~177.0 µg/mL) 及び 62.8 µg/mL (範囲: 14.5~164.5 µg/mL)、1 回目、4 回目、7 回目投与後 1 時間の血中濃度の幾何平均値は、それぞれ、146 µg/mL (範囲: 66.0~274.0 µg/mL)、193 µg/mL (範囲: 58.0~492.0 µg/mL) 及び 216 µg/mL (範囲: 84.0~382.0 µg/mL) であった。ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に、ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。 (日本人及び外国人における成績)^{5),6)}

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後増悪した転移性結腸・直腸癌患者に、フル

オロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法 (FOLFIRI) 併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、2 回目及び 4 回目投与後の血清中トランプ濃度の幾何平均値は、それぞれ、46.3 µg/mL (範囲: 7.65~118.75 µg/mL) 及び 65.1 µg/mL (範囲: 14.50~204.50 µg/mL) であった。(日本人及び外国人における成績)²⁾

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌の日本人患者を対象とした国内第 II 相無作為化比較試験において、ドセタキセル併用下でラムシルマブ 10 mg/kg を 3 週間に 1 回反復投与したとき、2 回目及び 4 回目投与後の血清中トランプ濃度の幾何平均値は、それぞれ 30.1 µg/mL (範囲: 7.35~60.0 µg/mL) 及び 39.9 µg/mL (範囲: 16.0~121 µg/mL) であった³⁾。

(3) 相互作用 (外国人における成績)

ラムシルマブとパクリタキセルとの相互作用試験の結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった²⁾。
ラムシルマブとイリノテカンとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるイリノテカン及び活性代謝物 SN-38 の薬物動態への影響は認められなかった¹⁾。
ラムシルマブとドセタキセルとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるドセタキセルの薬物動態への影響は認められなかった¹⁾。

【臨床成績】 ※※

◇ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

1. 外国第 III 相無作為化比較試験 (REGARD 試験)¹²⁾

プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃癌又は胃食道接合部癌患者 355 例を対象に、best supportive care (BSC) との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験を実施した。本剤 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間に 1 回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

表 1) 外国臨床試験 (REGARD 試験) における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	238	117
イベント発現例数	179	99
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	5.2 (4.4-5.7)	3.8 (2.8-4.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.776 (0.603-0.998) P=0.0473	

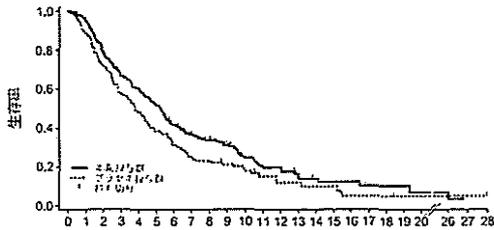


図 1) 全生存期間のKaplan-Meier曲線 (REGARD試験)

2. 第 III 相無作為化比較試験 (国際共同試験: RAINBOW 試験)¹³⁾

プラチナ製剤とフッ化ピリミジン系薬剤の併用療法が無効の進行胃癌又は胃食道接合部癌患者 665 例 (日本人症例 140 例を含む) を対象に、本剤+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験を実施した。本剤 8 mg/kg 又はプラセボ (2 週間に 1 回) とパクリタキセル 80 mg/m² (週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目を休薬) とを 4 週間を 1 サイクルとして、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した (投与の際は、本剤の投与後にパクリタキセルを投与)。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

表 2) 国際共同試験 (RAINBOW 試験) における成績

	本剤+パクリタキセル 投与群	プラセボ+パクリタキセル 投与群
症例数	330	335
イベント発現例数	256	260
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	9.6 (8.5-10.8)	7.4 (6.3-8.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.807 (0.678-0.962) P=0.0169	

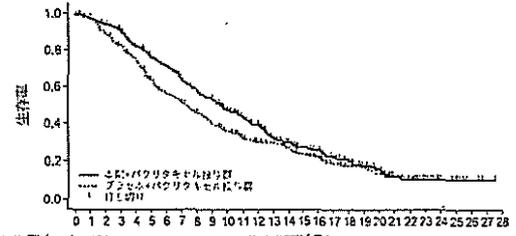


図 2) 全生存期間のKaplan-Meier曲線 (RAINBOW試験)

