

薬事・食品衛生審議会
医薬品第2部会
議事第2次第

1. 開 会

2. 審議事項

議題1 医薬品テセントリク点滴静注1200 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

議題2 医薬品チラブル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 医薬品ロンサーフ配合錠T15及び同配合錠T20の製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品アレジオンLX点眼液0.1 %の製造販売承認について

議題3 医薬品マヴィレット配合錠の製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医薬品ダラザレックス点滴静注100 mg及び同点滴静注400 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題5 医薬品ベルケイド注射用3 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題6 医療用医薬品の再審査結果について
(カルセド注射用20 mg及び同注射用50mg)
(ゾメタ点滴静注4 mg/5 mL及び同点滴静注4 mg/100 mL)
(ラピアクタ点滴静注液バッグ300 mg及び同点滴静注液バイアル150 mg)
(アレグラドライシロップ5 %)
(タリムス点眼液0.1 %)
(アラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用)
(ジクアス点眼液3 %)

4. その他

議題1 最適使用推進ガイドラインについて

5. 閉 会

令和元年8月2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	テセントリク点滴静注1200mg	中外製薬㈱	製販	一変	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	進展型小細胞肺癌を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
1	報告	ロンサーフ配合錠T15 同 配合錠T20	大鵬薬品工業㈱	製販 製販	一変 一変	トリフルリジン /チピラシル 塩酸塩	がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌を効能・効果とする新効能医薬品	-	残余 (令和4年3月23日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	報告	アレジオンLX点眼液0.1%	参天製薬㈱	製販	承認	エビナスチン 塩酸塩	アレルギー性結膜炎を効能・効果とする新用量・剤形追加に係る医薬品	-	残余 (令和9年9月19日まで)	原体:劇薬 製剤:非該当
3	報告	マヴィレット配合錠	アッヴィ(同)	製販	一変	グレカプレビル水和物/ビ プレントスビル	C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	優先審査	残余 (令和7年9月26日まで)	原体:非該当 製剤:非該当
4	報告	グラザレックス点滴静注100mg 同 点滴静注400mg	ヤンセンファーマ㈱	製販 製販	一変 一変	グラツムマブ (遺伝子組換え)	多発性骨髄腫を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	希少疾病用医薬品	残余 (令和9年9月26日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
5	報告	ベルケイド注射用3mg	ヤンセンファーマ㈱	製販	一変	ボルテゾミブ	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	-	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:毒薬 (指定済み)

申請者	販売名	新規／一部変更
中外製薬㈱	テセントリク点滴静注 1200 mg	一部変更
一般名	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>進展型小細胞肺癌</u> （下線部追加）	
用法・用量	化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1200 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1200 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。¹ <u>進展型小細胞肺癌患者の場合</u> <u>カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1200 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</u> （下線部追加）	
申請区分	(4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品	
再審査期間	10年	
審査等経過	・承認申請（平成30年12月7日）	
承認条件	RMP	
その他	・希少疾病用医薬品（平成30年12月6日付薬生薬審発第30第421号）	

概 要

【対象疾患】

- 進展型小細胞肺癌（以下、「SCLC」）患者（白金系抗悪性腫瘍剤とイリノテカン塩酸塩水和物又はエトポシド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、肺癌患者のうち約 20%が SCLC であり、そのうち 60～70%が進展型 SCLC と診断される（J Clin Oncol 2009; 27: 4787-92）。

【開発の経緯】

- アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト programmed cell death-ligand 1（以下、「PD-L1」）に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

【作用機序・特徴】

- PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と programmed cell death-1（PD-1）との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、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）〕

- 進展型 SCLC 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
カンプト/トポテシン	イリノテカン塩酸塩水和物
ペブシド/ラステット	エトポシド

【海外の開発状況】

- 2019 年 5 月時点において、進展型 SCLC に係る効能・効果にて、米国を含む 4 カ国で承認されている。

申請者	販売名		新規／一部変更
大鵬薬品工業 (株)	ロンサーフ配合錠 T15、同配合錠 T20		一部変更
一般名	トリフルリジン/チピラシル塩酸塩		
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (下線部追加)		
用法・用量	通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて次の基準量とし（トリフルリジンとして約 35 mg/m ² /回）、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、5 日間連続経口投与したのち 2 日間休薬する。これを 2 回繰り返したのち 14 日間休薬する。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。		
	体表面積（m ² ）		初回基準量 （トリフルリジン相当量）
	1.07 未満		35 mg/回（70 mg/日）
	1.07 以上～1.23 未満		40 mg/回（80 mg/日）
	1.23 以上～1.38 未満		45 mg/回（90 mg/日）
	1.38 以上～1.53 未満		50 mg/回（100 mg/日）
	1.53 以上～1.69 未満		55 mg/回（110 mg/日）
	1.69 以上～1.84 未満		60 mg/回（120 mg/日）
	1.84 以上～1.99 未満		65 mg/回（130 mg/日）
	1.99 以上～2.15 未満		70 mg/回（140 mg/日）
2.15 以上		75 mg/回（150 mg/日）	
(変更なし)			
申請区分	1- (4) 新効能医薬品		
再審査期間	残余期間（令和 4 年 3 月 23 日まで）		
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 8 月 17 日）		
承認条件	RMP		
生物由来製品	非該当（指定済）		

概要
【対象疾患】 ・2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌。 ・本邦における2013年の胃癌の罹患数は13.2万人である(がんの統計委員会、がんの統計(2017年版))。
【開発の経緯】 ・トリフルリジンは、ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤である。 ・チピラシル塩酸塩は、チミジンホスホリラーゼの阻害剤である。
【作用機序・特徴】 ・トリフルリジンは、主にDNAに取り込まれ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。チピラシル塩酸塩は、トリフルリジンの代謝酵素であるチミジンホスホリラーゼの阻害作用を有し、トリフルリジンの血漿中薬物濃度を維持することにより腫瘍増殖抑制作用を増強さ

せることが期待されている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

同一の効能・効果を有し、治癒切除不能な進行・再発の胃癌の三次治療において用いられる。

・ オプジーボ点滴静注（ニボルマブ（遺伝子組換え））

【海外の開発状況】

・ 2019 年 4 月末時点において、本剤は胃癌に関する効能・効果で米国において承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
参天製薬（株）	アレジオン LX 点眼液 0.1%	新規
一般名	エピナスチン塩酸塩	
効能・効果	アレルギー性結膜炎	
用法・用量	通常、1回1滴、1日2回（朝、夕）点眼する。	
申請区分	1-（6）新用量医薬品、1-（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）	
再審査期間	残余（令和元年9月19日まで）	
審査等経過	・承認申請（平成31年9月21日）	
承認条件	なし	
その他	特になし	

概要
【対象疾患】 ・アレルギー性結膜炎は、眼そう痒感、流涙、充血、異物感等の自覚症状並びに結膜充血、結膜浮腫等の他覚症状を主症状とするⅠ型アレルギーが関与する結膜の炎症性疾患である。 ・アレルギー性結膜炎の治療の第一選択薬は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬又はメディエーター遊離抑制薬を含む抗アレルギー点眼薬とされ（日本眼科学会雑誌 2010; 114: 829-70）、本邦においては、1日4回点眼のヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬が最も広く使用されている。 ・1993～1995 年に実施された日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班による疫学研究から、国内のアレルギー性結膜炎患者は全人口の約 15～20%と推定されている。
【開発の経緯】 ・本剤は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬であるエピナスチン塩酸塩（本薬）を 0.1%含有する水性点眼剤である。 ・本薬 0.05%製剤（アレジオン点眼液 0.05%、以下、「既承認 0.05%製剤」）は、2013 年 9 月にアレルギー性結膜炎の効能・効果で、1日4回点眼する用法・用量にて承認されている。本剤は、患者の利便性及びアドヒアランスの向上を目的として、より少ない点眼回数で既承認 0.05%製剤と同程度の有効性及び安全性を示すことができる製剤を目指して、開発された。 ・今般、国内臨床試験成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。
【作用機序・特徴】 ・本薬は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を有する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

ヒスタミン H₁ 受容体拮抗点眼薬

- ・ザジテン点眼液 0.05%他（ケトチフェンフマル酸塩）、リボスチン点眼液 0.025%（レボカバステイン塩酸塩）、パタノール点眼液 0.1%（オロパタジン塩酸塩）

メディエーター遊離抑制薬

- ・リザベン点眼液他（トラニラスト）、インタール点眼液他（クロモグリク酸ナトリウム）、アレギサー点眼液（ペミロラスト）他

【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。なお、本薬 0.05%を含む点眼剤は、2019 年 5 月現在、アレルギー性結膜炎に対する治療薬として、米国及び欧州を含む 50 以上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
アッヴィ（同）	マヴィレット配合錠	一部変更
一般名	グレカプレビル水和物／ピブレンタスビル	
効能・効果	C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（変更なし）	
用法・用量	○セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合 通常、成人及び12歳以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる。 ○セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合 ○セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合 通常、成人及び12歳以上の小児には1回3錠（グレカプレビルとして300mg及びピブレンタスビルとして120mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は12週間とする。 （下線部追加）	
申請区分	1－（6）新用量医薬品	
再審査期間	残余（令和7年9月26日まで）	
審査等経過	・承認申請（平成30年11月30日）	
承認条件	RMP	
その他	優先審査	

概要
【対象疾患】 - 本邦におけるHCV感染患者は、100～150万人と推定されている（C型肝炎治療ガイドライン第6.2版）。HCVはgenotype 1、2、3、4、5又は6に分類され、本邦におけるHCV感染患者の約70%がgenotype 1、約30%がgenotype 2、約2%がgenotype 3、4、5又は6に感染しているとの報告がある（Epidemiol Infect 2014; 142: 2624-8, Hepatol Res 2003; 25: 409-14等）。また、本邦における小児HCV感染の主な感染経路は母子感染であり、母子感染による小児HCV感染患者数は年間60～341例と推定されている（厚生労働省科学研究費補助金難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業：肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究、2013: 47-9）。 - 本邦において、1986年から2015年の間に小児の肝硬変患者は認められなかったとの報告がある（J Gastroenterol 2018; 53: 419-26）。HCV感染後、HCVを排除できずに慢性肝炎が引き起こされることがあり（N Engl J Med 2001; 345: 41-52）、さらに有効な治療がなされなかった場合、一部の患者では代償性肝硬変や非代償性肝硬変へと進展し、肝細胞癌等のリスクに曝される。

小児の C 型慢性肝炎患者において、線維化の進行は比較的軽度であったとする報告 (J Gastroenterol 2018; 53: 419-26) がある一方、幼少期に HCV に感染した C 型慢性肝炎患者における肝線維化の進展は年齢及び HCV 感染期間に相関するとする報告 (Am J Gastroenterol 2003; 98: 660-3 及び Hepatology 2008; 47: 836-43) もあり、成人と同様、加齢と共に線維化が進行する傾向があるとされている (World J Gastroenterol 2014; 20: 11281-6)。 ・ 現在、本邦において、小児の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する用法・用量が承認されている医薬品はない。
【開発の経緯】 ・ 本剤は、グレカプレビル水和物 (GLE) 及びピブレンタスビル (PIB) を有効成分とする配合剤であり、本邦において、「C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を効能・効果として成人に対する用法・用量が 2017 年 9 月に承認されている。 ・ 今般、申請者は、本剤の臨床試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。
【作用機序・特徴】 ・ GLE 及び PIB は、それぞれ、HCV の複製に関わる NS3/4A プロテアーゼ及び NS5A を阻害することにより、HCV の増殖を抑制する。
【類薬】〔製剤名 (一般名)〕 本邦において、小児の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する用法・用量が承認されている医薬品はない。
【海外の開発状況】 海外において、本剤は成人の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する治療薬として 54 の国又は地域で承認されており、このうち、小児の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する治療薬として欧米を含む 4 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
ヤンセンファーマ（株）	① ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg ② ベルケイド注射用 3 mg	一部変更
一般名	① ダラツムマブ（遺伝子組換え） ② ボルテゾミブ	
効能・効果	① 再発又は難治性の多発性骨髄腫 (取消線部削除) ② 多発性骨髄腫 マントル細胞リンパ腫 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 (変更なし)	
用法・用量	① 通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回 16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。 <u>ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合：</u> <u>1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）</u> <u>レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合（再発又は難治性の場合に限る）：</u> <u>1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）</u> <u>ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合（再発又は難治性の場合に限る）：</u> <u>1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）</u> (下線部追加) ② (以下の記載に変更) 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m ² （体表面積）を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。 A法： 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間（1、4、8、11日目）投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間（1、8日目）投与し、13日間休薬（9～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。 B法（再発又は難治性の場合に限る）： 週2回、2週間（1、4、8、11日目）投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。8サイクルを超えて継	

	続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間（1、8、15、22日目）投与した後、13日間休薬（23～35日目）する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。
申請区分	① 1-（4）新効能医薬品、1-（6）新用量医薬品 ② 1-（6）新用量医薬品
再審査期間	① 残余（令和9年9月26日まで） ② 付与しない
審査等経過	・ 承認申請（平成30年12月14日）
承認条件	①RMP、②なし（予定）
その他	① 希少疾病用医薬品（平成30年2月22日付薬生薬審発第0222第1号） ② 希少疾病用医薬品（平成22年11月10日付薬食審査発第1110第2号）

概 要											
【対象疾患】 - 自家造血幹細胞移植（以下、「ASCT」）の適応とならない未治療の多発性骨髄腫（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）、ASCT の適応とならない未治療の MM の患者数はさらに限定される。											
【開発の経緯】 ① ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「Dara」）は、ヒト CD38 に対する免疫グロブリン（Ig）G1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。 ② ボルテゾミブ（以下、「BTZ」）は、プロテアソーム阻害剤である。											
【作用機序・特徴】 ① MM細胞の細胞膜上に発現するCD38に結合し、MM細胞に対して補体依存性細胞傷害（CDC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。 ② ユビキチン-プロテアソーム系の 26S プロテアソームのキモトリプシン様部位に結合し、26S プロテアソーム活性を選択的に阻害することにより、nuclear factor-kappa B（NF-κB）の活性化の抑制等を介して腫瘍増殖を抑制すると考えられている。											
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 未治療の MM に対する主な治療薬 <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤名</th><th>一般名</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レブラミドカプセル</td><td>レナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）</td></tr> <tr> <td>レナデックス錠</td><td>デキサメタゾン</td></tr> <tr> <td>アルケラン錠</td><td>メルファラン</td></tr> <tr> <td>プレドニン錠</td><td>プレドニゾロン</td></tr> </tbody> </table>		製剤名	一般名	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」）	レナデックス錠	デキサメタゾン	アルケラン錠	メルファラン	プレドニン錠	プレドニゾロン
製剤名	一般名										
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」）										
レナデックス錠	デキサメタゾン										
アルケラン錠	メルファラン										
プレドニン錠	プレドニゾロン										
【海外の開発状況】 ① 未治療の MM に関する効能・効果にて、50 の国又は地域で承認されている。 ② 未治療の MM に対する Dara、メルファラン、BTZ 及びプレドニゾロン又は prednisone（本邦未承認）の併用（以下、「DMPB」）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。											

希少疾病用医薬品の概要

名 称	チラブルチニブ塩酸塩
申 請 者	小野薬品工業株式会社
予定される効能・効果	中枢神経系原発リンパ腫
疾 病 の 概 要	中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）は、初発時に病変が脳脊髄（眼を含む）に局在する悪性リンパ腫である。PCNSL 患者が呈する徴候及び症状は病変部位により異なり、局所神経障害、神経精神症状、頭蓋内圧上昇に関連する症状などがある。
○希少疾病用医薬品の指定条件 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	・ 脳腫瘍全国集計の報告（Jpn J Neurosurg 2015; 24: 699-704）では、本邦における原発性脳腫瘍の患者数は年間約 20,000 人と推定され、うち、PCNSL の割合は約 4.9%と報告されていること（Neurol Med Chir 2017; 57: 9-102）から、PCNSL の年間発症者数は約 980 人と推定される。 ・ 平成 29 年人口動態統計・患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）では、PCNSL に限定した集計は行われていないものの、中枢神経系の悪性新生物の総患者数は 8,000 人と報告されている。 以上より、5 万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	・ 未治療の PCNSL に対する治療は、高用量メトトレキサートの単剤又は他の抗悪性腫瘍剤との併用による化学療法と放射線療法との併用が推奨されているが上記の治療を行った場合であっても、再発率が高いこと（CLINICIAN. 2014; 627: 244-50）、再発又は難治性の PCNSL に対する標準的な治療は確立さ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。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	・ 国内試験において、有効性が確認されている。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

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	カルセド注射用20mg、同注射用50mg	大日本住友製薬株式会社	アムルピシン塩酸塩	非小細胞肺癌、小細胞肺癌	平成14年4月11日	8年	カテゴリー1	—
2	ゾメタ点滴静注4mg/5mL、同点滴静注4mg/100mL	ノバルティスファーマ株式会社	ゾレドロン酸水和物	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変	① 1. 平成16年10月22日 2. 平成18年4月20日（効能追加） ② 平成24年9月24日（剤形追加）	① 1. 8年間 2. 1. の残余期間（平成18年4月20日～平成24年10月21日） ② ① 1. の残余期間（平成24年9月24日～平成24年10月21日）	カテゴリー1	—
3	ラビアクタ点滴静注液バッグ300mg、同点滴静注液バイアル150mg	塩野義製薬株式会社	ペラミビル水和物	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症	1. 平成22年1月13日 2. 平成22年10月27日（小児の用法・用量の追加）	1. 8年 2. 1. の残余期間（平成22年10月27日から平成30年1月12日まで）	カテゴリー1	—
4	アレグラドライシロップ5%	サノフィ株式会社	フェキソフェナジン塩酸塩	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒	平成26年1月17日	4年	カテゴリー1	—
5	タリムス点眼液0.1%	千寿製薬株式会社	タクロリムス水和物	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）	平成20年1月25日	10年	カテゴリー1	—
6	アラミスト点鼻液27.5μg56噴霧用	グラクソ・スミスクライン株式会社	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	アレルギー性鼻炎	1. 平成21年4月22日 2. <u>平成26年3月17日（小児の用法・用量の追加）</u>	1. 8年 2. 4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
7	ジクアス点眼液3%	参天製薬株式会社	ジクアホソルナトリウム	ドライアイ	平成22年4月16日	8年	カテゴリー1	—

2019年●月改訂 (第●版) (第4版 (2017年11月改訂) をもとに作成)

貯 法: 室温保存, 気密容器
使用期限: 外箱に表示

抗悪性腫瘍剤
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)

ロンサーフ[®] 配合錠 T15
ロンサーフ[®] 配合錠 T20
Lonsurf, combination tablet T15・T20
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠

日本標準商品分類番号 87 4299

	ロンサーフ 配合錠 T15	ロンサーフ 配合錠 T20
承認番号	22600AMX00530000	22600AMX005310 00
薬価収載	2014年5月	2014年5月
販売開始	2014年5月	2014年5月
効能追加	2019年●月	
国際誕生	2014年3月	

【 警 告 】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法 (ホリナート・テガフル・ウラシル療法等)、抗真菌剤フルシトシン又は葉酸代謝拮抗剤 (メトトレキサート及びペメトレキセドナトリウム水和物) との併用により、重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがあるので注意すること (「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「相互作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与) の項参照)

【 組 成 ・ 性 状 】

販売名	ロンサーフ配合錠 T15	ロンサーフ配合錠 T20
成分・含量	1錠中 トリフルリジン 15mg チピラシル塩酸塩 7.065mg	1錠中 トリフルリジン 20mg チピラシル塩酸塩 9.42mg
添加物	乳糖水和物, 部分アルファ化デンプン, ヒプロメロース, ステアリン酸, マクロゴール6000, 酸化チタン, ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物, 部分アルファ化デンプン, ヒプロメロース, ステアリン酸, マクロゴール6000, 酸化チタン, ステアリン酸マグネシウム, 三酸化鉄
性 状	白色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。	淡赤色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。
外 形	表面 裏面 側面   	表面 裏面 側面   
大きさ・質量	直径 (mm) 7.1 厚み (mm) 2.7 質量 (mg) 122.7	直径 (mm) 7.6 厚み (mm) 3.2 質量 (mg) 163.6

【 効 能 ・ 効 果 】

治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の一次治療及び二次治療としての有効性及び安全性は確立していない。
2. 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。
3. 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌においては、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について、「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

十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【 用 法 ・ 用 量 】

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合わせて次の基準量とし(トリフルリジンとして約35mg/m²/回)、朝食後及び夕食後の1日2回、5日間連続経口投与したのち2日間休薬する。これを2回繰り返したのち14日間休薬する。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。

体 表 面 積(m ²)	初回基準量 (トリフルリジン相当量)
1.07未満	35mg/回 (70mg/日)
1.07以上～1.23未満	40mg/回 (80mg/日)
1.23以上～1.38未満	45mg/回 (90mg/日)
1.38以上～1.53未満	50mg/回 (100mg/日)
1.53以上～1.69未満	55mg/回 (110mg/日)
1.69以上～1.84未満	60mg/回 (120mg/日)
1.84以上～1.99未満	65mg/回 (130mg/日)
1.99以上～2.15未満	70mg/回 (140mg/日)
2.15以上	75mg/回 (150mg/日)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 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。
2. 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してトリフルリジン(FTD)のC_{max}の上昇が認められることから、空腹時投与を避けること (「薬物動態」の項参照)。
3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、減量又は休薬すること。
(1) 各コース開始時、「投与開始基準」を満たさない場合は本剤を投与しない。また、「休薬基準」に該当する有害事象が発現した場合は本剤を休薬し、「投与再開基準」まで回復を待って投与を再開する。

	投与開始基準 投与再開基準	休薬基準
血色素量	8.0g/dL 以上	7.0g/dL 未満
好中球数	1,500/mm ³ 以上	1,000/mm ³ 未満
血小板数	75,000/mm ³ 以上	50,000/mm ³ 未満
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下	2.0mg/dL を超える
AST(GOT), ALT(GPT)	施設基準値上限の2.5倍(肝転移症例では5倍)以下	施設基準値上限の2.5倍(肝転移症例では5倍)を超える
クレアチニン	1.5mg/dL 以下	1.5mg/dL を超える
末梢神経障害	Grade 2 以下	Grade 3 以上
非血液毒性	Grade 1 以下(脱毛, 味覚異常, 色素沈着, 原疾患に伴う症状は除く)	Grade 3 以上

(Grade は CTCAE v3.0 に基づく。)

(2)前コース(休薬期間を含む)中に、「減量基準」に該当する有害事象が発現した場合には、本剤の投与再開時において、コース単位で1日単位量として10mg/日単位で減量する。ただし、最低投与量は30mg/日までとする。

減量基準	
好中球数	500/mm ³ 未満
血小板数	50,000/mm ³ 未満

4.本剤 50mg/日を投与する場合は、朝食後に20mgを、夕食後に30mgを投与する。

【 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)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
- (2)感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
- (3)腎機能障害のある患者[骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4)中等度及び重度の肝機能障害のある患者[中等度肝機能障害患者で重度の血中ビリルビン増加が発現したとの報告がある。また、重度肝機能障害患者での使用経験はない。]
- (5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2.重要な基本的注意

- (1)本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (2)生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

3.相互作用

In vitro 試験で、トリフルリジン(FTD)はヒト濃縮型ヌクレオシドトランスポーターCNT1の基質、チピラシル塩酸塩(TPI)はヒト有機カチオントランスポーターOCT2の基質であることが示された。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (カベンタピン、テガフル、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、テガフル・ウラシル配合剤、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤) ホリナート・テガフル・ウラシル療法 レボホリナート・フルオロウラシル療法 抗真菌剤フルシトシン 薬酸代謝拮抗剤 (メトトレキサート、ペメトレキセドナトリウム水和物) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	チミジル酸合成酵素阻害作用を有するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の併用により、トリフルリジン(FTD)のDNA取り込みが増加する可能性がある。 本剤中のチピラシル塩酸塩(TPI)がチミジンホスホリラーゼ(TPase)を阻害することにより、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
	骨髄抑制、消化管障害等が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	骨髄抑制、消化管障害等が相互に増強される。

4.副作用

結腸・直腸癌の国際共同第Ⅲ相試験(日本人178例を含む)における副作用発現率は85.7%(457/533例)であった。主な副作用は、好中球減少53.8%(287例)、悪心39.6%(211例)、ヘモグロビン減少32.1%(171例)、白血球減少31.0%(165例)、疲労28.1%(150例)、食欲減退26.5%(141例)、下痢23.6%(126例)、嘔吐20.1%(107例)、血小板減少19.9%(106例)であった。

胃癌の国際共同第Ⅲ相試験(日本人46例を含む)における副作用発現率は80.9%(271/335例)であった。主な副作用は、好中球減少51.3%(172例)、ヘモグロビン減少31.3%(105例)、悪心25.4%(85例)、白血球減少21.8%(73例)、疲労21.5%(72例)、食欲減退18.2%(61例)、下痢16.1%(54例)、血小板減少15.2%(51例)であった。

(1)重大な副作用^{注)}

- 1)骨髄抑制：好中球減少(52.9%)、貧血(31.8%)、白血球減少(27.4%)、血小板減少(18.1%)、リンパ球減少(4.8%)、発熱性好中球減少症(3.0%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2)感染症(5.6%)：肺炎(0.6%)、敗血症(0.6%)等の感染症があらわれ、死亡に至る症例が報告されている。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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3)間質性肺疾患(頻度不明)：間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

注)頻度は結腸・直腸癌及び胃癌の国際共同第Ⅲ相試験に基づき記載した。

(2)その他の副作用^{注)}

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

頻度	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲減退	口内炎、便秘	腹痛、イレウス、腸炎、胃炎	
全身症状	疲労、無力症		発熱、浮腫、脱水	
肝臓系			血中ビリルビン増加、血中アルブミン減少	
腎臓			尿中蛋白陽性	
循環器			心房細動	心筋虚血、心房粗動
精神神経			味覚異常、頭痛、めまい、末梢性感覚障害	
筋骨格系			筋肉痛	
皮膚皮下組織		脱毛症	皮疹/落屑、手足症候群、痒痒症	
その他			体重減少、血中ナトリウム減少、血中カリウム減少、インフルエンザ様症状、鼻出血、低血圧、結膜炎	尿糖陽性

注)頻度は結腸・直腸癌及び胃癌の国際共同第Ⅲ相試験に基づき記載し、それら以外の情報は頻度不明とした。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切に避妊をするよう指導すること。〔動物実験(ラット)で胎児への影響(胎児発育抑制及び胚致死作用)及び催奇形性が報告されている。〕
- (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投与終了後一定期間は適切に避妊をするよう指導すること。〔細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。〕
- (3)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)で乳汁中移行が報告されている。〕

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。動物実験(ラット)で終生成長する切歯への影響が報告されている。〕

8.過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、対症療法等の適切な処置を行うこと。

9.適用上の注意

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

10.その他の注意

- (1)本剤に含まれるトリフルリジン(FTD)はヌクレオシド系抗癌剤であり、抗ウィルス薬のうちチミジン誘導体(ジドブジン、サニルブジン等)と同様の活性化経路を有しており、本剤と他のチミジン誘導体を併用した場合、両剤の効果が減弱される可能性が考えられる。
- (2)遺伝毒性に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、陽性の結果が報告されている。
- (3)ラットに反復投与した場合に、黄体数の増加が報告されている。

【薬物動態】

1.血漿中濃度¹⁾

- (1)日本人固形癌患者に本剤を15~35mg/m²/回の用量で1日2回(朝・夕食後)5日間連続経口投与した後の2日間休薬、これを2回繰り返したときのFTD及びTPIの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図表に示す。血漿中FTD濃度は反復投与により増加し、単回投与時と比較してC_{max}は1.4倍、AUCは2.6倍に増加したが、血漿中TPI濃度に蓄積は認められなかった。15~35mg/m²/回の用量範囲でFTD及びTPIのC_{max}及びAUC_{0-10hr}は概ね用量に応じて増加した。¹⁾

本剤を15~35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中FTDの薬物動態パラメータ

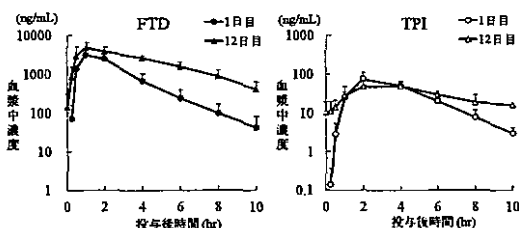
用量 (mg/m ² /回)	日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
15	1	6	1009±491	1.7±1.3	2037±773	1.39±0.38 ^{a)}
	12	6	1205±421	1.6±0.7	5478±2849	2.44±1.57
20	1	3	1840±737	1.2±0.8	4347±535	1.17±0.15
	12	3	2747±610	1.7±0.6	9994±2109	1.52±0.34
25	1	3	2450±1021	1.5±0.9	4281±1380	1.49±0.59
	12	3	2757±1173	1.3±0.6	8656 ^{b)}	1.96±0.10
30	1	3	3677±1459	1.2±0.8	8229±1441	1.88±0.73
	12	3	5437±1685	1.3±0.6	23672±7844	2.33±1.26
35	1	6	3338±767	1.3±0.5	8678±1786 ^{a)}	1.41±0.38
	12	6	4752±1697	1.9±1.6	20950±2237	1.97±0.51

平均値±標準偏差, a) n=5, b) n=2

本剤を15~35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中TPIの薬物動態パラメータ

用量 (mg/m ² /回)	日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
15	1	6	25.8±14.7	2.6±1.6	117±84	2.27±0.74
	12	6	44.1±51.8	2.8±1.5	234±283	2.89±0.83
20	1	3	43.1±6.5	1.7±0.6	166±29	1.53±0.17
	12	3	41.8±14.7	2.7±1.2	161±41	1.82±0.18
25	1	3	54.2±28.5	1.7±0.6	214±79	1.78±0.27
	12	3	50.2±13.1	2.7±1.2	300 ^{b)}	4.01±3.57
30	1	3	136±77	2.7±1.2	521±338	1.66±0.37
	12	3	99.6±43.8	2.7±1.2	447±278	2.21±0.62
35	1	6	76.6±32.1	2.3±0.8	281±99 ^{a)}	1.67±0.22
	12	6	70.0±43.4	2.3±0.8	317±182	2.37±0.93

平均値±標準偏差, a) n=5, b) n=2



本剤を35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中FTD及びTPI濃度推移
平均値±標準偏差 (n=6)

- (2)食事の影響：日本人固形癌患者(14例)に本剤を35mg/m²/回で食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してFTDのAUCは変化しなかったが、FTDのC_{max}、TPIのC_{max}及びAUCは食事によりそれぞれ61%、56%及び56%に低下した。²⁾

2.分布²⁾

*In vitro*試験においてFTDのヒト血漿蛋白結合率は96.7~97.3%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった。TPIの蛋白結合率は1.3~7.1%であった。*In vitro*試験で、FTDはヒトCNT1の基質であることが示された。³⁾

3.代謝

FTDはチミジンホスホリラーゼ(TPase)によりトリフルオロチミン(FTY)に代謝され、更に5-カルボキシウラシルに代謝される。ヒト血漿及び尿中でTPIの代謝物はほとんど認められなかった。

4.排泄¹⁾⁴⁾

日本人固形癌患者21例を対象に、本剤を15~35mg/m²/回の用量で単回投与したときのFTD及びTPIの投与後10時間までの尿中排泄率はいずれの用量においても概ね一定であり、それぞれ0.963~7.64%及び19.0~22.9%であった。FTYの尿中排泄率はFTDの用量の11.9~27.2%であり、FTDは主にFTYに代謝され尿中に排泄された。*In vitro*試験で、TPIはヒトOCT2の基質であることが示された。⁵⁾ 外国人固形癌患者を対象に¹⁴Cで標識したFTD又はTPIを配合した本剤を60mgで単回投与したとき(それぞれ4例)、FTDは、投与量の60%が体外に排泄され、その55%がFTYとFTDのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。排泄された放射性は投与後24時間までに、ほぼ尿中に回収された。一方TPIは、投与量の77%が体外に排泄され、50%が糞中に、27%が尿中に排泄された。⁴⁾

5.肝機能障害患者における薬物動態²⁾

外国人固形癌患者に本剤を35mg/m²/回の用量で1日2回(朝・夕食後)5日間連続経口投与した後の2日間休薬、これを2回繰り返したとき、軽度(8例)及び中等度(3例)の肝機能障害(それぞれ、NCI分類のGroup B及びC)のある患者におけるFTD及びTPIのDay 12の薬物動態パラメータを表に示す。重度の肝機能障害のある患者の薬物動態は検討していない。²⁾

外国人の肝機能障害患者に本剤を 35mg/m²/回で 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 FTD 及び TPI の薬物動態パラメータ

群	日	n	FTD		TPI	
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)
A	12	8	4669±1996	20392±5609 ^{a)}	72.50±60.77	335.44±230.06 ^{a)}
B	12	8	3860±1232	17489±7379	60.18±21.07	304.98±112.05 ^{a)}
C	12	3	4277±153	15406±1244	98.87±65.27	494.65±287.56

平均値±標準偏差。A：肝機能正常患者、B：軽度の肝機能障害患者、C：中等度の肝機能障害患者、a) n=7

【臨床成績】

1. 結腸・直腸癌に対する国際共同試験成績⁶⁾

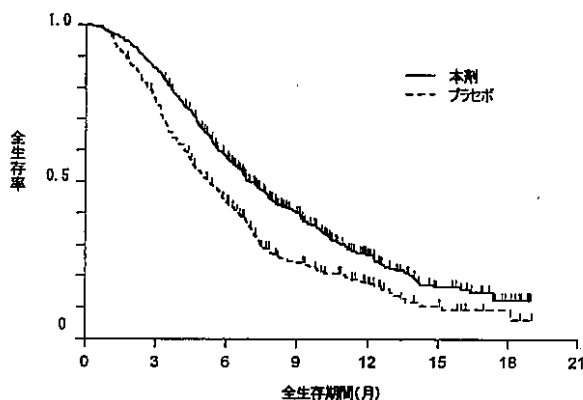
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン、オキサリプラチン及び抗VEGFモノクローナル抗体、並びにKRAS遺伝子が野生型の場合は少なくとも1種類以上の抗EGFRモノクローナル抗体を含む2レジメン以上の前治療歴を有していた進行又は再発結腸・直腸癌(本剤534例、プラセボ266例)を対象とした第III相比較試験の結果、本剤はプラセボに比較して、全生存期間を有意に延長した。

全生存期間の結果

治療群	症例数 (日本人)	全生存期間 中央値 (月) (95%信頼区間)	P 値 (片側) 注1)	ハザード比 ^{注2)} (95%信頼区間)
本剤	534 (178)	7.1 (6.5, 7.8)	<0.0001	0.68 (0.58, 0.81)
プラセボ	266 (88)	5.3 (4.6, 6.0)		

注1) KRAS 遺伝子型(野生型、変異型)、初回転移診断からの期間(18ヶ月未満、18ヶ月以上)、地域(日本、欧米)を層とした層別 log-rank 検定に基づき算出した。

注2) KRAS 遺伝子型(野生型、変異型)、初回転移診断からの期間(18ヶ月未満、18ヶ月以上)、地域(日本、欧米)を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出した。



月	0	3	6	9	12	15	18
本剤 (例)	534	459	294	137	64	23	7
プラセボ (例)	266	198	107	47	24	9	3

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

2. 胃癌に対する国際共同試験成績⁷⁾

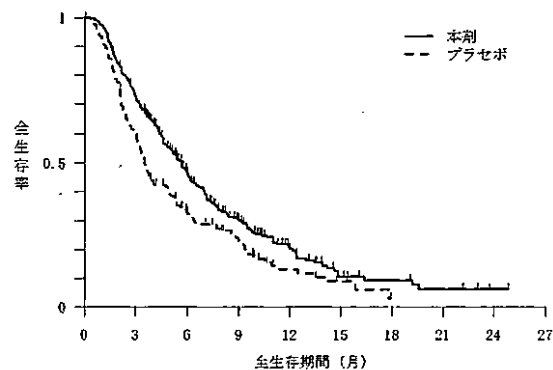
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、白金系抗悪性腫瘍剤並びにタキサン系抗悪性腫瘍剤及び/又はイリノテカンを用いた化学療法並びにヒト上皮細胞増殖因子受容体2(HER2)/neu陽性(HER2+)が判明している場合は抗HER2療法を含む2レジメン以上の治療歴を有していた治療切除不能な進行・再発胃癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌)患者(本剤337例、プラセボ170例)を対象とした第III相比較試験の結果、本剤はプラセボに比較して、全生存期間を有意に延長した。

全生存期間の結果

治療群	症例数 (日本人)	全生存期間 中央値 (月) (95%信頼区間)	P 値 (片側) 注1)	ハザード比 ^{注2)} (95%信頼区間)
本剤	337 (46)	5.7 (4.8, 6.2)	0.0003	0.69 (0.56, 0.85)
プラセボ	170 (27)	3.6 (3.1, 4.1)		