◇ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

1. 第 III 相無作為化比較試験 (国際共同試験: RAISE 試験)¹⁹⁾

ペバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後増悪した転移性結腸・直腸癌患者 1072 例 (日本人症例 136 例を含む) を対象に、本剤+フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物 (180 mg/m² を 2 週間間隔で投与²⁾) を含む化学療法 (FOLFIRI) とプラセボ+FOLFIRI とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験を実施した。本剤 8 mg/kg 又はプラセボと FOLFIRI を 2 週間に 1 回投与し、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した (投与の際は、本剤の投与後に FOLFIRI を投与)。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

注) イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌 (手術不能又は再発) における国内承認用法・用量 B 法: イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150 mg/m² を 2 週間間隔で 2~3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

表 3) 国際共同試験 (RAISE 試験) における成績

	全体集団	
	本剤+FOLFIRI 投与群	プラセボ+FOLFIRI 投与群
症例数	536	536
イベント発現例数 (発現割合、%)	372 (69.4)	397 (74.1)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	13.3 (12.4-14.5)	11.7 (10.8-12.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.844 (0.730-0.976) P=0.0219	
日本人部分集団		
症例数	74	62
イベント発現例数 (発現割合、%)	46 (62.2)	39 (62.9)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	16.4 (13.4-20.9)	19.4 (14.2-25.3)
ハザード比 (95%信頼区間)	1.193 (0.762-1.868)	

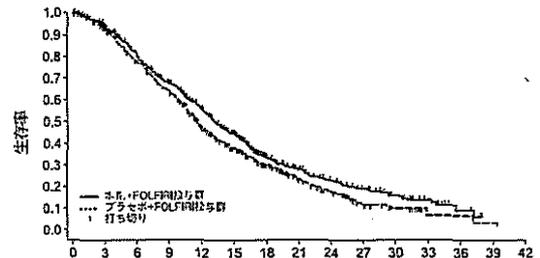
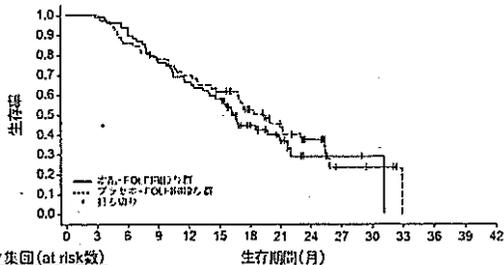


図 3) 全生存期間のKaplan-Meier曲線 (RAISE試験、全体集団)



リスク集団 (at risk数)

生存期間(月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
本剤+ FOLFIRI投与群	74	73	69	56	48	42	23	12	5	2	1	0	0	0	0
プラセボ+ FOLFIRI投与群	62	62	53	48	43	37	25	17	10	4	3	0	0	0	0

図4) 全生存期間のKaplan-Meier曲線 (RAISE試験、日本人部分集団)

◇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌¹⁶⁾

1. 国内第Ⅱ相無作為化比較試験 (JVCG 試験)¹²⁾

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相試験を実施した。本剤 10 mg/kg 又はプラセボとドセタキセル 60 mg/m² (3週間に1回) を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した (投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与)。有効性の解析対象とされた 157 例 (本剤+ドセタキセル投与群 76 例、プラセボ+ドセタキセル投与群 81 例) における、主要評価項目である無増悪生存期間は、本剤+ドセタキセル投与群で 5.22 か月 (95%信頼区間 3.52~6.97)、プラセボ+ドセタキセル投与群で 4.21 か月 (95%信頼区間 2.83~5.62)、ハザード比 0.83 (95%信頼区間 0.59~1.16) であった。

2. 外国第Ⅲ相無作為化比較試験 (REVEL 試験)¹³⁾

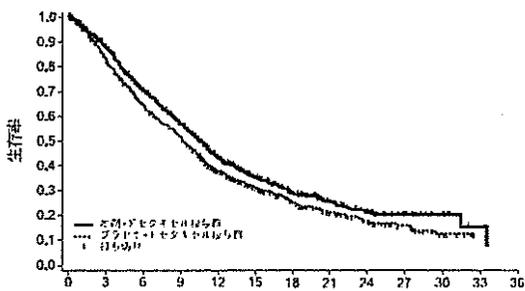
プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者 1253 例を対象に、本剤+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤 10 mg/kg 又はプラセボとドセタキセル 75 mg/m² (3週間に1回) を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した (投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与)。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

注 1) JVCG 試験及び REVEL 試験において、肺出血のリスク因子を有する患者 (胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者等) は組入れ対象から除外した。

注 2) ドセタキセルの非小細胞肺癌における国内承認用法・用量: 通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 60 mg/m² (体表面積) を 1 時間以上かけて 3~4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は 75 mg/m² とする。

表 4) 外国臨床試験 (REVEL 試験) における成績

	本剤+ドセタキセル 投与群	プラセボ+ドセタキセル 投与群
症例数	628	625
イベント発現例数	428	456
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	10.5 (9.5-11.2)	9.1 (8.4-10.0)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.857 (0.751-0.979) P=0.024	



リスク集団 (at risk数)

生存期間(月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤+ ドセタキセル投与群	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
プラセボ+ ドセタキセル投与群	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

図 5) 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (REVEL 試験)

◇がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌

第Ⅲ相無作為化比較試験 (国際共同試験: REACH-2 試験)¹⁷⁾

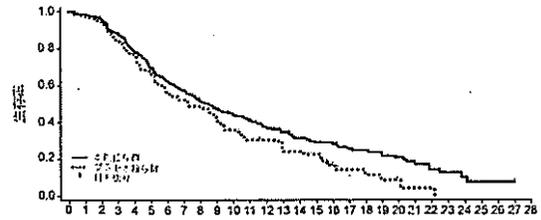
ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者のうち、ベースライン時の血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者¹⁸⁾ 292 例 (日本人症例 59 例を含む) を対象に、best supportive care (BSC) との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤 8 mg/kg 又はプラ

セボを 2 週間に 1 回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

注) 局所療法との適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が組み入れられた。

表 5) 国際共同臨床試験 (REACH-2 試験) における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	197	95
イベント発現例数	147	74
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	8.51 (7.00-10.58)	7.29 (5.42-9.07)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.710 (0.531-0.949) P=0.0199	



リスク集団 (at risk数)

生存期間(月)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
本剤+ BSC併用群	107	172	121	87	56	37	26	14	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
プラセボ+ BSC併用群	95	78	60	38	19	12	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

図 6) 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (REACH-2 試験)

【薬効薬理】^{※※}

1. 作用機序

ラムシルマブはヒト VEGFR-2 に対する抗体であり、VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 の活性化を阻害する¹⁹⁾。ラムシルマブは、VEGFR-2 の活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられる²⁰⁾。

2. 抗腫瘍効果²⁰⁻²²⁾

胃癌患者由来の癌組織片、ヒト胃癌由来 MKN-45 細胞株、結腸・直腸癌由来 HT-29、HCT-8、HCT-116 及び Colo205 細胞株、非小細胞肺癌由来 HCC827、NCL-H441、NCL-H460、NCL-H292、NCL-H2122 及び NCL-H1975 細胞株並びに肝細胞癌由来 HuH7 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101 (マウス VEGFR-2 に対する抗体) は腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ラムシルマブ (遺伝子組換え) (JAN)
Ramucicarmab (Genetical Recombination)

本質: ラムシルマブは、ヒト血管内皮増殖因子受容体 2 の細胞外領域に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ラムシルマブは、マウスミエローマ細胞 (NS0) により産生される。ラムシルマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 147,000) である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

注射剤 100 mg: 1 バイアル (10 mL)
注射剤 500 mg: 1 バイアル (50 mL)

【主要文献及び文献請求先】^{※※}

- 社内資料: ラムシルマブの生殖発生毒性に関する科学的評価
- 社内資料: ラムシルマブの反復投与毒性試験
- Yamaguchi, K. et al.: *Gastric Cancer*, 21(6), 1041 (2018)
- Ueda, S. et al.: *The Oncologist*, 20(5), 493 (2015)
- 社内資料: 胃癌患者におけるラムシルマブ反復投与(パクリタキセル併用)後の薬物動態(第Ⅲ相)
- 社内資料: 肝細胞癌患者におけるラムシルマブ反復投与後の薬物動態(第Ⅲ相)
- 社内資料: 結腸・直腸癌患者におけるラムシルマブ反復投与(FOLFIRI併用)後の薬物動態(第Ⅲ相)
- 社内資料: 日本人非小細胞肺癌患者におけるラムシルマブ反復投与(ドセタキセル併用)後の薬物動態(第Ⅱ相)
- Chow, L. Q. M. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 78(2), 433 (2016)
- Wang, D. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 78(4), 727 (2016)
- Stein, M. N. et al.: *Clin. Pharmacol. Biopharm.*, 5(4), 161 (2016)
- Fuchs, C. S. et al.: *The Lancet*, 383(9911), 31(2014)
- Wilke, H. et al.: *The Lancet Oncol.*, 15(11), 1224 (2014)
- Tabernero, J. et al.: *The Lancet Oncol.*, 16(5), 499 (2015)