注1) 地域(日本、日本以外)、ECOG PS(0, 1)及びラムシルマブの治療歴(あり、なし)を層とした層別 log-rank 検定に基づき算出した。

注2) 地域(日本、日本以外)、ECOG PS(0, 1)及びラムシルマブの治療歴(あり、なし)を層としたCox比例ハザードモデルに基づき算出した。



月	0	3	6	9	12	15	18
本剤 (例)	337	240	124	66	31	11	7
プラセボ (例)	170	101	47	22	10	5	0

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果⁸⁻¹⁰⁾

ヒト結腸・直腸癌由来COL-1細胞株及びHCT-116細胞株、並びにヒト胃癌由来SC-2細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本剤は腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株を腹腔内移植したヌードマウスにおいて、本剤は延命効果を示した。

2. 作用機序¹¹⁻¹³⁾

ヒト腫瘍由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DNAに取り込まれたFTDの量と腫瘍増殖抑制効果が相関したことから、本剤の腫瘍増殖抑制効果はFTDに基づき、また、DNAにFTDが取り込まれることによって腫瘍増殖抑制効果が発揮されると推測される。

また、サルにFTDを単独で経口投与した場合、血中にFTDはほとんど認められないが、FTDの分解酵素であるTPaseを阻害するTPIを併用することによりFTDの血中濃度が維持された。

【有効成分に関する理化学的知見】

成分名	トリフルリジン	チピラシル塩酸塩
構造式		
一般名	トリフルリジン (Trifluridine)	チピラシル塩酸塩 (Tipiracil Hydrochloride)
化学名	2'-Deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine	5-Chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione monohydrochloride
分子式	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₅	C ₉ H ₁₁ ClN ₄ O ₂ ·HCl
分子量	296.20	279.12
融点	約 182°C(分解)	約 241°C(分解)
性状	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 メタノールに溶けやすく、水及びエタノール(99.5)にやや溶けやすい。	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水にやや溶けやすく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【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】

ロンサーフ配合錠 T15

PTP 包装：20 錠(10 錠×2)，60 錠(10 錠×2×3)

ロンサーフ配合錠 T20

PTP 包装：20 錠(10 錠×2)，60 錠(10 錠×2×3)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Doi, T. et al. : Br. J. Cancer, **107**, 429 (2012)
- 2) Yoshino, T. et al. : Cancer Sci., **107**, 659 (2016)
- 3) Takahashi, K. et al. : J. Pharm. Sci., **104**, 3146 (2015)
- 4) Lee, J.J. et al. : Cancer Chemother Pharmacol, **77**, 515 (2016)
- 5) Saif, MW. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol, **85**, 1239 (2019)
- 6) Mayer, R.J. et al. : NEJM, **372**, 1909 (2015)
- 7) Shitara, K. et al. : Lancet Oncol, **19**, 1437 (2018)
- 8) ヒト大腸癌由来株 COL-1 及び HCT-116 のヌードマウス皮下移植モデルに対する TAS-102 の抗腫瘍効果「11TA01 試験」, 社内資料, 研究報告書 No.423 (2012)
- 9) ヒト胃癌株 SC-2 に対する TAS-102 の有効用量検索試験「20061-003 試験」, 社内資料, 研究報告書 No.467 (2014)
- 10) Tanaka, N. et al. : Oncol. Rep., **32**, 2319 (2014)
- 11) Emura, T. et al. : Int. J. Mol. Med., **13**, 249 (2004)
- 12) Fukushima, M. et al. : Biochem. Pharmacol., **59**, 1227 (2000)
- 13) Emura, T. et al. : Int. J. Oncol., **27**, 449 (2005)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

製造販売元



大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

®登録商標

貯 法：室温保存
有効期間：2年

承認番号	
販売開始	20●●年●月

抗アレルギー点眼剤
エピナスチン塩酸塩点眼液

アレジオン®LX 点眼液 0.1%

ALESION®LX Ophthalmic Solution

Santen

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレジオン LX 点眼液 0.1%
有効成分	1mL 中 エピナスチン塩酸塩 1mg
添加剤	リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、pH 調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	アレジオン LX 点眼液 0.1%
pH	6.7～7.3
浸透圧比	0.9～1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

4. 効能・効果

アレルギー性結膜炎

6. 用法・用量

通常、1回1滴、1日2回（朝、夕）点眼する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠前及び妊娠初期試験（ラット：経口）では受胎率の低下が、器官形成期試験（ウサギ：経口）では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：経口）で乳汁中へ移行することが報告されている²⁾。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満	頻度不明
眼	結膜充血	刺激感、異物感、羞明、眼瞼炎、眼痛、流涙、点状角膜炎、そう痒感、眼脂

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。
- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
 - ・点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
 - ・点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
 - ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性6例に0.3%エピナスチン塩酸塩点眼液³⁾を片眼に1回2滴、1日4回7日間反復点眼したときの血漿中エピナスチン濃度は、最終点眼後10分において、すべての被験者で定量下限（1ng/mL）未満であった³⁾。

注）本剤が承認されている濃度は0.1%である。

16.3 分布

- ・サルの両眼に0.05% ¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液を単回点眼したとき、主に外眼部組織に高濃度で分布し、その濃度は眼瞼、虹彩、結膜、角膜、強膜、毛様体の順であった。また、メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び網脈絡膜中濃度の経時的な減少は、点眼後24時間以内において認められなかった⁴⁾。
- ・ラットの両眼にエピナスチン塩酸塩点眼液（0.05%製剤）及び本剤（0.1%製剤）を単回点眼したとき、結膜中エピナスチン濃度はいずれも最初の測定時点である点眼後1時間に C_{max} を示した後、時間経過とともに低下した。結膜中エピナスチンの C_{max} は用量依存的に増加した⁵⁾。

16.4 代謝

- ・健康成人男性に経口投与した場合の尿及び糞抽出物中の代謝物を検討したところ、ほとんど未変化体であった⁶⁾（外国人データ）。
- ・エピナスチンの代謝に CYP3A4、CYP2D6 及び CYP2B6 の関与が示唆された⁷⁾（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人男性に経口投与したとき、主に尿中及び糞中に排泄され、排泄率はそれぞれ25.4%及び70.4%であった⁶⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内 Ⅲ相試験（抗原誘発試験）

無症状期のアレルギー性結膜炎患者（68 例）を対象に、片眼にエピナスチン塩酸塩点眼液（0.05%製剤 34 例、0.1%製剤 34 例）、他眼にプラセボ点眼液を無作為に割付け、各眼に各点眼液を 1 回 1 滴点眼した。各点眼液点眼 4 時間後又は 8 時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、症状について評価した。その結果、眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアにおいて、本剤（0.1%製剤）のプラセボ点眼液に対する優越性が示された（表 1）。休薬期間を設けた後、片眼に前回とは異なるエピナスチン塩酸塩点眼液（0.05%製剤 34 例、0.1%製剤 34 例）、他眼にプラセボ点眼液を、1 回 1 滴点眼し、各点眼液点眼 4 時間後又は 8 時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、クロスオーバー比較を行った。その結果、眼そう痒感スコアにおいて、本剤（0.1%製剤）（1 日 2 回点眼相当）の 0.05%製剤（1 日 4 回点眼相当）に対する非劣性が示された（表 2）。
本剤（0.1%製剤）群及び 0.05%製剤群のいずれも副作用は認められなかった⁹⁾。

表 1. プラセボとの比較：抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア及び結膜充血スコア（被験者間比較、3 時点平均スコア）

	本剤 (34 例)	プラセボ (34 例)	群間差 [95%信頼区間] P 値 ¹²⁾
眼そう痒感 スコア	0.4±0.6	2.0±0.7	-1.6 [-1.87, -1.27] P<0.001
結膜充血 スコア	2.5±1.4	4.2±1.2	-1.7 [-2.30, -1.01] P<0.001

(平均±標準偏差)
注) 有意水準両側 5%、t 検定

表 2. 0.05%製剤との比較：抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア（被験者内比較、3 時点平均スコア）

	本剤 (1 日 2 回 点眼相当) (68 例)	0.05%製剤 (1 日 4 回 点眼相当) (68 例)	本剤-0.05%製剤 群間差 [95%信頼区間] ¹²⁾
眼そう痒感 スコア	0.4±0.5	0.3±0.4	0.1 [-0.07, 0.23]

(平均±標準偏差)

注) 投与順序、治療薬、時点を固定効果、被験者を変量効果とした繰り混ぜ効果モデル

17.1.2 国内 第Ⅲ相試験（環境試験）

アレルギー性結膜炎患者（121 例）を対象に、環境下で本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回（朝、夕）8 週間点眼する非盲検非対照試験（長期投与試験）を実施した結果、眼そう痒感スコア（平均値±標準偏差）はベースライン 3.1±0.4（121 例）、7 日目 2.0±1.0（121 例）、14 日目 1.8±1.0（120 例）、28 日目 1.5±0.9（120 例）、42 日目 0.8±0.8（120 例）、56 日目 0.6±0.8（120 例）であった。眼瞼結膜充血スコア（平均値±標準偏差）はベースライン 1.4±0.7（117 例）、7 日目 1.1±0.8（117 例）、14 日目 1.1±0.7（116 例）、28 日目 0.9±0.7（116 例）、42 日目 0.8±0.7（116 例）、56 日目 0.5±0.6（116 例）であった。眼球結膜充血スコア（平均値±標準偏差）はベースライン 1.2±0.7（103 例）、7 日目 0.8±0.5（103 例）、14 日目 0.7±0.5（103 例）、28 日目 0.4±0.5（103 例）、42 日目 0.4±0.5（103 例）、56 日目 0.3±0.5（103 例）であった。
副作用は、眼充血 0.8%（1/121 例）であった⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エピナスチン塩酸塩は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を主作用とし、更に肥満細胞からのメディエーター遊離抑制作用を有する^{10)~13)}。

18.2 抗ヒスタミン作用

- ・ラット脳一膜標本を用いた受容体結合実験でヒスタミン H₁ 受容体に対する高い親和性を示した¹⁰⁾ (*in vitro*)。
- ・モルモットでのヒスタミン誘発による結膜の血管透過性亢進を抑制した¹¹⁾。

18.3 メディエーター遊離抑制作用

ラットのアレルギー性結膜炎モデルで肥満細胞の脱顆粒及びヒスタミンの遊離を抑制した^{12), 13)}。

18.4 実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果

モルモットのアレルギー性結膜炎モデルで結膜の血管透過性亢進を抑制した¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エピナスチン塩酸塩 (Epinastine Hydrochloride)

化学名：(R, S) -3-Amino-9, 13b-dihydro-1H-dibenz [c, f] imidazo [1, 5-a] azepine hydrochloride

分子式：C₁₆H₁₅N₃・HCl

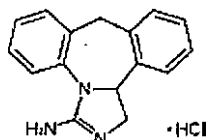
分子量：285.78

性状：本品は、白色の結晶性の粉末である。

本品は、水、メタノール、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくい。

本品 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.0~5.5 である。

化学構造式：



22. 包装

プラスチック点眼容器：5mL×10 本

23. 主要文献

- 1) Niggeschulze A, et al : Pharmacometrics 1991; 41, 355-369
- 2) 大岩 陽子ほか：薬理と治療 1992; 20, 507-525
- 3) 社内資料：DE-114 点眼液 臨床第Ⅰ相試験—連続投与試験—（2013.9.20 承認、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.7.6.2）
- 4) 社内資料：¹⁴C-DE-114 ocular tissue distribution studies in cynomolgus monkeys following a single ophthalmic administration (2013.9.20 承認、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.4.4)
- 5) 社内資料：ラットを用いた 0.05% DE-114 点眼液および 0.1、0.3、0.5% DE-114 点眼液点眼時の結膜中エピナスチン濃度推移（20XX.XX.XX 承認、CTD2.6.4.4）
- 6) 社内資料：Epinastine clinical phase I study
- 7) Kishimoto, W. et al. : Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology 1997; 98, 273-292
- 8) 社内資料：DE-114A 点眼液のアレルギー性結膜炎を対象とした二重盲検比較試験—第Ⅲ相、検証的試験—（20XX.XX.XX 承認、CTD2.7.6.1）
- 9) 社内資料：DE-114A 点眼液のアレルギー性結膜炎を対象とした長期投与試験—第Ⅲ相—（20XX.XX.XX 承認、CTD2.7.6.2）
- 10) Fügner A. et al. : Arzneimittelforschung/Drug Research. 1988; 38 : 1446-1453
- 11) 社内資料：モルモットにおける DE-114 点眼液のヒスタミン誘発アレルギー性結膜炎モデルに対する効果（2013.9.20 承認、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.2.2）
- 12) 社内資料：Antiinflammatory activity. Effects on inflammatory cell accumulation and pathological findings in the conjunctivae of normal and allergic rats (2013.9.20 承認、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.2.2)
- 13) 社内資料：Histamine release into the conjunctivae after antigen challenge in rats (2013.9.20 承認、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料：モルモット能動感作アレルギー性結膜炎モデルに対する DE-114A 点眼液の効果（20XX.XX.XX 承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651（個別郵便番号）大阪市東淀川区下新庄 3-9-19
TEL 0120-921-839 06-6321-7056
受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町 4-20

26.2 提携先

日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎 2-1-1

処方箋医薬品

抗ウイルス化学療法剤

マヴィレット® 配合錠

＜グレカプレビル水和物・ビブレンタスビル配合剤＞

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

MAVIRET®

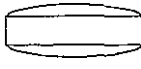
■警告

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・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患者に対してのみ投与すること。

■禁忌 (次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害のある患者
3. アタザナビル硫酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、リファンピシンを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

■組成・性状

販 売 名	マヴィレット配合錠			
成分・含量	1錠中 グレカプレビル水和物 (無水物として) 100mg, ビブレンタスビル 40mg			
添 加 物	コポリビドン, コハク酸 d-α-トコフェロールポリエチレングリコール, 軽質無水ケイ酸, プロビレングリコール脂肪酸エステル, クロスカルメロースナトリウム, フマル酸ステアリン酸ナトリウム, ヒプロメロース 2910, 乳糖水和物, 酸化チタン, マクロゴール 4000, 三酸化鉄			
色・剤形	桃色の楕円形のフィルムコーティング錠			
外 形	上面	下面	側面	
				
大 き さ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	18.8	10.0	6.8	0.96
識別コード	NXT			

■効能・効果

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。

■用法・用量

○セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎の場合

通常、成人及び12歳以上の小児には1回3錠 (グレカプレビルとして300mg及びビブレンタスビルとして120mg) を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることができる。

○セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型代償性肝硬変の場合

○セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合

通常、成人及び12歳以上の小児には1回3錠 (グレカプレビルとして300mg及びビブレンタスビルとして120mg) を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は12週間とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性肝炎患者に対しては、前治療の有無により投与期間を考慮すること。国内臨床試験において、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又はNS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与期間は12週間であった。 (「臨床成績」の項参照)

■使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者 [再活性化のおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) B型肝炎ウイルス感染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、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方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型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA 量等のB型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。

(2) 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。 (「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

グレカプレビルはP糖蛋白 (P-gp)、乳糖耐性蛋白 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OATP) 1B1/1B3 の基質であり、阻害剤である。ビブレンタスビルはP-gp の基質であり、P-gp、BCRP、OATP1B1 の阻害剤である。 (「薬物動態」の項参照)

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等 (一般名 [代表的販売名])	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 [レイアタツ]	グレカプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照) ALT (GPT) 上昇のリスクが増加するおそれがある。	アタザナビルのOATP1B 阻害作用によるものと考えられる。ALT (GPT) 上昇の機序は不明。
アトルバスタチンカルシウム水和物 [リビートル等]	アトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照) アトルバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカプレビル及びビブレンタスビルのOATP1B 及びBCRP 阻害作用による。
リファンピシン [リファジン等]	グレカプレビル及びビブレンタスビルの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)	リファンピシンのP-gp 誘導作用による。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン ダビガトランエテキ シラートメタンスル ホン酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	グレカブレビル及びビブレンタスビルのP-gp阻害作用による。
カルバマゼピン エファビレンツ フェニトイン フェノバルビタール 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	グレカブレビル及びビブレンタスビルの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これら薬剤のP-gp誘導作用による。
エチニルエストラジオール含有製剤	ALT（GPT）上昇のリスクが増加するおそれがある。	機序不明
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） ロスバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカブレビル及びビブレンタスビルのOATP1B及びBCRP阻害作用による。
シンバスタチン	シンバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） シンバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	
プラバスタチンナトリウム	プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） プラバスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	グレカブレビル及びビブレンタスビルのOATP1B阻害作用による。
フルバスタチンナトリウム ビバスタチンカルシウム水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらスタチンによる副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。	
シクロスポリン	グレカブレビル及びビブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	シクロスポリンのOATP1B、P-gp及びBCRP阻害作用によるものと考えられる。
ロピナビル・リトナビル	グレカブレビル及びビブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これら薬剤のOATP1B、P-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる。
ダルナビルエタノール付加物/リトナビル ダルナビルエタノール付加物・コピシタット	グレカブレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	

4. 副作用

成人：国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は332例中80例（24.1%）に認められた。主な副作用としてそう痒16例（4.8%）、頭痛14例（4.2%）、倦怠感10例（3.0%）、血中ビリルビン増加8例（2.4%）が認められた。

小児：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は47例中9例（19.1%）に認められた。主な副作用として疲労3例（6.4%）が認められた。（承認時）

(1)重大な副作用

肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

(2)その他の副作用

下表に示す副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%未満	頻度不明 [※]
消化器	悪心、腹痛、腹部膨満	
代謝・栄養	食欲減退	
精神神経	頭痛、傾眠	
皮膚	そう痒、発疹、薬疹、血管炎性皮疹	
泌尿器・生殖器	蛋白尿	
全身症状	倦怠感、疲労、悪寒、活動性低下	無力症

臨床検査	血中ビリルビン増加、ALT増加、尿中結晶陽性
------	------------------------

※ 海外臨床試験で認められている副作用

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で本剤成分が乳汁中へ移行することが確認されている。^{1), 2)} 3), 4)

6. 小児等への投与

12歳未満の小児等における安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

本剤に特定の解毒薬はない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、適切な対症療法を行うこと。グレカブレビル及びビブレンタスビルは血液透析ではほとんど除去されない。