- 15) Yoh, K. et al.: Lung Cancer, 99, 186 (2016)
- 16) Garon, E. B. et al.: The Lancet, 384(9944), 665(2014)
- 17) Zhu, A. X. et al.: The Lancet Oncol., 20(2), 282 (2019)
- 18) 社内資料：VEGF リガンドの VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの作用
- 19) 社内資料：ラムシルマブの細胞機能に対する作用
- 20) 社内資料：ヒト胃癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果
- 21) 社内資料：ヒト結腸・直腸癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果
- 22) 社内資料：ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果
- 23) 社内資料：ヒト肝細胞癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果

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。

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。携帯電話、PHSからもご利用いただけます

※2 祝祭日及び当社休日とはなりません

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

創薬、処方箋医薬品：
注意—医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤/
ポリアドニンS'ニコリン酸リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤

リムパーザ錠 100mg
リムパーザ錠 150mg

	錠100mg	錠150mg
承認番号	23000AMX00022	23000AMX00023
薬価収載	2018年4月	
販売開始	2018年4月	
効能追加	2019年X月	
国際誕生	2014年12月	

貯 法：室温保存。防湿のためPTP包装の
まま保存すること。
使用期限：外箱等に表示

オラパリブ錠

Lynparza, Tablets 100mg・150mg

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
成分・含量 (1錠中)	オラパリブ100mg	オラパリブ150mg
添加物	コポリビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	コポリビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

2. 性状

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
剤形	黄色～暗黄色のフィルムコーティング錠	緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠
外形：表面		
外形：裏面		
外形：側面		
長径	約14.7mm	約14.7mm
短径	約7.6mm	約7.6mm
厚さ	約4.7mm	約6.8mm
重量	約0.41g	約0.62g
識別コード	OPI00	OPI50

【効能・効果】

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法の場合
 - 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
 - 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間 (PFI) 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。
- BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法の場合
 - 国際産婦人科連合 (FIGO) 進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。

- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、BRCA遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者における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。
- がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌の場合
 - 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
 - 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及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
 - 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異 (病的変異又は病的変異疑い) を有することが確認された患者に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人にはオラパリブとして300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 100mg錠と150mg錠の生物学的同等性は示されていないため、300mgを投与する際には100mg錠を使用しないこと。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値がGrade3又は4の場合	ヘモグロビン値 $\geq 9g/dl$ に回復するまで最大4週間休薬する。	・1回目の再開の場合、減量せずに投与する。 ・2回目の再開の場合、250mg1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。
好中球減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。
血小板減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで最大4週間休薬する。	減量せずに投与する。
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

- 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法の場合、本剤の投与開始後2年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。

【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)
 - 重度の肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) 患者における使用経験はない。] (「薬物動態」の項参照)
 - 腎機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全 (クレアチニンクリア

ランス(CrCL):30mL/min以下)患者における使用経験はない。]
 (「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意

貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。(「薬物動態」の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール インジナビル リトナビル ボリコナゾール等 中程度のCYP3A阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ペラヒミル等	副作用の発現率及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤等のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 含有食品等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤等のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝活性が誘導されるため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

*BRC4*遺伝子変異陽性で白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された195例(日本人8例を含む)中180例(92.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心130例(66.7%)、貧血76例(39.0%)、疲労58例(29.7%)、嘔吐50例(25.6%)、無力症47例(24.1%)、味覚異常45例(23.1%)等であった。(承認時)

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした海外第II相試験において、本剤が投与された136例中122例(89.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心87例(64.0%)、疲労59例(43.4%)、嘔吐29例(21.3%)等であった。(承認時)

*BRC4*遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている*BRC4*遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された260例(日本人11例を含む)中245例(94.2%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心183例(70.4%)、貧血94例(36.2%)、疲労86例(33.1%)、嘔吐79例(30.4%)、味覚異常64例(24.6%)等であった。(承認時)

がん化学療法歴のある*BRC4*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

がん化学療法歴のある*BRC4*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された205例(日本人15例を含む)中177例(86.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心103例(50.2%)、貧血66例(32.2%)、疲労46例(22.4%)等であった。(承認時)