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

■薬物動態

1. 血中濃度

(1)単回投与（外国人データ）⁵⁾

健康成人に本剤（300mg/120mg）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

健康成人における単回投与時のグレカブレビル及びビブレンタスビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	グレカブレビル	ビブレンタスビル
C _{max} (ng/mL)	294 (78)	116 (60)
t _{max} (h)	3.0 (1.5-5.0)	4.0 (2.0-5.0)
t _{1/2} (h)	6.0 (24)	13.3 (9)
AUC _∞ (ng・h/mL)	1150 (69)	960 (64)

C_{max}, AUC_∞：幾何平均（CV%），t_{max}：中央値（範囲），

t_{1/2}：調和平均（疑似CV%）

(2)反復投与（日本人データ）⁶⁾

健康成人に食後にグレカブレビル300mg又はビブレンタスビル120mgを1日1回、7日間反復経口投与し、引き続きグレカブレビル300mg及びビブレンタスビル120mgを1日1回、7日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

健康成人における反復経口投与14日目のグレカブレビル及びビブレンタスビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	グレカブレビル	ビブレンタスビル
C _{max} (ng/mL)	1390 (81)	281 (30)
t _{max} (h)	4.0 (2.0-5.0)	5.0 (3.0-6.0)
t _{1/2} (h)	6.53 (18)	24.6 (22)
C ₂₄ (ng/mL)	4.86 (75)	25.4 (49)
AUC ₂₄ (ng・h/mL)	3930 (63)	1870 (37)

C_{max}, C₂₄及びAUC₂₄：幾何平均（CV%），t_{max}：中央値（範囲），

t_{1/2}：調和平均（疑似CV%）

(3)食事の影響（外国人データ）⁷⁾

健康成人に本剤（300mg/120mg）を単回経口投与し、グレカブレビル及びビブレンタスビルの吸収に及ぼす食事の影響を検討した。食事摂取によりグレカブレビル及びビブレンタスビルの曝露量は増加した。

健康成人における空腹時投与に対する中脂肪及び高脂肪食後の薬物動態パラメータ

	C _{max}	AUC _∞
グレカブレビル		
中脂肪食	3.16 (2.58, 3.87)	2.63 (2.18, 3.17)
高脂肪食	2.14 (1.75, 2.62)	1.83 (1.52, 2.21)
ビブレンタスビル		
中脂肪食	1.90 (1.49, 2.41)	1.40 (1.11, 1.78)
高脂肪食	2.05 (1.60, 2.62)	1.53 (1.20, 1.95)

幾何平均比（90%信頼区間）

2. 分布（外国人データ）^{7), 8), 9)}

ヒト血漿蛋白結合率はグレカブレビルで97.5%、ビブレンタスビルで99.9%を上回った。ヒト血液/血漿中濃度比はグレカブレビルで0.57、ビブレンタスビルで0.62であった。

3. 代謝（外国人データ）^{7), 8), 9)}

血漿中には未変化のグレカブレビル及びビブレンタスビルのみが検出された。糞中にはグレカブレビルの代謝物が数種類同定された。グレカブレビルはCYP3Aで副次的に代謝される。ビブレンタスビルは代謝されなかった。

4. 排泄 (外国人データ) ^{7), 8), 9)}

グレカブレビル及びビブレンタスビルの主たる排泄経路はいずれも胆汁・糞であった。健康成人に¹⁴C-グレカブレビルを単回経口投与後、糞中及び尿中にそれぞれ投与量の92.1%及び0.7%の放射能が排泄された。健康成人に¹⁴C-ビブレンタスビルを単回経口投与後、糞中に投与量の96.6%の放射能が排泄され、尿中には検出されなかった。

5. 肝機能障害患者 (外国人データ) ¹⁰⁾

HCV非感染の肝機能正常被験者と比較し、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 A) においてグレカブレビル及びビブレンタスビル単回経口投与後のグレカブレビルのAUCは1.33倍になり、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 B) で2倍になり、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 C) では11倍となった。軽度肝機能障害患者においてビブレンタスビルのAUCの増加は0.80倍未満であり、中等度肝機能障害患者で1.26倍であり、重度肝機能障害患者では2.14倍であった。

肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の薬物動態パラメータ比

肝機能障害の程度	パラメータ	グレカブレビル	ビブレンタスビル
軽度 (Child-Pugh 分類 A)	C _{max}	1.01 (0.38, 2.70)	0.84 (0.58, 1.21)
	AUC _∞	1.33 (0.49, 3.58)	0.80 (0.48, 1.36)
中等度 (Child-Pugh 分類 B)	C _{max}	1.38 (0.53, 3.59)	1.26 (0.85, 1.86)
	AUC _∞	2.00 (0.76, 5.25)	1.26 (0.73, 2.16)
重度 (Child-Pugh 分類 C)	C _{max}	4.78 (1.75, 13.0)	0.59 (0.41, 0.85)
	AUC _∞	11.1 (4.03, 30.8)	2.14 (1.28, 3.58)

幾何平均比 (90%信頼区間)

6. 腎機能障害患者 (外国人データ) ¹¹⁾

HCV非感染の腎機能正常被験者と比較し、軽度 (eGFR: 60~89 mL/min/1.73m²)、中等度 (eGFR: 30~59 mL/min/1.73m²)、重度 (eGFR: 15~29 mL/min/1.73m²) または透析を要する末期腎不全 (eGFR: <15 mL/min/1.73m²) 患者において、グレカブレビル及びビブレンタスビル単回経口投与後のグレカブレビル及びビブレンタスビルの曝露量は56%以下の増加率を示した。末期腎不全におけるグレカブレビル及びビブレンタスビルの曝露量に及ぼす透析の影響は18%以下の差であった。

腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者の薬物動態パラメータ比

腎機能障害の程度	パラメータ	グレカブレビル	ビブレンタスビル
軽度 (eGFR: 60~89)	C _{max}	1.02 (0.89, 1.17)	1.06 (0.98, 1.15)
	AUC _∞	1.13 (1.01, 1.26)	1.11 (1.02, 1.20)
中等度 (eGFR: 30~59)	C _{max}	1.05 (0.77, 1.42)	1.14 (0.95, 1.37)
	AUC _∞	1.30 (1.02, 1.66)	1.25 (1.05, 1.50)
重度 (eGFR: 15~29)	C _{max}	1.07 (0.70, 1.64)	1.20 (0.93, 1.55)
	AUC _∞	1.45 (1.03, 2.04)	1.37 (1.07, 1.77)
末期 (非透析時) (eGFR: <15)	C _{max}	1.08 (0.65, 1.80)	1.25 (0.92, 1.69)
	AUC _∞	1.56 (1.03, 2.35)	1.46 (1.08, 1.97)

幾何平均比 (90%信頼区間), eGFR (mL/min/1.73m²)

7. C型慢性肝炎患者 (日本人データ) ^{12), 13)}

本剤 (300mg/120mg) を1日1回、C型慢性肝炎成人患者に8週間又はC型代償性肝硬変患者に12週間投与した。C型慢性肝炎患者332例を対象とした母集団薬物動態解析により推定したところ、非肝硬変患者におけるグレカブレビルの定常状態曝露量C_{max,ss}及びAUC_{24,ss}はそれぞれ1170ng/mL及び11600ng・h/mLであり、ビブレンタスビルではそれぞれ165ng/mL及び2560ng・h/mLであった。非肝硬変患者と比較し、代償性肝硬変患者におけるグレカブレビルのAUC_{24,ss}は160%高かったが、ビブレンタスビルのAUC_{24,ss}は21%以下の差であった。本剤 (300mg/120mg) を1日1回、C型慢性肝炎患者 (12歳以上18歳未満) に8週間又は16週間投与した。C型慢性肝炎患者 (12歳以上18歳未満) 47例 (4例の日本人患者を含む) を対象とした母集団薬物動態解析により推定したところ、4例の非肝硬変日本人患者におけるグレカブレビルの定常状態曝露量C_{max,ss}及びAUC_{24,ss}はそれぞれ1120ng/mL及び7750ng・h/mLであり、ビブレンタスビルではそれぞれ161ng/mL及び1910ng・h/mLであった。

8. 薬物相互作用

(1) In vitro データ

グレカブレビルはP-gp、BCRP及びOATP1B1/1B3の阻害剤である。ビブレンタスビルはP-gp、BCRP及びOATP1B1の阻害剤である。グレカブレビルはP-gp、BCRP及びOATP1B1/1B3の基質である。ビブレンタスビルはP-gpの基質である。

(2) 臨床試験 (外国人データ)

併用薬がグレカブレビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬: 用量 (mg)	本剤 (グレカブレビル/ビブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	グレカブレビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
シクロスポリン 100 単回 ¹⁴⁾	300/120 QD	12	1.37 (1.13, 1.66)	1.30 (0.95, 1.78)
シクロスポリン 400 単回 ¹⁵⁾	300/120 単回	11	5.08 (4.11, 6.29)	4.51 (3.36, 6.05)
リファンピシン 600 (初回投与) ¹⁶⁾	300/120 単回	12	8.55 (7.01, 10.44)	6.52 (5.06, 8.41)
リファンピシン 600 QD ¹⁵⁾	300/120 単回	12	1.05 (0.75, 1.46)	1.40 (0.95, 2.06)
リファンピシン 600 QD (最終投与から24時間後) ¹⁵⁾	300/120 単回	12	0.12 (0.09, 0.15)	0.14 (0.11, 0.19)
カルバマゼピン 200 BID ¹⁷⁾	300/120 単回	10	0.34 (0.28, 0.40)	0.33 (0.27, 0.41)
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ¹⁸⁾	300/120 QD	12	6.53 (5.24, 8.14)	4.06 (3.15, 5.23)
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ¹⁹⁾	300/120 QD	8	4.97 (3.62, 6.84)	3.09 (2.26, 4.20)
ロシナビル・リトナビル 400・100 BID ²⁰⁾	300/120 QD	9	4.38 (3.02, 6.36)	2.55 (1.84, 3.52)
ジゴキシシン 0.5 単回 ²¹⁾	400/120 QD	12	1.05 (0.83, 1.31)	1.10 (0.80, 1.50)
ダビガトラン 150 単回 ²²⁾	300/120 QD	11	0.80 (0.69, 0.93)	0.82 (0.69, 0.97)
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.80 (0.69, 0.92)	0.75 (0.61, 0.94)
フェロジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	0.90 (0.81, 1.01)	0.86 (0.72, 1.03)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	0.82 (0.75, 0.89)	0.75 (0.65, 0.87)
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.00 (0.90, 1.11)	0.93 (0.78, 1.11)
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	0.86 (0.79, 0.93)	0.85 (0.78, 0.94)
エチニルエストラジオール・ norgestimate 35µg・250µg QD ²⁵⁾	300/120 QD	9	0.95 (0.78, 1.15)	1.00 (0.85, 1.19)
ノルエチステロン 0.35 QD	300/120 QD	12	1.20 (1.06, 1.35)	1.31 (1.09, 1.57)
エチニルエストラジオール・ レボノルゲストレル 20µg・100µg QD ²⁶⁾	300/120 QD	12	0.84 (0.77, 0.92)	0.87 (0.77, 0.98)
プラバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	12	1.44 (1.25, 1.67)	1.59 (1.25, 2.03)
ロスバスタチン 5 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	1.21 (0.98, 1.49)	1.25 (0.93, 1.67)
アトルバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	0.97 (0.83, 1.14)	0.90 (0.70, 1.15)
シンバスタチン 5 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	0.91 (0.78, 1.06)	0.80 (0.65, 0.99)
Lovastatin 10 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	1.09 (0.91, 1.31)	1.34 (0.97, 1.85)
オメプラゾール 20 QD	300/120 単回	12	0.71 (0.58, 0.86)	0.78 (0.60, 1.00)
オメプラゾール 40 QD	300/120 単回	12	0.49 (0.35, 0.68)	0.36 (0.21, 0.59)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.01 (0.94, 1.08)	1.07 (0.94, 1.21)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	0.93 (0.84, 1.03)	0.94 (0.78, 1.12)

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ビブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	グレカプレビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
リルビリン 25 QD	300/120 QD	11	0.90 (0.79, 1.02)	0.87 (0.74, 1.03)
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 150・150・200・10 QD	300/120 QD	11	3.05 (2.55, 3.64)	2.50 (2.08, 3.00)
アバカビル・ドルテグラビル ・ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	0.75 (0.69, 0.83)	0.74 (0.64, 0.86)
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	0.99 (0.80, 1.24)	0.98 (0.75, 1.29)

併用薬がビブレンタスビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ビブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	ビブレンタスビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
シクロスポリン 100 単回 ¹⁴⁾	300/120 QD	12	1.22 (1.10, 1.36)	1.11 (0.92, 1.33)
シクロスポリン 400 単回 ¹⁵⁾	300/120 単回	11	1.93 (1.78, 2.09)	1.22 (1.08, 1.38)
リファンピシン 600 (初回投与) ¹⁶⁾	300/120 単回	12	1.04 (0.89, 1.22)	0.91 (0.76, 1.10)
リファンピシン 600 QD ¹⁶⁾	300/120 単回	12	0.17 (0.14, 0.21)	0.21 (0.16, 0.27)
リファンピシン 600 QD (最終投与から 24 時間後) ¹⁶⁾	300/120 単回	12	0.13 (0.11, 0.15)	0.17 (0.14, 0.20)
カルバマゼピン 200 BID ¹⁷⁾	300/120 単回	10	0.49 (0.43, 0.55)	0.50 (0.42, 0.59)
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ¹⁸⁾	300/120 QD	12	1.64 (1.48, 1.82)	1.29 (1.15, 1.45)
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ¹⁹⁾	300/120 QD	8	1.16 (0.98, 1.36)	0.85 (0.75, 0.96)
ロピナビル・リトナビル 400・100 BID ²⁰⁾	300/120 QD	9	2.46 (2.07, 2.92)	1.40 (1.17, 1.67)
ジゴキシン 0.5 単回 ²³⁾	400/120 QD	12	1.08 (1.02, 1.14)	1.16 (1.07, 1.27)
ダビガトラン 150 単回 ²²⁾	300/120 QD	11	0.91 (0.83, 0.99)	0.86 (0.78, 0.96)
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	0.98 (0.92, 1.03)	0.91 (0.83, 0.99)
フェロジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	1.02 (0.94, 1.11)	0.97 (0.86, 1.10)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.97, 1.08)	0.99 (0.93, 1.05)
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.95, 1.10)	1.15 (1.03, 1.29)
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	0.92 (0.85, 1.00)	0.97 (0.87, 1.08)
エチニルエストラジオール・ norgestimate 35 μg・250 μg QD ²⁵⁾	300/120 QD	9	0.92 (0.82, 1.02)	1.00 (0.92, 1.10)
ノルエチステロン 0.35 QD	300/120 QD	12	0.95 (0.88, 1.02)	1.00 (0.92, 1.09)
エチニルエストラジオール・ レボノルゲストレル 20 μg・100 μg QD ²⁵⁾	300/120 QD	12	0.83 (0.77, 0.90)	0.85 (0.78, 0.93)
プラバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	12	1.23 (1.13, 1.35)	1.24 (1.13, 1.37)
ロスバスタチン 5 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	1.20 (1.12, 1.29)	1.23 (1.11, 1.37)

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ビブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	ビブレンタスビルの薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
アトルバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	1.09 (0.96, 1.23)	1.05 (0.91, 1.21)
シンバスタチン 5 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	1.10 (0.93, 1.30)	0.96 (0.79, 1.17)
Lovastatin 10 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	0.98 (0.91, 1.05)	0.99 (0.87, 1.13)
オメプラゾール 20 QD	300/120 単回	12	0.97 (0.80, 1.18)	1.00 (0.83, 1.22)
オメプラゾール 40 QD	300/120 単回	12	1.15 (0.94, 1.40)	0.85 (0.70, 1.03)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.01 (0.93, 1.10)	0.98 (0.87, 1.11)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	0.99 (0.92, 1.07)	1.01 (0.94, 1.07)
リルビリン 25 QD	300/120 QD	11	0.96 (0.89, 1.05)	0.97 (0.89, 1.05)
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 150・150・200・10 QD	300/120 QD	11	1.57 (1.39, 1.76)	1.24 (1.11, 1.39)
アバカビル・ドルテグラビル ・ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	0.72 (0.65, 0.79)	0.74 (0.66, 0.83)
ソホスブビル 400 QD	400/120 QD	8	1.04 (0.89, 1.22)	0.99 (0.82, 1.20)

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカプレビル/ビブレンタスビル) 用量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
アトルバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	8.28 (6.06, 11.3)	22.0 (16.4, 29.6)
ダビガトラン 150 単回 ²²⁾	300/120 QD	11	2.38 (2.11, 2.70)	2.05 (1.72, 2.44)
ジゴキシン 0.5 単回 ²³⁾	400/120 QD	12	1.48 (1.40, 1.57)	1.72 (1.45, 2.04)
プラバスタチン 10 QD ²¹⁾	400/120 QD	12	2.30 (1.91, 2.76)	2.23 (1.87, 2.65)
ロスバスタチン 5 QD ²¹⁾	400/120 QD	11	2.15 (1.88, 2.46)	5.62 (4.80, 6.59)
シンバスタチン 5 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	2.32 (1.93, 2.79) ^a 4.48 (3.11, 6.46) ^b	1.99 (1.60, 2.48) ^a 10.7 (7.88, 14.6) ^b
Lovastatin 10 QD ²⁴⁾	300/120 QD	12	1.70 (1.40, 2.06) ^c 4.10 (3.45, 4.87) ^d	1.17 (0.97, 1.42) ^c 5.73 (4.65, 7.07) ^d
エチニルエストラジオール・ norgestimate 35 μg・250 μg QD ²⁵⁾	300/120 QD	11	1.28 (1.23, 1.32) ^e 1.63 (1.50, 1.76) ^f 1.44 (1.34, 1.54) ^g	1.31 (1.24, 1.38) ^e 1.54 (1.34, 1.76) ^f 1.24 (1.08, 1.41) ^g
ノルエチステロン 0.35 単回	300/120 QD	12	0.94 (0.84, 1.04)	0.83 (0.74, 0.95)
エチニルエストラジオール・ レボノルゲストレル 20 μg・100 μg QD ²⁵⁾	300/120 QD	12	1.40 (1.33, 1.48) ^e 1.68 (1.57, 1.80) ^f	1.30 (1.18, 1.44) ^e 1.37 (1.23, 1.52) ^f
カフェイン/tolbutamide/ オメプラゾール/ミダゾラ ム/デキストロメトर्फア ン臭化水素酸塩 100/500/20/1/30 単回	300/120 単回	12	1.35 (1.23, 1.48) ^h 1.10 (1.03, 1.18) ⁱ 1.03 (0.99, 1.07) ^j 0.79 (0.70, 0.90) ^k	1.02 (0.97, 1.70) ^h 0.93 (0.88, 0.98) ⁱ 0.92 (0.87, 0.97) ^j 0.57 (0.43, 0.75) ^k
		9	0.84 (0.75, 0.94) ^l	0.61 (0.46, 0.81) ^l

併用薬 用量 (mg)	本剤 (グレカ ブレビル/ビブ レンタスビ ル) 用量 (mg)	例 数	併用薬の薬物動態 パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
		12	1.27 (0.11, 1.45) ^a 1.34 (0.21, 1.48) ^a 0.75 (0.66, 0.85) ^a 1.32 (0.21, 1.40) ^a 0.96 (0.88, 1.04)	1.03 (0.91, 1.17) ^a 1.11 (0.92, 1.32) ^a 0.70 (0.61, 0.81) ^a 1.10 (0.96, 1.25) ^a 0.98 (0.94, 1.02)
ラモトリギン 50 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.99, 1.05) ^a 1.05 (1.03, 1.07) ^r	0.98 (0.95, 1.02) ^a 1.04 (0.98, 1.10) ^r
カルバマゼピン 200 BID ¹²⁾	300/120 単回	10	1.13 (1.05, 1.21)	1.18 (1.05, 1.32)
リファンピシン 600 QD ¹²⁾	300/120 単回	12	1.31 (1.08, 1.58)	1.31 (1.05, 1.62)
フェロジピン 2.5 単回	300/120 QD	11	1.21 (1.09, 1.34)	1.22 (1.07, 1.39)
アムロジピン 5 単回	300/120 QD	12	1.56 (1.28, 1.89) ^a 1.14 (1.04, 1.25) ^t	2.51 (2.00, 3.15) ^a 2.18 (1.88, 2.53) ^t
ロサルタン 50 単回	300/120 QD	12	1.31 (1.16, 1.49)	1.36 (1.17, 1.58)
バルサルタン 80 単回	300/120 QD	12	1.02 (0.98, 1.06) ^u 1.05 (1.01, 1.09) ^v	0.96 (0.91, 1.02) ^u 0.98 (0.93, 1.03) ^v
メサドン 20-120 QD	300/120 QD	11	1.17 (1.08, 1.27) ^v 1.07 (0.90, 1.28) ^x 1.30 (1.19, 1.42) ^r	1.08 (0.97, 1.19) ^v 0.88 (0.74, 1.06) ^x 1.25 (1.17, 1.34) ^r
ブプレノルフィン/ナロキ ソン 6/24 QD	300/120 QD	12	1.01 (0.95, 1.09)	0.94 (0.82, 1.08)
シクロスポリン 400 単回 ¹²⁾	300/120 単回	11	1.45 (1.24, 1.70)	1.50 (1.25, 1.82)
タクロリムス 1 単回	300/120 QD	10	1.47 (1.15, 1.87)	1.34 (0.89, 1.98)
ラルテグラビル 400 BID	300/120 QD	12	1.84 (1.72, 1.98)	2.05 (1.73, 2.43)
リルビリン 25 QD	300/120 QD	12	1.29 (1.18, 1.42) ^x 1.87 (1.74, 2.02) ^{a1}	1.30 (1.21, 1.40) ^x 2.03 (1.78, 2.32) ^{a1}
ダルナビル/リトナビル 800/100 QD ¹²⁾	300/120 QD	12	1.24 (1.14, 1.34) ^{b1} 1.23 (1.10, 1.38) ^{a1}	1.11 (1.01, 1.23) ^{b1} 1.17 (0.95, 1.45) ^{a1}
ロビナビル・リトナビル 400・100 BID ²²⁾	300/120 QD	9	1.11 (1.03, 1.19) ^{c1} 1.30 (1.21, 1.40) ^{a1}	1.00 (0.90, 1.10) ^{c1} 1.21 (1.05, 1.38) ^{a1}
アタザナビル/リトナビル 300/100 単回 ¹²⁾	300/120 QD	11	1.03 (0.99, 1.06) ^{d1} 1.07 (1.02, 1.12) ^{d2} 1.29 (1.23, 1.35) ^{d3}	1.06 (0.97, 1.14) ^{d1} 1.04 (0.95, 1.14) ^{d2} 1.22 (1.08, 1.38) ^{d3}
エファビレンツ・エムトリ シタピン・テノホビルジソ プロキシルアマル酸 600・200・300 QD	300/120 QD	12	1.47 (1.37, 1.57) ^{e1} 1.42 (1.32, 1.52) ^{e2} 1.12 (1.09, 1.16) ^{e3} 1.06 (0.99, 1.13) ^{d3}	1.36 (1.24, 1.49) ^{e1} 1.29 (1.22, 1.38) ^{e2} 1.07 (1.00, 1.14) ^{e3} 1.04 (0.99, 1.09) ^{d3}
エルビテグラビル・コビシ スタット・エムトリシタピン ・テノホビルアラフェナミド 150・150・200・10 QD	300/120 QD	12	1.05 (0.99, 1.10) ^{f1} 1.13 (1.05, 1.21) ^{f2} 1.03 (0.97, 1.09) ^{f3}	0.96 (0.89, 1.05) ^{f1} 1.10 (1.01, 1.19) ^{f2} 0.99 (0.90, 1.10) ^{f3}
アバカビル・ドルテグラビル ・ラミブジン 600・50・300 QD	300/120 QD	12	2.25 (1.86, 2.72) ^{g1} 1.21 (1.13, 1.29) ^{g2}	1.66 (1.23, 2.22) ^{g1} 0.85 (0.76, 0.96) ^{g2}
ゾホスビル 400 QD	400/120 QD	8		

Lovastatin, norgestimate, tolbutamide: 国内未発売
a: シンバスタチン, b: シンバスタチンヒドロキシ酸, c: lovastatin, d: lovastatin acid, e: エチニルエストラジオール, f: ノルゲストレル, g: norelgestromin, h: カフェイン, i: パラキサンチン, j: tolbutamide, k: オメプラゾール, l: 5-ヒドロキシオメプラゾール, m: ミダゾラム, n: 1-

ヒドロキシミダゾラム, o: デキストロメトトルファン, p: デキストロトルファン, q: カルバマゼピン, r: カルバマゼピン-10, 11-エポキシド, s: ロサルタン, t: ロサルタンカルボキシン酸, u: R-メサドン, v: S-メサドン, w: プレノルフィン, x: ナロキソン, y: ノルブプレノルフィン, z: ダルナビル, al: リトナビル, bl: ロビナビル, cl: アタザナビル, dl: エファビレンツ, d2: エムトリシタピン, d3: テノホビル, el: エルビテグラビル, e2: コビシスタット, e3: エムトリシタピン, fl: アバカビル, f2: ドルテグラビル, f3: ラミブジン, gl: ゾホスビル, g2: GS-331007
QD: 1日1回投与, BID: 1日2回投与

9. 心電図に対する影響 (外国人データ)²²⁾

健康成人 (48 例) を対象に、グレカブレビル (600mg まで) 及びビブレンタスビル (240mg まで) の QTc 間隔に及ぼす影響をモキシフロキサシン (400mg) 陽性対照の TQT 試験で検討した。グレカブレビル及びビブレンタスビルは QTc 間隔を延長しなかった。

■臨床成績

国内第Ⅲ相試験²²⁾

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (ジェノタイプ 1, 2, 3, 4, 5 又は 6) における本剤の有効性及び安全性を検討するために、2 つの無作為化非盲検並行群間比較試験 (M15-594 試験及び M15-828 試験) を実施した。

M15-594 試験において、DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者 (ジェノタイプ 1, eGFR30mL/min/1.73m² 以上かつ Y93H 変異なし) における投与終了 12 週後に HCV RNA 量が定量限界未満であった患者の割合 (SVR12 率) は、本剤 8 週投与 99.1% (105/106 例) 及び対照薬 (オムビタスビル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル配合剤) 12 週投与 100% (52/52 例) であり、群間差 [95% 信頼区間] は -0.9 [-2.8, 0.9] % であり、95% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、対照薬に対する本剤の非劣性が示された。

M15-828 試験において、DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者 (ジェノタイプ 2, eGFR30mL/min/1.73m² 以上) における SVR12 率は、本剤 8 週投与で 97.8% (88/90 例)、対照薬 (ゾホスビル/リビリン併用) 12 週投与で 93.5% (43/46 例) であり、群間差 [95% 信頼区間] は 4.3 [-3.5, 12.1] % であり、95% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、対照薬に対する本剤の非劣性が示された。

国内第Ⅲ相試験における SVR12 率は下表のとおりであった。なお、ジェノタイプ 4, 5 又は 6 の患者は組み入れられなかった。

背景因子				SVR12 率
ジェノ タイプ 1	DAA 未治療 ^{a)}	慢性肝炎	eGFR 30 以上	99.1 (105/106)
			Y93H 変異あり	100 (23/23)
		eGFR 30 未満		100 (3/3)
				100 (38/38)
	DAA 既治療 ^{b)}	慢性肝炎		96.4 (27/28)
				75.0 (3/4)
		前治療薬	NS3/4A プロテアーゼ 阻害剤	93.8 (30/32)
			NS5A 阻害剤	93.3 (28/30)
	DAA 未治療 ^{a)}	慢性肝炎	eGFR 30 以上	97.8 (88/90)
			eGFR 30 未満	100 (7/7)
	DAA 既治療 ^{b)}	慢性肝炎		100 (1/1)
				100 (1/1)
ジェノ タイプ 2	DAA 未治療 ^{a)}	慢性肝炎		80.0 (8/10)
				100 (2/2)
	DAA 既治療 ^{b)}	慢性肝炎		
ジェノ タイプ 3	DAA 未治療 ^{a)}	慢性肝炎		
	DAA 既治療 ^{b)}	慢性肝炎		

% (例数), eGFR (mL/min/1.73m²)

DAA: NS3/4A プロテアーゼ阻害剤, NS5A 阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤, a) 慢性肝炎患者には本剤 8 週投与, 代償性肝硬変患者には本剤 12 週投与, b) 本剤 12 週投与, c) 肝硬変は、肝生検による診断, 若しくはファイブテスト/APRI, フィブロスキャン又はγグロブリン値, ヒアルロン酸値及び血小板数を用いた判別式により判定

海外臨床試験²²⁾

DAA 既治療のジェノタイプ 1 又は 2 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験における本剤 12 週間投与時の SVR12 率は下表のとおりであった。

	前治療薬	試験名	SVR12 率	
			慢性肝炎	代償性肝硬変
ジェノタイプ 1	NS3/4A プロテアーゼ 阻害剤及び NS5A 阻 害剤	M15-410	75.0 (6/7)	100 (1/1)
			85.7 (6/7)	—
			100 (7/7)	100 (7/7)
			81.8 (9/11)	—
	NS5A 阻害剤 (NS3/4A プロテアーゼ阻害剤 投与歴なし)	M13-590	88.9 (8/9)	85.7 (6/7)
			100 (4/4)	—
			100 (2/2)	—
			100 (2/2)	—
	NS5B ポリメラーゼ阻 害剤	M14-172	—	100 (4/4)
		M15-462	100 (1/1)	100 (1/1)
		M15-464	100 (1/1)	—

ジェノタイプ 2	NS5B ポリメラーゼ阻 害剤	M14-172	—	100 (6/ 6)
		M15-464	100 (5/ 5)	—

% (例数), —: 該当被験者なし
†: 単剤のグレカプレビル及びビブレンタスビルをそれぞれ300mg及び120mg投与した患者

DAA 未治療又は既治療のジェノタイプ 3, 4, 5又は6のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験において、本剤 12 週間投与時の SVR12 率は、ジェノタイプ3で85.7~100%, ジェノタイプ4で98.7~100%, ジェノタイプ5で100%, ジェノタイプ6で100%であった。

12 歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験²⁹⁾

未治療又はインターフェロン製剤既治療の12歳以上18歳未満のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者 (ジェノタイプ1, 2, 3, 4, 5又は6) を対象とした非盲検非対照試験 (M16-123 試験) における SVR12 率は、100% (47/47 例) であった。各部分集団における SVR12 率は下記のとおりであった。DAA 既治療患者、C 型代償性肝硬変患者、ジェノタイプ5又は6の患者は組み入れられなかった。

C 型慢性肝炎患者

ジェノタイプ	DAA 既治療	SVR12 率		
		全体集団	日本人	外国人
ジェノタイプ1	あり	—	—	—
	なし [§]	100 (37/37)	100 (2/2)	100 (35/35)
ジェノタイプ2	あり	—	—	—
	なし [§]	100 (3/3)	100 (2/2)	100 (1/1)
ジェノタイプ3	あり	—	—	—
	なし [§]	100 (4/4)	—	100 (4/4)
ジェノタイプ4	あり	—	—	—
	なし [§]	100 (3/3)	—	100 (3/3)

% (例数), —: 該当被験者なし

§: 未治療又はインターフェロン製剤 (リバビリン併用の有無を問わない) 既治療

■薬効薬理

1. 作用機序^{29), 31)}

グレカプレビルは、HCV 遺伝子にコードされる複合タンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須な HCV NS3/4A プロテアーゼを阻害する。ビブレンタスビルは、ウイルス複製に必須な HCV NS5A を阻害する。

2. 抗ウイルス活性^{29), 31), 32), 33), 34)}

グレカプレビルは、遺伝子組換え HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a 及び 6a の NS3/4A プロテアーゼを阻害した (IC₅₀ 値は 3.5~11.3nmol/L)。グレカプレビルは、HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a 及び 6a の HCV レプリコン細胞において RNA 複製を阻害した (EC₅₀ 値は 0.85~4.6nmol/L)。グレカプレビルは臨床分離株由来の HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d 及び 6a の HCV NS3 領域含有 HCV レプリコン細胞において、RNA 複製を阻害した (EC₅₀ 値は 0.05~3.8nmol/L)。

ビブレンタスビルは、HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a 及び 3b の HCV レプリコン細胞において RNA 複製を阻害した (EC₅₀ 値は 1.4~4.3 及び 15.6pmol/L)。ビブレンタスビルは、臨床分離株由来の HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a, 6a, 6a 及び 6p の HCV NS5A 領域含有 HCV レプリコン細胞において RNA 複製を阻害した (EC₅₀ 値は 0.27~3.5pmol/L)。

グレカプレビル及びビブレンタスビルは、HCV ジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコン細胞に対して、相加又は相乗的な抗ウイルス活性を示した。

3. 薬剤耐性^{27), 29), 35)}

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス活性に影響するアミノ酸変異を組み込んだ HCV レプリコン細胞を用いた検討において、グレカプレビルの抗ウイルス活性が 1/5 以下となったアミノ酸変異は、HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a 及び 4a における 156 位の変異、HCV ジェノタイプ 3a における 80 位の変異、並びに HCV ジェノタイプ 1a, 1b, 3a, 4a 及び 6a における 168 位の変異であった。HCV ジェノタイプ 5 におけるグレカプレビルに対する耐性変異については、未検討である。

NS5A 阻害剤の抗ウイルス活性に影響するアミノ酸変異を組み込んだ HCV レプリコン細胞を用いた検討において、ビブレンタスビルの抗ウイルス活性が 1/5 以下となったアミノ酸変異は、HCV ジェノタイプ 1a における 28 位, 30 位, 62 位及び 93 位の変異、及び HCV ジェノタイプ 1b における 32 位の欠損であった。

国内第Ⅲ相試験で本剤を投与された DAA 未治療の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 (HCV ジェノタイプ 1 又は 2) において、ウイルス学的治療不成功例はみられなかった。DAA 未治療の HCV ジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎患者において、ウイルス学的治療不成功例が 2 例認められ、NS3 領域の解析はできなかったが、NS5A 領域の解析で、1 例は、投与前後に G92E、投与後に L28F 及び Y93H が認められ、もう 1 例は、投与前後に V31M、投与後に Y93H が認められた。DAA 既治療の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (HCV ジェノタイプ 1b) において、ウイルス学的治療不成功例 2 例のうち 1 例は、投与前に NS3 領域の Y56F 及び S122G、投与後に NS3 領域の D168V 及び NS5A 領域の P32L 及び P32 欠損、投与後に NS3 領域の A156D/A156V が認められ、もう 1 例は、投与前後に NS3 領域の V56P, Q80L 及び V170I 並びに NS5A 領域の L31F 及び P32 欠損が認められた。

海外試験の併合解析の結果、HCV ジェノタイプ 3 の患者において NS5A 領域の A30K に関連する SVR12 率の低下が認められ、HCV ジェノタイプ 4, 5 又は 6 の患者においては、ウイルス学的治療不成功例はみられなかった。

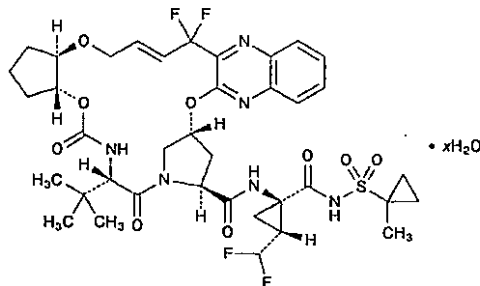
4. 交差耐性²⁹⁾

In vitro において、他の NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と同様に NS3/4 領域の 80, 156 又は 168 位のアミノ酸変異に対して、グレカプレビルの抗ウイルス活性の低下が認められた。他の NS5A 阻害剤に耐性を示す NS5A 領域の 24, 28, 30, 31 又は 58 位のアミノ酸変異に対して、ビブレンタスビルの抗ウイルス活性を保持していた。グレカプレビルは、NS5A 阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤の耐性に関連したア

ミノ酸変異に対して、抗ウイルス活性を保持していた。ビブレンタスビルは、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤の耐性に関連したアミノ酸変異に対して、抗ウイルス活性を保持していた。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: グレカプレビル水和物 (Glecaprevir Hydrate) [JAN]