副作用の発現率については、国際共同第III相試験(SOLO2試験、SOLO1試験、OlympiAD試験)及び海外第II相試験(D0810C00019試験)の併合解析に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制: 貧血(32.4%)、好中球減少(16.8%)、白血球減少(13.8%)、血小板減少(9.5%)、リンパ球減少(4.0%)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 間質性肺疾患: 間質性肺疾患(0.8%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1%~10%未満	1%未満
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
消化器	悪心(63.3%)、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常	消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛	
全身	疲労・無力症		
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[妊婦における使用経験はない。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量を下回る用量で胚・胎児死亡及び催奇形性(眼球異常、椎骨及び肋骨の欠損等)が報告されている。]
- (2) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[本剤の遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。][「その他の注意」の項参照]
- (3) 授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤の乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

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。]

9. その他の注意

- (1) 国内外の臨床試験等において、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
- (2) 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 日本人固形癌患者における血漿中濃度²⁾

1) 単回投与

固形癌患者(7例)に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

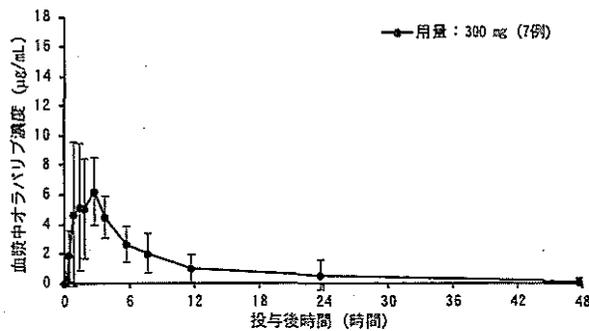


図 日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表 日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差)

例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)*	AUC (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
7例	8.14±2.91	1.98 (1.00~3.00)	54.4±37.5	9.43±2.86

※中央値(範囲)

2) 反復投与

固形癌患者(9例)に本剤200mg²⁾及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、300mg投与時におけるAUC_(0-12時間)の累積係数は約1.8であった。

注)本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

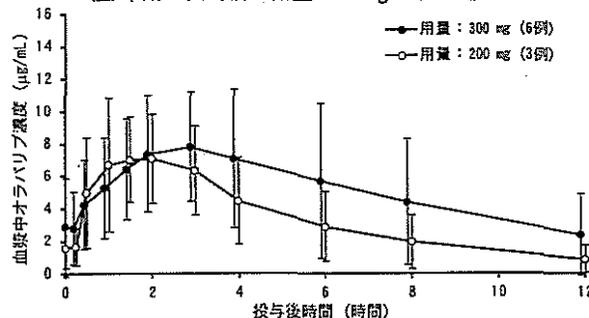


図 日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目における血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表 日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差)

用量	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)*	AUC _(0-12時間) (μg·h/mL)
200mg	3例	8.16±3.34	1.50 (1.00~3.00)	41.1±20.9
300mg	6例	8.86±3.14	3.00 (1.50~3.93)	61.9±40.5

※中央値(範囲)

(2) 食事の影響(外国人における成績)³⁾

固形癌患者(56例)に本剤300mgを食後投与したとき、空腹投与と比較して、オラパリブのC_{max}は21%(90%信頼区間:14%~28%)低下し、AUCは8%(90%信頼区間:1%~16%)増加した。

2. 分布(in vitro試験成績)

オラパリブの血漿蛋白結合率はヒトでのC_{max}付近(10μg/mL)で82%であった。オラパリブの主要な結合蛋白は血清アルブミンであり(結合率:56%)、α₁-酸性糖蛋白質との結合率は10μg/mLで29%であった⁴⁾。

3. 代謝

In vitro試験から、オラパリブの主代謝酵素はCYP3A4/5であることが示された⁵⁾。

固形癌患者に¹⁴C標識オラパリブ100mgをカプセル剤²⁾で単回経口投与したとき、投与12時間後までの血漿中において主成分はオラパリブであった(血漿中放射能の70%)。血漿中の主代謝物はM12(ピペラジン開環体の3位水酸化体)、M15(フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体)及びM18(ピペラジン環の3位水酸化体)であった(血漿中放射能の9~14%)。投与48時間後までの尿及び糞便中において主代謝物はM15であった(尿及び糞便中放射能のそれぞれ15~6%)⁶⁾。

注)カプセル剤は本邦未承認である。

4. 排泄(外国人における成績)⁹⁾

固形癌患者に¹⁴C標識オラパリブ100mgをカプセル剤²⁾で単回経口投与したとき、投与後7日間で投与放射能量の44%が尿中に、42%が糞便中に主に代謝物として排泄された。未変化体の尿中排泄率は15%であった。

注)カプセル剤は本邦未承認である。

5. 特殊集団における薬物動態(外国人における成績)

(1) 肝機能障害のある患者における薬物動態⁷⁾

肝機能の正常な固形癌患者並びに軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度肝機能障害者(9例)では肝機能正常者(13例)に比べオラパリブのC_{max}は13%(90%信頼区間:-18%~56%)、AUCは15%(-28%~83%)高値を示した。中等度肝機能障害者(8例)では肝機能正常者(13例)に比べオラパリブのC_{max}は13%(90%信頼区間:-22%~37%)低値を示したが、AUCは8%(-34%~74%)高値を示した。軽度及び中等度の肝機能障害により臨床的問題となる影響は認められなかった。

(2) 腎機能障害のある患者における薬物動態⁸⁾

腎機能の正常な固形癌患者並びに軽度(CrCL:51~80mL/min)又は中等度(CrCL:31~50mL/min)の腎機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度腎機能障害者(13例)では腎機能正常者(12例)に比べオラパリブのC_{max}は15%(90%信頼区間:4%~27%)、AUCは24%(6%~47%)高値を示した。中等度腎機能障害者(13例)では、腎機能正常者(12例)に比べオラパリブのC_{max}は26%(90%信頼区間:6%~48%)、AUCは44%(90%信頼区間:10%~89%)高値を示した。

6. 薬物相互作用

(1) CYP3A阻害剤との相互作用(外国人における成績)

固形癌患者(57例)に強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回7日間投与し、投与5日目に本剤100mg²⁾を併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は1.4倍(90%信頼区間:1.3~1.5倍)に増加し、AUCは2.7倍(90%信頼区間:2.4~3.0倍)に増加した⁹⁾。また、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤100mgと弱いCYP3A阻害剤であるフルボキサミンとの併用ではオラパリブのC_{max}及びAUC_(0-t)に影響はないと推定されたものの、中程度のCYP3A阻害剤であるフルコナゾールとの併用ではオラパリブのC_{max}及びAUC_(0-t)はそれぞれ平均1.14倍及び2.21倍増加すると推定された¹⁰⁾。

注)本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

(2) CYP3A誘導剤との相互作用(外国人における成績)⁹⁾

固形癌患者(22例)に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回13日間投与し、投与10日目に本剤300mgを併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は71%(90%信頼区間:67%~76%)、AUCは87%(90%信頼区間:84%~89%)低下した。

(3) CYP3A及びCYP2B6の基質との相互作用(in vitro試験成績)

オラパリブはCYP3Aに対し阻害作用を示し¹⁰⁾、CYP2B6に対し誘導作用を示した¹¹⁾。

(4) UGT1A1の基質との相互作用(in vitro試験成績)

オラパリブはUDPグルクロン酸転移酵素(UGT)1A1に対し阻害作用を示した¹²⁾。

(5) 内分泌療法剤の相互作用(外国人における成績)¹³⁾

固形癌患者(76例)を対象に、本剤300mgとタモキシフェン(20mg1日1回)、アナストロゾール(1mg1日1回)又はレトロゾール(2.5mg1日1回)との併用投与を行ったところ(例数はそれぞれ29例、22例及び25例)、臨床的問題となる相互作用は認められなかった。

(6) トランスポーターの関与及び阻害(in vitro試験成績)

オラパリブはP-糖蛋白質(P-gp)の基質であった¹⁴⁾。また、オラパリブはP-gp、OATP1B1、OCT1及びMATE1を阻害した¹⁵⁾。

【臨床成績】

1. 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

国際共同第III相試験(SOLO2試験)¹⁶⁾
BRCA遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性¹⁷⁾かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発高悪性度漿液

性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)又は再発高悪性度類内膜卵巣癌患者295例(本剤群196例、プラセボ群99例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.30、95%信頼区間0.22~0.41、 $p<0.0001$)。無増悪生存期間の中央値は本剤群で19.1カ月、プラセボ群で5.5カ月であった。(2016年9月19日データカットオフ)