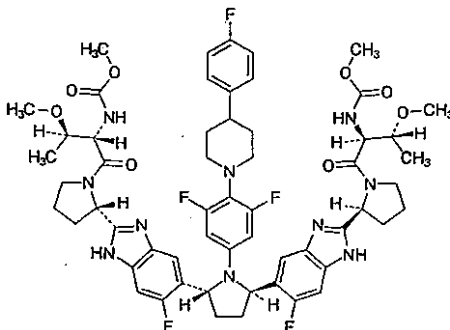
化学名: (3a*R*, 7*S*, 10*S*, 12*R*, 21*E*, 24a*R*) -7- [(1, 1-ジメチルエチル) -*N*-{(1*R*, 2*R*) -2- (ジフルオロメチル) -1- [(1-メチルシクロプロパン-1-イル)カルボニル] シクロプロピル} -20, 20-ジフルオロ-5, 8-ジオキソ-2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 23, 24a-ドデカヒドロ-1*H*, 10*H*-9, 12-メタノシクロペンタ [18, 19] [1, 10, 17, 3, 6] トリオキサジアザシクロノナデシノ [11, 12-*d*] キノキサリン-10-カルボキサミド 水和物

分子式: C₃₈H₄₆F₄N₆O₄S · xH₂O

分子量: 838.87 (無水物として)

性状: 白色の粉末又は塊。エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式:



一般名: ビブレンタスビル (Pibrentasvir) [JAN]

化学名: *N*, *N'* - [(2*R*, 5*R*) -1- (3, 5-ジフルオロ-4- (4- (4-フルオロフェニル) ビペリジン-1-イル) フェニル) ピロリジン-2, 5-ジイル) ビス [(6-フルオロ-1*H*-ベンズイミダゾール-5, 2-ジイル) [(2*S*) -ピロリジン-2, 1-ジイル] [(2*S*, 3*R*) -3-メトキシ-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]]] ジカルバミン酸ジメチル

分子式: C₅₇H₄₆F₈N₁₀O₄

分子量: 1,113.18

性状: 白色から淡黄色の粉末又は塊。エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■包装

マヴィレット配合錠: 42 錠 [3 錠 (PTP) × 14]

■主要文献

- 社内資料: ラット乳汁分泌及び授乳中、妊娠ラット組織分布試験
- 社内資料: ラット乳汁代謝物プロファイル
- 社内資料: ラット出生前・出生後発達試験
- 社内資料: マウス出生前・出生後発達試験
- 社内資料: 第Ⅰ相試験 (外国人)
- 社内資料: 第Ⅰ相試験
- 社内資料: グレカプレビル吸収・分布・代謝・排泄試験
- 社内資料: ビブレンタスビル吸収・分布・代謝・排泄試験
- 社内資料: 薬物動態概要
- 社内資料: 肝機能障害患者における試験
- 社内資料: 腎機能障害患者における試験
- 社内資料: 日本人被験者 (第Ⅲ相試験) の母集団薬物動態解析
- 社内資料: ジェノタイプ 1~6 感染 12~18 歳小児被験者 (第Ⅱ/Ⅲ相試験) の母集団薬物動態解析
- 社内資料: シクロスポリン (100mg 単回投与) との薬物相互作用試験
- 社内資料: シクロスポリン (400mg 単回投与) との薬物相互作用試験
- 社内資料: リファンピシンとの薬物相互作用試験
- 社内資料: カルバマゼピンとの薬物相互作用試験
- 社内資料: アタザナビル (リトナビル併用) との薬物相互作用試験
- 社内資料: ダルナビル (リトナビル併用) との薬物相互作用試験

- 20) 社内資料：ロビナビル・リトナビルとの薬物相互作用試験
- 21) 社内資料：アトルバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンとの薬物相互作用試験
- 22) 社内資料：ダビガトランとの薬物相互作用試験
- 23) 社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用試験
- 24) 社内資料：シンバスタチン及びlovastatinとの薬物相互作用試験
- 25) 社内資料：エチニルエストラジオール・norgestimate及びエチニルエストラジオール・レボノルゲストレルとの薬物相互作用試験
- 26) 社内資料：Thorough QT試験
- 27) 社内資料：日本人被験者での有効性・安全性試験（第Ⅲ相試験）
- 28) 社内資料：ジェノタイプ1～6 感染被験者での海外有効性・安全性試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）
- 29) 社内資料：ジェノタイプ1～6 感染小児被験者での薬物動態・安全性・有効性評価のための国際共同試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）
- 30) 社内資料：グレカブレビル作用機序
- 31) 社内資料：ビブレンタスビル作用機序
- 32) 社内資料：グレカブレビル及びビブレンタスビル *in vitro* 有効性試験
- 33) 社内資料：グレカブレビル・ビブレンタスビル *in vitro* 有効性試験
- 34) Krishnan P., et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 2018; 62:e01249-18
- 35) 社内資料：*in vitro* 薬剤耐性試験
- 36) 社内資料：*in vitro* 交差耐性試験

■文献請求先

アッヴィ合同会社 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦 3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874

貯 法: 遮光、2~8℃保存

使用期限: 包装に表示

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体

日本標準商品分類番号

874291

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品*

ダラザレックス® 点滴静注 100mg ダラザレックス® 点滴静注 400mg

DARZALEX® Intravenous Infusion

ダラツムマブ (遺伝子組換え) 製剤

* 注意一医師等の処方箋により使用すること

【警 告】

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症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【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】

販売名		ダラザレックス 点滴静注 100mg	ダラザレックス 点滴静注 400mg
有効成分		ダラツムマブ（遺伝子組換え）	
含量/容量 （1 バイアル中）		100mg/5mL	400mg/20mL
添加物	D-マンニトール	127.5mg	510.0mg
	塩化ナトリウム	17.5mg	70.1mg
	酢酸ナトリウム水和物	14.8mg	59.3mg
	ポリソルベート 20	2.0mg	8.0mg
	水酢酸	0.9mg	3.7mg
性状		無色～黄色の液	
pH		5.3～5.8	
浸透圧比		約 1（生理食塩液に対する比）	

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】

多発性骨髄腫

【効能・効果に関連する使用上の注意】

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用 法・用 量】

通常、成人にはダラツムマブ (遺伝子組換え) として、1回16 mg/kgを以下の投与間隔で点滴静注する。

ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン併用の場合:

1週間間隔 (1～6週目)、3週間間隔 (7～54週目) 及び4週間間隔 (55週目以降)

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合 (再発又は難治性の場合に限る):

1週間間隔 (1～8週目)、2週間間隔 (9～24週目) 及び4週間間隔 (25週目以降)

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合 (再発又は難治性の場合に限る):

1週間間隔 (1～9週目)、3週間間隔 (10～24週目) 及び4週間間隔 (25週目以降)

	100mg	400mg
承認番号	22900AMX00983000	22900AMX00984000
薬価収載	2017年11月	
販売開始	2017年11月	
国際誕生	2015年11月	
効能追加	2019年MM月	

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与間隔、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、避発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。なお、慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者には、本剤の投与後処置として気管支拡張薬及び吸入ステロイド薬の投与を考慮すること。
4. 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000 mLとし、50mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は200mL/時とする。

本剤の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度 (mL/時)			
		0～1時間	1～2時間	2～3時間	3時間以降
初回投与	1,000mL				
2回目投与以降	500mL ^{*1}	50	100	150	200
3回目投与以降	500mL	100 ^{*2}	150	200	

*1: 初回投与開始時から3時間以内にinfusion reactionが認められなかった場合、500mLとすることができる。

*2: 初回及び2回目投与時に最終速度が100mL/時以上でinfusion reactionが認められなかった場合、100mL/時から開始することができる。

5. Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

- 1) Grade 1～3: 本剤の投与を中断すること。Infusion reactionが回復した場合には、infusion reaction発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。infusion reactionの再発が認められなかった場合は、上記の表「本剤の希釈後の総量及び投与速度」を参照し、投与速度を変更することができる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが3回発現した場合は本剤の投与を中止すること。
- 2) Grade 4: 本剤の投与を中止すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者 [本剤投与後に避発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
1) 本剤投与により、アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等の infusion reaction が報告されており、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。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は、本剤の投与を中断又は中止し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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照)
2) 好中球減少、血小板減少、リンパ球減少及び発熱性好中球減

少症等の骨髓抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、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) 本剤は、赤血球上に発現している CD38 と結合し、間接クームス試験結果が偽陽性となる可能性がある。当該干渉は本剤最終投与より6ヵ月後まで持続する可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施をすること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。¹⁾（「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）

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

3. 副作用

ダラツムマブ（遺伝子組換え）、ボルテゾミブ、メルファラン、ブレドニゾン併用療法：

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において、333 例中 193 例（58.0%）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、infusion reaction 103 例（30.9%）、好中球減少 71 例（21.3%）、血小板減少 63 例（18.9%）、貧血 28 例（8.4%）、呼吸困難 24 例（7.2%）等であった。（効能追加承認時）

ダラツムマブ（遺伝子組換え）、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法：

1 レジメン以上の前治療歴を有する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 相臨床試験において、283 例中 215 例（76.0%）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、infusion reaction 158 例（55.8%）、好中球減少 43 例（15.2%）、上気道感染 43 例（15.2%）、疲労 35 例（12.4%）、咳嗽 34 例（12.0%）等であった。（承認時）

ダラツムマブ（遺伝子組換え）、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用療法：

1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第 III 相臨床試験において、243 例中 182 例（74.9%）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、infusion reaction 120 例（49.4%）、血小板減少 73 例（30.0%）、呼吸困難 34 例（14.0%）、咳嗽 30 例（12.3%）、疲労 27 例（11.1%）等であった。（承認時）

1) 重大な副作用

- (1) Infusion reaction：アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等の infusion reaction（44.4%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度の infusion reaction が認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 骨髄抑制：血小板減少（18.5%）、好中球減少（15.3%）、リンパ球減少（5.7%）及び発熱性好中球減少症（0.9%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 感染症：肺炎（5.4%）等の重篤な感染症や、B 型肝炎ウイルスの再活性化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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- (4) 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、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

2) その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
感染症および寄生虫症		上気道感染	インフルエンザ
血液およびリンパ系障害		貧血	
神経系障害			頭痛、末梢性感覚

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
血管障害			ニューロパシー
心臓障害			高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	咳嗽	肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	
筋骨格系および結合組織障害			筋痙攣
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫

頻度は再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした併用療法海外第 III 相臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした併用療法の国際共同第 III 相臨床試験の集計結果による。

4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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、原則として投与しないこと。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、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、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。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1 モノクローナル抗体に胎盤透過性があることが知られている。男性の受胎能に対する影響は検討されておらず不明である。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。]

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. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 1) 本剤は赤血球上の CD38 と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するために、ジチオスレイトール（DTT）処理（本剤と赤血球上の CD38 との結合を阻害する）を考慮すること。Kell 血液型抗原は DTT 処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいて Kell 血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。¹⁾（「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 本剤はヒト IgGκ 型モノクローナル抗体であり、血清中 M タンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgGκ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効（CR）の評価及び CR からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

8. 適用上の注意

1) 調製時

- (1) 患者の体重に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。
- (2) 本剤が無色から黄色であることを確認する。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。
- (3) 無菌環境下において、日局生理食塩水の点滴バッグ又は容器より、追加する本剤と同量抜き取る。
- (4) 本剤を必要量抜き取り、日局生理食塩水の点滴バッグ及び容器に本剤を加える。ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリオレフィン混合製又はエチレンビニルアセテートの点滴バッグ及び容器を用いること。希釈は無菌環境下で行うこと。未使用残液については適切に廃棄すること。
- (5) 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。

2) 投与時

- (1) 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。本剤はタンパク質であるため、本剤の希釈液は半透明又は白色の粒子が認められる可能性がある。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。
- (2) 本剤は保存剤を含んでいないため、室内光下にて室温のもと、本剤の希釈液は投与時間も含め 15 時間以内に投与すること。
- (3) 希釈後直ちに投与しない場合は、遮光下にて 2℃～8℃で 24 時間保管することができる。冷凍しないこと。
- (4) 本剤の希釈液を投与する際は、パイロジェンフリー（エンドトキシンフリー）で蛋白結合性の低いポリエーテルスル

ホン、ポリスルホン製のインラインフィルター（ポアサイズ 0.22µm 又は 0.2µm）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製で輸液ポンプを備えた投与セットを用いること。

(5) 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

(6) 再利用のために、未使用残液を保管しないこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

9. その他の注意

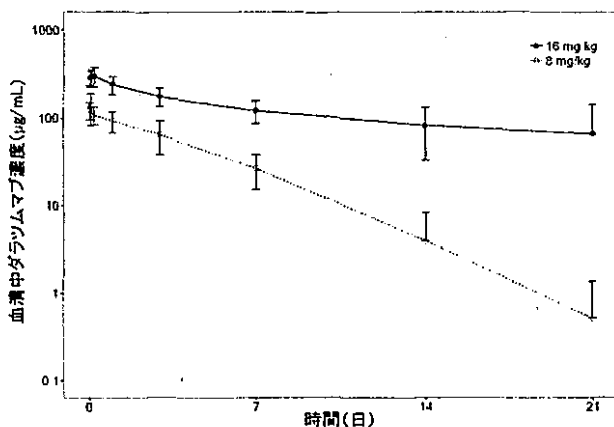
本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.5%（2例）であり、このうち1例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。

【薬物動態】

血清中濃度

MMY1002 試験（国内試験）²⁾

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者9例に、本剤8又は16 mg/kg を初回投与し、21日間ウォッシュアウト後、第22日から1週間隔で6週にわたり反復投与（合計7回）した。本剤16 mg/kg 群の平均血清中濃度は、初回投与終了時に321 µg/mL、1週間隔での最終（7回目）投与前に601 µg/mL、投与終了時に1094 µg/mL であった。



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を初回投与したときの血清中ダラツムマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差、片対数プロット）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤初回投与時及び1週間隔での最終（7回目、第57日）投与時の薬物動態パラメータ

第1日	8 mg/kg (N=4)	16 mg/kg (N=5)
C _{max} (µg/mL)	140 (52)	321 (73)
AUC _{inf} (h·µg/mL)	13370 (4547)	122203 (143037)
AUC _{0-7day} (h·µg/mL)	10156 (2989)	28897 (6903)
T _{1/2} (h)	68 (15)	407 (515)
V (mL/kg)	65 (26)	72 (18)
第57日	8 mg/kg (N=3)	16 mg/kg (N=3)
C _{trough} (µg/mL)	138 (11)	601 (236)
C _{max} (µg/mL)	350*	1094 (399)
AUC _{0-7day} (h·µg/mL)	36753*	125836 (37082)

平均（標準偏差）
N=2

MMY3007 試験（国際共同試験）⁵⁾

未治療の多発性骨髄腫患者329例（うち日本人11例）に、本剤16 mg/kg をボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン又はprednisoneとの併用療法にて1週間隔で6週、続いて3週間隔で48週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に267 µg/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に274 µg/mL、投与終了時に596 µg/mL、3週間隔での9回目投与の投与前に296 µg/mL、投与終了時に636 µg/mL であった。

：国内未承認

MMY3003 試験（国際共同試験）³⁾

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者283例（うち日本人20例）に、本剤16 mg/kg をレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は

4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に329 µg/mL、1週間隔での最終（8回目）投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に608 µg/mL、投与終了時に972 µg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後に255 µg/mL であった。

MMY3004 試験（海外試験）⁴⁾

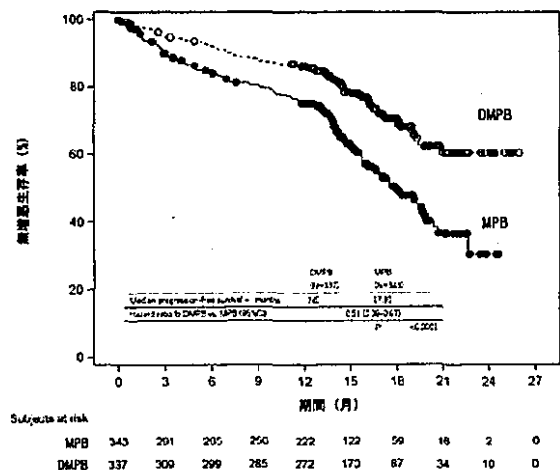
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者243例に、本剤16 mg/kg をボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で9週、続いて3週間隔で15週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に318 µg/mL、1週間隔での7回目投与の投与前に502 µg/mL、投与終了時に860 µg/mL、3週間隔での最終投与から3週間後（4週間隔投与への移行日）の投与前に371 µg/mL、4週間隔投与への移行から約3ヵ月後に289 µg/mL であった。

【臨床成績】

◇未治療の多発性骨髄腫

MMY3007 試験（国際共同試験）⁵⁾

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例（日本人患者24例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン又はprednisoneの併用療法（MPB療法）とMPB療法に本剤を上乗せしたDMPB療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月（95%信頼区間：16.1～19.8）であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.51、95%信頼区間：0.39～0.67、p<0.0001（層別Log-rank検定）〕。



無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線【MMY3007 試験】

DMPB群：本剤+ボルテゾミブ+メルファラン+ブレドニゾロン又はprednisone、MPB群：ボルテゾミブ+メルファラン+ブレドニゾロン又はprednisone

- 注1) 本剤の用法・用量：1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16 mg/kg を、1週間隔（1～5週目）、3週間隔（7～54週目）及び4週間隔（55週目以降）で点滴静注した。
- 注2) ボルテゾミブの用法・用量：21日間を1サイクルとし、1.3 mg/m² を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) メルファランの用法・用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9 mg/m² を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) ブレドニゾロン又はprednisoneの用法・用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60 mg/m² を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

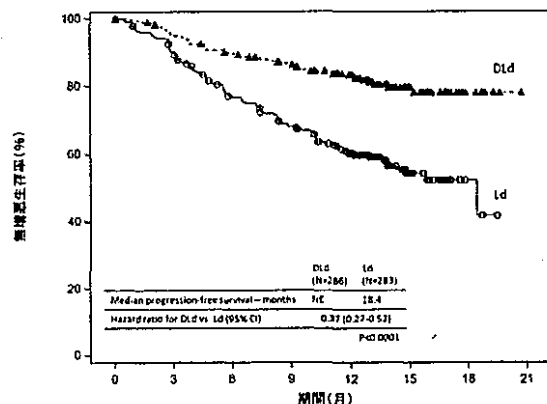
：国内未承認

◇再発又は難治性の多発性骨髄腫

MMY3003 試験（国際共同試験）³⁾

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者569例（日本人患者36例を含む）を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法（Ld療法）とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で18.4ヵ月（95%信頼区間：13.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.37、95%信頼区間：0.27～0.52、p<0.0001（層別Log-rank検定）〕。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で20.3ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認め

られていない [ハザード比: 0.64、95%信頼区間: 0.40~1.01、 $p=0.0534$ (非層別 Log-rank 検定)、2016 年 3 月 7 日クリニカルカットオフ]。