注1) PFI(platinum free interval)が6カ月以上であること。

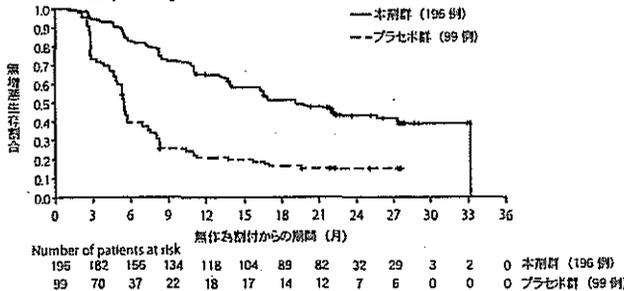


図 SOLO2試験:無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

海外第II相試験(D0810C00019試験)¹⁷⁾

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性^{注1)}かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発漿液性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者265例(本剤群136例、プラセボ群129例)を対象として、本剤(カプセル剤)400mg^{注2)}1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第II相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、プラセボに対する本剤の優越性の評価で事前に設定した有効性判断基準を満たした(ハザード比0.35、95%信頼区間0.25~0.49、 $p<0.00001$)。無増悪生存期間の中央値は本剤群で8.4カ月、プラセボ群で4.8カ月であった。(2010年6月30日データカットオフ)

注1) PFI(platinum free interval)が6カ月以上であること。

注2) 本剤の承認用法・用量は錠剤300mgの1日2回投与である。

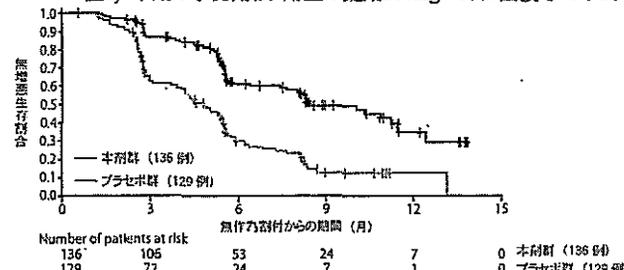


図 D0810C00019試験:無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

2. BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

国際共同第III相試験(SOLO1試験)¹⁸⁾

BRCA遺伝子変異陽性^{注1)}で、新たに進行卵巣癌(FIGO進行期分類III期又はIV期)であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法^{注2)}で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている高悪性度漿液性又は高悪性度類内膜卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者391例(本剤群260例、プラセボ群131例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与^{注3)}の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.30、95%信頼区間0.23~0.41、 $p<0.0001$)。無増悪生存期間の中央値は本剤群では未到達、プラセボ群で13.8カ月であった。(2018年5月17日データカットオフ)

注1) Myriad Integrated BRCAAnalysis(分類カテゴリー:①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリエーション」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」)等による検査で、BRCA1又はBRCA2の機能喪失を生じる変異(上記の分類カテゴリーでは①又は②に該当する変異)を有している患者が組

入れ可能とされた。当該検査法との同等性が確認されたBRCAAnalysis診断システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

注2) 初回化学療法との併用又は初回化学療法後の維持療法としてパシメズマブ(遺伝子組換え)の投与を受けた患者は除外した。

注3) 最長2年間又は原疾患の病勢進行が認められるまで投与した。投与開始2年後の時点で完全奏効(画像診断で病変なし)が維持されている場合は投与を中止し、投与開始2年後の時点で病変が確認され、治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。

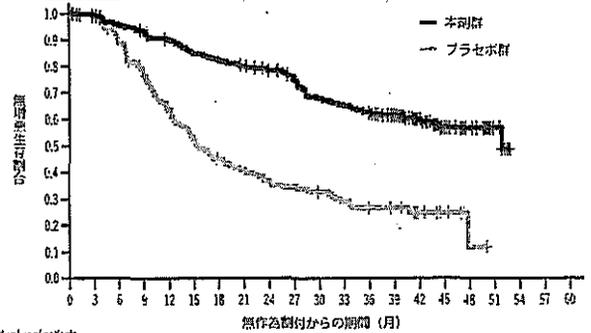


図 SOLO1試験:無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

3. がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

国際共同第III相試験(OlympiAD試験)¹⁹⁾

生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)陽性^{注1)}かつHER2陰性であり、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤(禁忌でない場合)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者302例(本剤群205例、化学療法群97例)を対象として、本剤300mg1日2回投与の有効性及び安全性を、医師が選択した化学療法(カベシタピン、エリブリン、又はドノルルピンのいずれかを選択)と比較する非盲検無作為化多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である盲検下での独立中央評価に基づく無増悪生存期間において、本剤は医師が選択した化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.58、95%信頼区間0.43~0.80、 $p=0.0009$ (両側))。無増悪生存期間の中央値は本剤群で7.0カ月、化学療法群で4.2カ月であった。

注) 生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異の有無を確認し、変異が認められた場合にはデータベースに登録された情報を基に5つのバリエーション分類カテゴリー(①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリエーション」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」)のいずれかに分類され、①又は②に該当する遺伝子変異を有している患者が組入れ可能とされた。生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異状況の確認にはMyriad Integrated BRCAAnalysis、Myriad BRCAAnalysis CDx、BGI Clinical LaboratoryによるBRCA遺伝子変異検査のいずれかが使用された。当該検査法との同等性が確認されたBRCAAnalysis診断システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

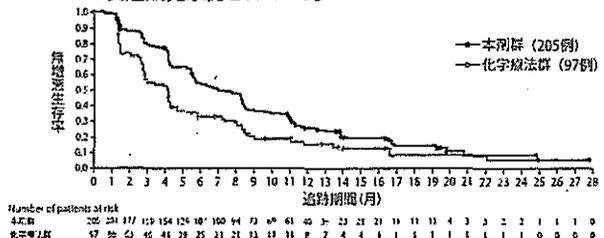


図 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(OlympiAD試験:最大解析対象集団、盲検下独立中央評価)

【薬効薬理】

1. PARP阻害活性

オラパリブは、ヒトPARP-1及びPARP-2に対して阻害作用を示した(各

IC₅₀値:5及び1nmol/L²⁰⁾。

2. 腫瘍増殖抑制作用

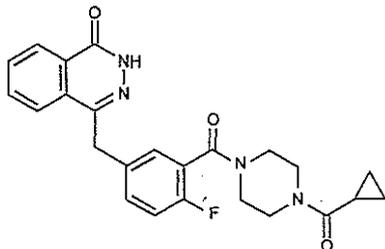
オラパリブは、ヒト卵巣癌由来細胞株(59M, OVCAR-3, IGROV-1等)及びヒト乳癌由来細胞株(MDA-MB-436, HCC1395, SUM1315MO2等)の増殖を抑制し²¹⁾、ヒト乳癌患者由来HBCx-10腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:オラパリブ (Olaparib) (JAN)

化学名:4-[[3-[[4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl]-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2H)-one

構造式:



分子式: C₂₄H₂₃FN₄O₃

分子量: 434.46

性状:本品は白色～微黄色の粉末である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

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ずること。

【包装】

リムバーザ錠100mg: [PTP] 56錠 (8錠×7)

リムバーザ錠150mg: [PTP] 56錠 (8錠×7)

【主要文献】

- 社内資料(遺伝毒性試験, 2017)
- 社内資料(日本人固形癌患者における薬物動態, 2014)
- Ruth Plummer R., et al. Cancer Chemother Pharmacol., 76, 4, 723, 2015
- 社内資料(血漿蛋白結合[in vitro試験], 2017)
- 社内資料(代謝に関与する代謝酵素[in vitro試験], 2010)
- 社内資料(ヒトに¹⁴C-オラパリブを投与したマスバランス試験, 2009)
- 社内資料(肝機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2016)
- 社内資料(腎機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2015)
- Dirix L., et al., Clin Ther., 38, 10, 2286, 2016
- 社内資料(CYPに対する阻害作用[in vitro試験], 2014)
- 社内資料(CYPに対する誘導作用[in vitro試験], 2015)
- 社内資料(UGT1A1に対する阻害作用[in vitro試験], 2014)
- 社内資料(内分泌療法剤の相互作用, 2015)
- 社内資料(P-糖蛋白質の関与, 2007)
- 社内資料(トランスポーターに対する阻害作用, 2014)
- 社内資料(BRCA変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2017)
- 社内資料(白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第II相試験, 2013及び2014)
- 社内資料(BRCA変異を有する進行卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2018)
- 社内資料(生殖細胞系列BRCA変異を有するHER2陰性転移性乳癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2017)
- Mencar, K.A., et al.: J. Med. Chem., 51, 6581, 2008
- 社内資料(各種腫瘍細胞株の増殖に対するオラパリブの作用[in vitro試験], 2013)
- 社内資料(HBCx-10腫瘍移植モデルにおけるオラパリブのPK, PD及び有効性の評価[in vivo試験], 2016)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルレインフォースメンセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

Ⓢ: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2018

AstraZeneca 

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

プロモーション提携
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12