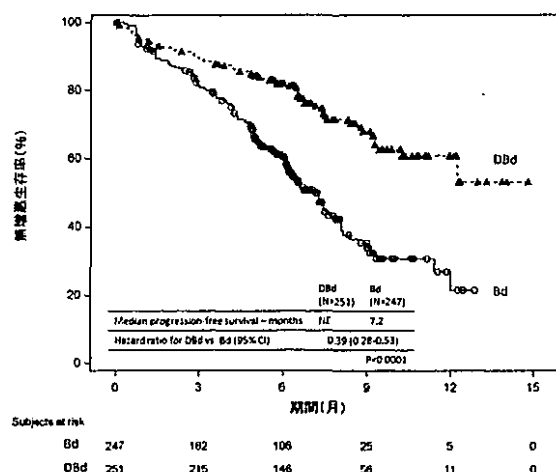
無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3003 試験]

Dld 群: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン, Ld 群: レナリドミド+デキサメタゾン

- 注1) 本剤の用法・用量: 28 日間を 1 サイクルとし、1 回 16mg/kg を、1 週間間隔 (1~8 週目)、2 週間間隔 (9~24 週目) 及び 4 週間間隔 (25 週目以降) で点滴静注した。
- 注2) レナリドミドの用法・用量: 28 日間を 1 サイクルとし、CrCL >60 mL/min の被験者には 25 mg を、CrCL 30~60 mL/min の被験者には 10 mg を 1 日 1 回、21 日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) デキサメタゾンの用法・用量: 28 日間を 1 サイクルとし、40mg を、1、8、15 及び 22 日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者は除外した。

MMY3004 試験 (海外試験) 4)

1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 498 例を対象に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法 (Bd 療法) と Bd 療法に本剤を上乗せした DBd 療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DBd 群では未到達、Bd 群で 7.2 カ月 (95%信頼区間: 6.2~7.9) であり、DBd 群で統計学的に有意な延長を示した [ハザード比: 0.39、95%信頼区間: 0.28~0.53、 $p<0.0001$ (層別 Log-rank 検定)]。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない [ハザード比: 0.77、95%信頼区間: 0.47~1.26、 $p=0.2975$ (非層別 Log-rank 検定)、(2016 年 1 月 11 日クリニカルカットオフ)]。



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3004 試験]

DBd 群: 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン, Bd 群: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

- 注1) 本剤の用法・用量: 1~8 サイクルまでは 21 日間を 1 サイクル、9 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとし、1 回 16mg/kg を、1 週間間隔 (1~9 週目)、3 週間間隔 (10~24 週目) 及び 4 週間間隔 (25 週目以降) で点滴静注した。

- 注2) ボルテゾミブの用法・用量: 21 日間を 1 サイクルとし、1.3 mg/m² を週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 8 サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) デキサメタゾンの用法・用量: 21 日間を 1 サイクルとし、8 サイクルまで 20mg を 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者は除外した。

【薬効薬理】

作用機序 6)~11)

ダラツマブ (遺伝子組換え) はヒト CD38 に結合し、補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性、抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ダラツマブ (遺伝子組換え)

Daratumumab (Genetical Recombination)

分子量: 約 148,000

本質: ヒト CD38 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。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

【承認条件】

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 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】

ダラザレックス点滴静注 100mg: 1 バイアル

ダラザレックス点滴静注 400mg: 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Chapuy CL, et al.: Transfusion., 2016 (doi:10.1111/trf.13789)
- 2) ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (社内資料 54767414MMY1002 試験)
- 3) ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (社内資料 54767414MMY3003 試験)
- 4) ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (社内資料 54767414MMY3004 試験)
- 5) ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (社内資料 54767414MMY3007 試験)
- 6) ダラツマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績 (社内資料 GMB3003-003)
- 7) ダラツマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績 (社内資料 GMB3003-004)
- 8) ダラツマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績 (社内資料 GMB3003-115)
- 9) ダラツマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績 (社内資料 GMB3003-011)
- 10) ダラツマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績 (社内資料 GMB3003-116)
- 11) ダラツマブの CD38 酵素活性の調節作用に関する非臨床成績 (社内資料 GMB3003-013)

〈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。
 ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター
 〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
 フリーダイヤル 0120-183-275
 FAX 0120-275-831
 受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日および会社休日を除く)

2019年5月改訂版(第11版)を基に作成(下線部:変更箇所、取消線:削除箇所)

貯 法: 遮光・室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
使用期限: 包装に表示日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

毒薬
処方箋医薬品

ベルケイド®注射用 3mg

VELCADE® Injection
注射用ボルテゾミブ

*注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMX10868000
薬価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
国際誕生	2003年5月
効能追加	2018年3月
再審査結果	2018年3月
用法用量追加	2019年MM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、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症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。
3. 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等)がより高頻度で発生する可能性があるため(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)、特に以下の事項に十分注意すること。
 - 1) 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。
 - 2) 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。【「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照】
4. 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ベルケイド注射用 3mg
成分・含量	1バイアル中ボルテゾミブ 3 mg 含有
添加物	D-マンニトール 30 mg
剤形	凍結乾燥注射剤
色・性状	白色〜微黄白色の塊又は粉末
pH	4.0〜7.0 (本剤1バイアルを生理食塩液 3 mL 又は 1.2 mL に溶解したとき)

【効能・効果】

多発性骨髄腫
マンニトールリンパ腫
原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

多発性骨髄腫及びマンニトールリンパ腫の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

1. 多発性骨髄腫
通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²(体表面積)を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。
A法:
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12〜21日目)する。この3

週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間(1、8日目)投与し、13日間休薬(9〜21日目)する。この3週間は1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。

B法(再発又は難治性の場合に限る):

週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12〜21日目)する。この3週間は1サイクルとし、投与を繰り返す。

8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)投与した後、13日間休薬(23〜35日目)する。この5週間は1サイクルとし、投与を繰り返す。

2. マントル細胞リンパ腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²(体表面積)を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬(12〜21日目)する。この3週間は1サイクルとし、6サイクルまで(6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで)投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

3. 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²(体表面積)を1、4、8、11日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬(12〜21日目)する。この3週間は1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 多発性骨髄腫の場合、週1回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
2. マントル細胞リンパ腫の場合、本剤を含むがん化学療法については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。
3. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
4. 未治療の多発性骨髄腫及びマンニトールリンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
5. マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。
6. 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。
 - 1) 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫における用量調節
 - (1) Grade 3/4の副作用の場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)
Grade 3以上の非血液毒性(末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く)又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性及び危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量(0.7 mg/m²)でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4の副作用(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3 mg/m ²	1.0 mg/m ²
1.0 mg/m ²	0.7 mg/m ²
0.7 mg/m ²	投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

(2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade ^a (症状)	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1 (症状がない; 深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2 (中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限)	1.3 mg/m ² の場合1.0 mg/m ² へ減量又は1.0 mg/m ² の場合0.7 mg/m ² へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3 (高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7 mg/m ² に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4 (生命を脅かす; 緊急処置を要する)	投与中止

^aNCI-CTCAE v4.0

2) マントル細胞リンパ腫における用量調節

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

- 血小板数が100,000/μL以上、好中球数が1,500/μL以上及びヘモグロビン値が8 g/dL以上であること。
- 非血液毒性がGrade 1^a又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法・用量変更の目安

副作用	用法・用量変更の目安
発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数10,000/μL未満が発現した場合	好中球数が750/μL以上、血小板数が25,000/μL以上に回復するまで最長2週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を1段階減量して投与する。(1.3 mg/m ² の場合1.0 mg/m ² へ減量、1.0 mg/m ² の場合0.7 mg/m ² へ減量)
本剤投与日 (各サイクルの第1日目以外) に血小板数が25,000/μL未満又は好中球数が750/μL未満の場合	本剤の投与を最長2日間延期し、2日を超える延期を要する場合は本剤を休薬する。
Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与する。(1.3 mg/m ² の場合1.0 mg/m ² へ減量、1.0 mg/m ² の場合0.7 mg/m ² へ減量)
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	16. 1) (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。

^aNCI-CTCAE v4.0

7. 注射液の調製法

- 静脈内投与
1バイアルを日局生理食塩液3.0 mLで溶解して使用すること。
- 皮下投与
1バイアルを日局生理食塩液1.2 mLで溶解して使用すること。

注射液の調製法

投与経路	ボルテゾミブ (mg/バイアル)	日局生理食塩液	ボルテゾミブ 最終濃度
静脈内投与	3.0 mg	3.0 mL	1.0 mg/mL
皮下投与	3.0 mg	1.2 mL	2.5 mg/mL

【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)

- 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者 [投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている (「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]。ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。
- 肝障害のある患者 [本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くなると考えられる (「薬物動態」の項参照)]
- 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

1) 肺障害

- (1) 国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害 (間質性肺炎) による死亡例が認められており^{1), 2)}、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク

因子について臨床試験では確認されていない。

- (2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビン塩酸塩及び高用量シタラビンの24時間持続点滴 (2000 mg/m²/日) を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。
- (2) 心障害 (心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック) による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第III相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等 (急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫) の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。[「重大な副作用」の項参照]
- (3) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (4) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーの症状 (足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感) や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪 (Grade 3以上を含む) するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパチーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること [「重大な副作用」の項参照]。
末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。
- (5) 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症 (敗血症性ショック等) や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症 (好中球減少) 及び貧血 (ヘモグロビン減少) が認められているため、頻回に臨床検査 (血液検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (6) 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が25,000/μL未満の場合は、本剤を休薬すること [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第III相試験における重症の出血 (Grade 3以上) の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第III相試験において血小板数の最低値の平均は、投与前の約40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第III相試験における投与前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。[「重大な副作用」の項参照]

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第III相試験における投与前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与前の血小板数 ^{a)}	患者数 (n=331) ^{b)}	10,000/μL未満 の患者数 (%)	10,000~25,000/μL の患者数 (%)
75,000/μL以上	309	8 (3%)	36 (12%)
50,000/μL以上 75,000/μL未満	14	2 (14%)	11 (79%)
10,000/μL以上 50,000/μL未満	7	1 (14%)	5 (71%)

注1) 投与前の血小板数として50,000/μL以上を臨床試験の選択基準とした。

注2) 投与前のデータが1例で不明

- 7) 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。
- 8) AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP 及び血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 9) 低血圧 (起立性低血圧を含む) が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧 (起立性低血圧を含む) の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 10) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、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に従事させないよう注意すること。
- 11) 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞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」等) ¹⁾ を熟読すること。

3. 相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブがチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。

海外臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール ⁴⁾ 等	ケトコナゾール (400mg/日) を 4 日間反復経口投与と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35% 増加した。 ⁴⁾	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン (600mg/日) を 7 日間反復経口投与と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45% 低下した。 ⁵⁾	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注) 国内では外用剤のみ発売

4. 副作用

未治療の多発性骨髄腫患者を対象にダラツマブ (遺伝子組換え)、メルファラン及びブレドニゾンとの併用療法を検討した国際共同第 III 相試験において、333 例 (日本人 11 例を含む) 中 250 例 (75.1%) 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 [10% 以上を記載] は、血小板減少 [115 例 34.5%]、好中球減少 [104 例 31.2%]、末梢性感覚ニューロパチー [92 例 27.6%]、貧血 [39 例 11.7%] であった。 (用法追加承認時)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験、及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象にメルファラン及びブレドニゾンとの併用で本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133 例中 133 例 (100%) 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 [30% 以上を記載] は、リンパ球減少 [131 例 98.5%]、白血球減少 [128 例 96.2%]、好中球減少 [127 例 95.5%]、血小板減少 [126 例 94.7%]、貧血 [88 例 66.2%]、食欲不振 [75 例 56.4%]、下痢 [75 例 56.4%]、発疹 [75 例 56.4%]、便秘 [69 例 51.9%]、悪心 [67 例 50.4%]、LDH 増加 [67 例 50.4%]、CRP 増加 [66 例 49.6%]、発熱 [52 例 39.1%]、体重減少 [52 例 39.1%]、末梢性ニューロパチー [52 例 39.1%]、低ナトリウム血症 [51 例 38.3%]、ALP 増加 [51 例 38.3%]、倦怠感 [50 例 37.6%]、嘔吐 [47 例 35.3%]、肝機能異常 [47 例 35.3%]、高血糖 [44 例 33.1%]、高カリウム血症 [41 例 30.8%] であった。 (効能追加承認時)

再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象に本剤を静脈内投与した特定使用成績調査及び使用成績調査において、1186 例中 1060 例 (89.4%) 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 [10% 以上を記載] は、血小板減少 [691 例 58.3%]、白血球減少 [332 例 28.0%]、発熱 [299 例 25.2%]、貧血 [216 例 18.2%]、感覚減退 [199 例 16.8%]、好中球減少 [184 例 15.5%]、便秘 [183 例 15.4%]、下痢 [181 例 15.3%]、末梢性ニューロパチー [170 例 14.3%]、LDH 増加 [139 例 11.7%]、帯状疱疹 [134 例 11.3%]、CRP 増加 [129 例 10.9%]、発疹 [126 例 10.6%] であった。 (再審査終了時)

前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海外第 III 相臨床試験において、147 例中 124 例 (84%) 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 [10% 以上を記載] は、末梢性感覚ニューロパチー [51 例 35%]、血小板減少 [44 例 30%]、好中球減少 [34 例 23%]、神経痛 [34 例 23%]、貧血 [28 例 19%]、下痢 [28 例 19%]、白血球減少 [26 例 18%]、悪心 [24 例 16%]、発熱 [18 例 12%] であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例 (58%) に認められた。 (用法追加承認時)

未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験における安全性評価対象例において、240 例 (日本人 7 例を含む) 中 227 例 (94.6%) 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 [10% 以上を記載] は、好中球減少 [190 例 79.2%]、血小板減少 [163 例 67.9%]、白血球減少 [100 例 41.7%]、貧血 [86 例 35.8%]、下痢 [57 例 23.8%]、末梢性感覚ニューロパチー [52 例 21.7%]、リンパ球減少 [48 例 20.0%]、悪心 [44 例 18.3%]、疲労 [42 例 17.5%]、便秘 [41 例 17.1%]、発熱性好中球減少症 [36 例 15.0%]、発熱 [33 例 13.8%]、食欲不振 [31 例 12.9%]、無力症 [29 例 12.1%]、神経痛 [25 例 10.4%] であった。 (効能追加承認時)

1) 重大な副作用

- 肺障害: 間質性肺炎 (0.1%、2.5%³⁾)、急性肺水腫 (0.6%、0.4%³⁾)、胸水 (0.1%、1.6%³⁾)、急性呼吸窮迫症候群 (0.1%、頻度不明³⁾) があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。
- 心障害: うっ血性心不全 (1.2%)、心嚢液貯留 (0.1%)、心原性ショック (0.1%)、心停止 (0.1%)、心肺停止 (頻度不明) があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。海外臨床試験において QT 間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。
- 末梢神経障害: 末梢性感覚ニューロパチー (28.3%)、神経障害性疼痛 (16.0%)、錯覚 (9.4%)、末梢性ニューロパチー (8.9%)、感覚減退 (3.9%)、末梢性運動ニューロパチー (2.6%)、灼熱感 (0.4%) があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験において Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が 51% で認められた。また、海外第 II 相試験において Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が 73% で認められた。
- 骨髄抑制: 血小板減少 (42.3%)、好中球減少 (38.9%)、貧血 (23.3%)、白血球減少 (19.9%)、リンパ球減少 (10.9%)、発熱性好中球減少症 (3.2%)、汎血球減少 (0.1%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症 (敗血症性ショック等) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。
- イレウス (0.8%) : イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害: AST (GOT) の増加 (0.6%)、ALT (GPT) の増加 (0.6%)、 γ -GTP の増加 (0.5%)、ALP の増加 (0.4%) 及び血中ビリルビンの増加 (0.5%) 等を伴う肝機能障害 (B

型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (7) 低血圧：低血圧（3.1%）、起立性低血圧（2.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。
- (8) 腫瘍崩壊症候群（0.3%）：腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) 発熱（13.8%）：本剤の投与日から翌日にかけて高頻度に Grade 1～2 の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。
- (11) 可逆性後白質脳症候群（頻度不明）：可逆性後白質脳症候群（症状：痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (12) 進行性多巣性白質脳症（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 注）日本人における発現率（多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及び使用成績調査、並びにマントル細胞リンパ腫及び多発性骨髄腫を対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計）

2) その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	感染	带状疱疹、肺炎	単純ヘルペス、口腔カンジダ症、敗血症、鼻咽頭炎、感染性腸炎、麦粒腫、膀胱炎、蜂巣炎、中耳炎、毛包炎	気管支肺炎、白癬感染、外耳炎
血液			出血、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加	
免疫系障害 代謝・栄養	食欲不振		体重減少、脱水、高血糖、高尿酸血症、低アルブミン血症、低血糖症、高アミラーゼ血症	高コレステロール血症
電解質			低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症	高ナトリウム血症
精神神経系		頭痛、不眠症	浮動性めまい、味覚異常、うつ病、失神、嗜眠、神経痛、不安、痙攣、煩眠、体位性めまい	嗅覚錯乱
眼			霧視、結膜炎、眼部腫脹、ドライアイ、眼瞼炎、霰粒腫	角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎
循環器			高血圧、心房細動、動悸、頻脈、期外収縮、不整脈、心房粗動	心電図 QT 延長、徐脈
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血、咽喉頭疼痛、肺高血圧症、鼻漏	喀血、上気道の炎症、咽頭不快感、無気肺、胸膜炎、気胸
消化器	下痢、悪心、便秘、嘔吐、腹痛		消化不良、口内炎、腹部膨満、胃炎、鼓腸、胃腸出血、歯肉炎、嚥下障害、胃食道逆流、腸炎、過敏性腸症候群、歯周炎、レッチング、舌潰瘍、おくび	齦歯、口唇炎、耳下腺腫大

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓			肝機能異常	肝障害
皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、多汗症、蕁麻疹、点状出血、顔面腫脹、紫斑、多形紅斑、薬疹、紅色汗疹、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群）、丘疹、水疱性皮膚炎
筋骨格		筋骨格痛	筋痙攣、筋痛、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直、関節炎	
腎臓・泌尿器			腎機能障害、排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、尿中血陽性	蛋白尿、β ₂ ミクログロブリン増加、尿沈渣異常
全身	疲労、無力症	浮腫	悪寒、疼痛、倦怠感、口渴、胸痛、顔面浮腫	
その他			注射部位反応、静脈炎、血中クレアチニン増加、総蛋白減少、ほてり、潮紅、PO ₂ 低下、末梢冷感、血中重炭酸塩減少、血中尿酸減少	LDH 増加、CRP 増加、腫瘍熱、PO ₂ 上昇、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩増加

5. 高齢者への投与

海外臨床試験において、65 歳以上と 65 歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、年齢別の Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験（039 試験）の本剤群においては 50 歳以下で 64%（27/42 例）、51～64 歳で 78%（128/165 例）、65 歳以上で 75%（93/124 例）であった。また、海外第 II 相試験（024 試験及び 025 試験）においては 50 歳以下で 74%（29/39 例）、51～65 歳で 80%（104/130 例）、66 歳以上で 85%（74/87 例）であった。

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、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを 0.05 mg/kg（0.6 mg/m²）投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。

2) 授乳中の婦人に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。〔安全性が確立していない。〕

3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。

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. 過量投与

徴候、症状：

推奨用量の 2 倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。

処置：

本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧（輸液、昇圧薬又は強心薬などにより）及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。

9. 適用上の注意

1) 投与経路

静脈内又は皮下にのみ投与すること。

2) 調製時

本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

3) 投与時

本剤のバイアルは 1 回使い切りである。溶解後は 8 時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

(1) 静脈内投与

他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを用意して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

(2) 皮下投与

繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

10. その他の注意

- 動物(サル及びイヌ)を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2~3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った^{6)・7)}。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた⁸⁾。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた^{6)・8)}。
- 動物実験(ラット)において、0.20及び0.15 mg/kg (1.20及び0.90 mg/m²)群で精巣・精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた⁹⁾。
- チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125 µg/mL以上で染色体異常誘発性(構造的染色体異常)を示した¹⁰⁾。

【薬物動態】

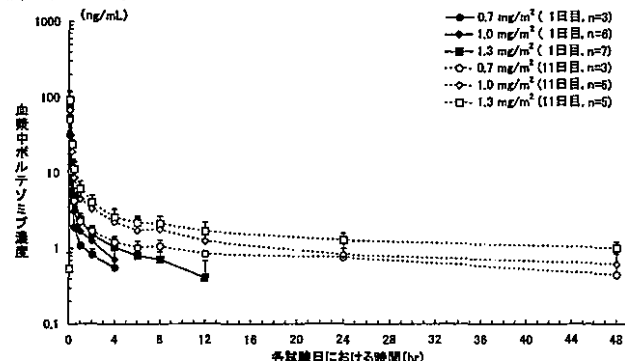
1. 血漿中濃度^{11)・12)}

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3 mg/m²(各n=3、6又は5~7)を単独で、1日1回、週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与したときの1日目及び11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。
各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積(V_d)より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日間での比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期(t_{1/2})の延長、全身クリアランス(CL)の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度(C₀)並びに血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)も1日目より11日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C₀に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きい、用量相関性が認められた。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3 mg/m²で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度の薬物動態パラメータ(解析法: ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	試験日	0.7 mg/m ² (n=3)		1.0 mg/m ² (n=6)		1.3 mg/m ² (n=5~7) ¹⁾	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C ₀ (ng/mL)	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.68	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC (ng·hr/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.86	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
t _{1/2} (hr)	1	3.31	0.88	6.81	8.81	16.11	20.75
	11	64.59	30.29	32.46	12.91	57.39	24.92
CL (L/hr)	1	83.35	10.52	105.41	75.66	51.97	18.99
	11	11.77	4.67	19.63	14.50	12.10	3.73
V _d (L)	1	406.92	154.03	520.08	349.87	894.41	682.35
	11	978.51	263.13	731.69	242.35	957.81	350.40

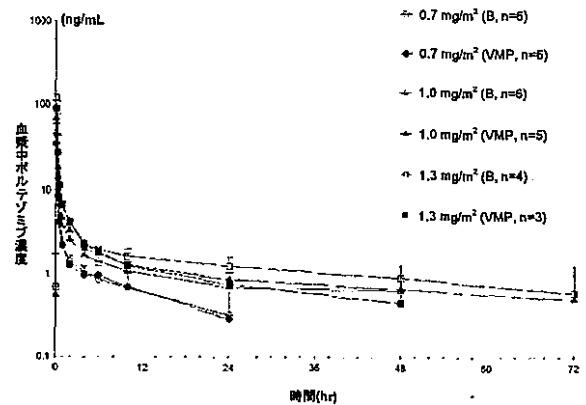
注) 1日目: n=7, 11日目: n=5



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3 mg/m²で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度の推移(平均値±SD)

- 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3 mg/m²(各n=6、5~6又は3~4)を単独又はメルファラン及びブレドニゾン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、血漿中ボルテゾミブの薬物動態は本剤単独投与時とメルファラン及びブレドニ

ロン併用で大きく異ならなかった。



造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7、1.0又は1.3 mg/m²を単独(B)又はメルファラン及びブレドニゾン併用(VMP)で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度推移(平均値±SD)

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7、1.0又は1.3 mg/m²を単独又はメルファラン及びブレドニゾン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ(解析法: ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	投与方法	0.7 mg/m ² (n=6)		1.0 mg/m ² (n=5~6) ¹⁾		1.3 mg/m ² (n=3~4) ²⁾	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C _{max} (ng/mL)	単独	45.43	10.09	59.42	18.89	120.3	24.53
	併用	34.40	5.799	69.50	19.46	88.87	19.57
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	単独	28.82	14.64	62.56	24.80	115.0	28.67
	併用	26.69	12.87	82.77	13.83	75.59	20.43

注1) 本剤単独投与時: n=6, メルファラン及びブレドニゾン併用時: n=5

注2) 本剤単独投与時: n=4, メルファラン及びブレドニゾン併用時: n=3

- 前治療歴のある多発性骨髄腫患者(外国人)に本剤1.3 mg/m²を単独で、1日1回、週2回、2週間(1、4、8、11日目)皮下投与(n=17)及び静脈内投与(n=14)したとき11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、本剤皮下投与時のC_{max}は静脈内投与時の約1/10であったが、AUC₀₋₂₄は両投与間で大きく異ならなかった。¹³⁾

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に本剤1.3 mg/m²を皮下投与及び静脈内投与又したときの血漿中ボルテゾミブ濃度の薬物動態パラメータ(解析法: ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	皮下投与 (n=17)		静脈内投与 (n=14)	
	平均値	SD	平均値	SD
C _{max} (ng/mL)	20.4	8.87	223	101
t _{max} (hr) ¹⁾	0.50	(0.08~1.00)	0.03	(0.03~0.08)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	155	56.8	151	42.9

注) 中央値(最小値~最大値)

2. 血漿蛋白結合率¹⁴⁾

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率は78.9~85.7%であった(*in vitro*、限外ろ過法、10~1000 ng/mL)。

3. 代謝^{15)・16)}

ヒトにおけるボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化であり、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブが主にチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。チトクローム P450 2D6 及び 2C9 の寄与は小さい。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブによるチトクローム P450 1A2、2C9、2D6 及び 3A4 への阻害能は弱い(IC₅₀>30 µmol/L、>11.5 µg/mL)、チトクローム P450 2C19 に対する阻害能(IC₅₀=18 µmol/L、6.9 µg/mL)が示されているため、本酵素の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。初代培養ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブによるチトクローム P450 1A2 及び 3A4 の明確な誘導能は認められなかった。

代謝物の活性の有無: 脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない。

4. 排泄

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。

5. 腎機能障害(外国人)¹⁷⁾

クレアチニンクリアランス値(CrCL)で分類した様々な程度の腎機能を有する患者を対象に、本剤の薬物動態試験を実施した。また、透析後に本剤を投与した透析患者も本試験に組み入れた。本剤0.7~1.3 mg/m²を週2回静脈内投与したときの8日目のボルテゾミブのクリアランス(CL)は以下の通りであった。

腎機能の程度	腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの CL (8日目)				透析群
	≥60	40~59	20~39	<20	
腎機能の程度 (CrCL)	mL/min/1.73 m ²	mL/min/1.73 m ²	mL/min/1.73 m ²	mL/min/1.73 m ²	
n ¹⁾	12	9	9	3	8
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7	24.7
SD	10.0	18.5	13.5	13.4	10.1

注) 薬物動態評価対象例数

6. 肝機能障害 (外国人) ¹⁸⁾

ビリルビン値で分類した様々な程度の肝機能を有する患者を対象に、本剤 0.5~1.3 mg/m² を週 2 回静脈内投与したときのボルテゾミブの用量で規格化した AUC は以下の通りであった。

肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で規格化した AUC (8 日目)				
肝機能の程度 (ビリルビン値)	施設基準値 以下	施設基準値の >1.0~1.5 倍	施設基準値の >1.5~3 倍	施設基準値の >3 倍
n	11	9	8	14
幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2
変動係数 (%)	25.7	90.7	26.6	57.1

注) 薬物動態評価対象例数

【臨床成績】

- 1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する海外第 III 相比較試験 (039 試験) における成績概要は以下のとおりであった。¹⁹⁾
1~3 回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では 1.3 mg/m² を静脈内投与した。腫瘍増殖抑制期間 (TTP) は、デキサメタゾン群の 3.5 カ月 (中央値) に対して、本剤群で 6.2 カ月 (中央値) であった。生存期間のハザード比は、0.57 (95%信頼区間 0.40, 0.81; p<0.05) であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で 16.6 カ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

海外第 III 相比較試験 (039 試験) における有効性解析の要約

評価項目	全患者		前治療回数 1 回のみ		前治療回数 >1 回	
	本剤 n=333	デキサメタゾン n=336	本剤 n=132	デキサメタゾン n=119	本剤 n=200	デキサメタゾン n=217
TTP						
イベント数 (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
中央値 (月) (95%信頼区間)	6.2 (4.9, 6.9)	3.5 (2.9, 4.2)	7.0 (6.2, 8.8)	5.6 (3.4, 6.3)	4.9 (4.2, 6.3)	2.9 (2.8, 3.5)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.55 (0.44, 0.69)		0.55 (0.38, 0.81)		0.54 (0.41, 0.72)	
p 値 ^{注1)}	<0.0001		0.0019		<0.0001	
生存期間						
死亡患者数 (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.57 (0.40, 0.81)		0.39 (0.19, 0.81)		0.65 (0.43, 0.97)	
p 値 ^{注1)}	<0.05		<0.05		<0.05	

注1) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

- 2) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する海外第 III 相試験 (MMY3002 試験) における成績概要は以下のとおりであった。^{20), 21)}
造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、メルファラン 9 mg/m² と prednisone*60 mg/m² の併用療法 (MP 療法) と MP 療法に本剤^{注1)} (静脈内投与) 1.3 mg/m² を上乗せした MPB 療法を比較した。腫瘍増殖抑制期間 (TTP) は、MP 群の 15.0 カ月 (中央値) に対して、MPB 群で 20.7 カ月 (中央値) であった。生存期間は、MP 群の 43.1 カ月 (中央値) に対して、MPB 群では未到達であった。

海外第 III 相試験 (MMY3002 試験) における有効性解析の要約

	MPB n=344	MP n=338
TTP		
イベント数 (%)	101 (29)	152 (45)
中央値 (月) (95%信頼区間)	20.7 (17.6, 24.7)	15.0 (14.1, 17.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.54 (0.42, 0.70)	
p 値 ^{注2)}	0.000002	
生存期間		
死亡患者数 (%)	109 (32)	148 (44)
中央値 (月) (95%信頼区間)	NE (46.2, NE)	43.1 (34.8, NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51, 0.84)	
p 値 ^{注2)}	0.00084	

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する国際共同第 III 相試験 (MMY3007 試験) における成績概要は以下のとおりであった。²²⁾

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者 680 例 (日本人患者 24 例を含む) を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、本剤^{注1)} 1.3 mg/m² (皮下又は静脈内投与)、メルファラン 9 mg/m² 及びプレドニゾン又は prednisone* 60 mg/m² の併用療法 (MPB 療法) と MPB 療法にグラツマブ (遺伝子組換え) 16 mg/kg を上乗せした DMPB 療法を比較した。主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) は、DMPB 群では未到達、MPB 群で 17.9 カ月 (中央値) (95%信頼区間: 16.1~19.8) であり、DMPB 群で統計学的に有意な延長を示した [ハザード比: 0.51, 95%信頼区間:

0.39~0.67, p<0.0001 ^{注2)}]。

注1) 1 サイクルを 21 日間として、本剤 1.3 mg/m² を、第 1~8 サイクルの第 1、4、8 及び 11 日目、第 9~18 サイクルの第 1 及び 8 日目に静脈内投与。
注2) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値
注3) 1 サイクルを 21 日間として、本剤 1.3 mg/m² を、第 1~2 サイクルの第 1、4、8 及び 11 日目、第 3~18 サイクルの第 1 及び 8 日目に皮下又は静脈内投与。

*: 国内未承認

- 3) 前治療歴のある多発性骨髄腫患者に対する海外第 III 相試験 (MMY3021 試験) における成績概要は以下のとおりであった。¹³⁾
1~3 回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検非劣性試験の皮下投与群及び静脈内投与群では本剤 1.3 mg/m² を投与した。主要評価項目であるサイクル 4 までの全奏効率 (ORR) は、皮下投与群、静脈内投与群ともに 42% であり、非劣性が検証された。副次評価項目である腫瘍増殖抑制期間 (TTP) 及び 1 年生存率は、静脈内投与群で 9.4 カ月 (中央値) 及び 76.7%、皮下投与群で 10.4 カ月 (中央値) 及び 72.6% であった。

海外第 III 相試験 (MMY3021 試験) における有効性解析の要約

	本剤静脈内投与	本剤皮下投与
サイクル 4 までの全奏効率 (ORR ^{注1)})		
評価例数	73	145
全奏効例数	31	61
ORR (%)	42	42
p 値 ^{注2)}	0.00201	
ORR 比 (95%信頼区間)	0.99 (0.71, 1.37)	
TTP		
評価例数	74	148
中央値 (月) (95%信頼区間)	9.4 (7.6, 10.6)	10.4 (8.5, 11.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.839 (0.564, 1.249)	
p 値 ^{注3)}	0.38657	
1 年生存率 (%) (95%信頼区間)	76.7 (64.1, 85.4)	72.6 (63.1, 80.0)

注1) CR+PR

注2) 非劣性検定での p 値

注3) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

- 4) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫に対する国際共同第 III 相試験 (LYM3002 試験) の成績概要は以下のとおりであった。²³⁾
造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、リツキシマブ (遺伝子組換え) 375 mg/m²、シクロホスファミド 750 mg/m²、ドキシソルビン 50 mg/m²、ビンクリスチン 1.4 mg/m² 及び prednisone* 100 mg/m² の併用療法 (R-CHOP 療法^{注1)}) と、R-CHOP 療法のビンクリスチンを本剤に置き換えた VcR-CAP 療法^{注2)} (本剤 [静脈内投与] 1.3 mg/m²、リツキシマブ (遺伝子組換え) 375 mg/m²、シクロホスファミド 750 mg/m²、ドキシソルビン 50 mg/m² 及び prednisone* 100 mg/m²) を比較した。無増悪生存期間 (PFS) は、R-CHOP 群の 14.4 カ月 (中央値) に対して、VcR-CAP 群で 24.7 カ月 (中央値) であった。生存期間は、R-CHOP 群の 56.3 カ月 (中央値) に対して、VcR-CAP 群では未到達であった。

国際共同第 III 相試験 (LYM3002 試験) における有効性解析の要約

	VcR-CAP n=243	R-CHOP n=244
PFS		
イベント数 (%)	133 (55)	165 (68)
中央値 (月) (95%信頼区間)	24.7 (19.8, 31.8)	14.4 (12.0, 16.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.63 (0.50, 0.79)	
p 値 ^{注3)}	<0.001	
生存期間		
死亡患者数 (%)	71 (29)	87 (36)
中央値 (月) (95%信頼区間)	NE (56.0, NE)	56.3 (47.2, NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.80 (0.59, 1.10)	
p 値 ^{注3)}	0.173	

注1) 21 日間を 1 サイクルとして、リツキシマブ (遺伝子組換え) 375 mg/m²、シクロホスファミド 750 mg/m²、ドキシソルビン 50 mg/m² 及びビンクリスチン 1.4 mg/m² (最大 2 mg) を 1 日目に静脈内投与並びに prednisone* 100 mg/m² を 1~5 日目に経口投与

注2) 21 日間を 1 サイクルとして、本剤 1.3 mg/m² を 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与、リツキシマブ (遺伝子組換え) 375 mg/m²、シクロホスファミド 750 mg/m² 及びドキシソルビン 50 mg/m² を 1 日目に静脈内投与並びに prednisone* 100 mg/m² を 1~5 日目に経口投与

注3) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

*: 国内未承認

【薬効薬理】

1. 薬理作用 ^{24), 25), 26), 28)}

1) ボルテゾミブは、*in vitro* 試験において、ヒト骨髄腫由来 RPMI8226 及び U266 細胞株、ヒトマントル細胞リンパ腫由来 SP53、MNO、Grant 519 及び Jeko-1 細胞株並びに多発性骨髄腫

及びマントル細胞リンパ腫患者から分離した腫瘍細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキソルビシン、ミトキサントロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した。

- 2) ボルテゾミブは、RPMI8226 細胞株を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した。

2. 作用機序^{24)、26)、27)、28)}

- 1) ボルテゾミブは、腫瘍細胞のプロテアソームを阻害することにより、その増殖を抑制しアポトーシスを誘導する。
- 2) ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子 NF- κ B の活性化を阻害する。
- 3) ボルテゾミブは、NF- κ B の活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6 等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

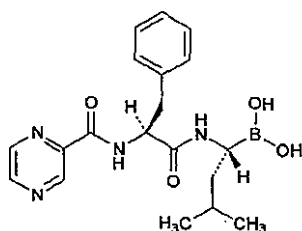
一般名：ボルテゾミブ (JAN)、Bortezomib (JAN)

化学名：{[(1R)-3-Methyl-1-[(2S)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl]boronic acid}

分子式：C₁₉H₂₅BN₄O₄

分子量：384.24

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末又は塊

溶解性：2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。

分配係数： $k_0=100.87$ (pH 1~8)

$k_1<0.1$ (pH 8.5 以上)

(1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ベルケイド注射用 3mg：1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) ベルケイド適正使用ガイド (肺障害発現例の情報含む)
- 2) 向井陽美, 他：臨床血液, 52, 1859, 2011
- 3) 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 (ボルテゾミブ：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫)
- 4) Venkatakrishnan, K. et al. : Clin. Ther., 31, 2444, 2009
- 5) Hellmann, A., et al. : Clin Pharmacokinet., 50, 781, 2011
- 6) Sutton, A. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 7) Hassler, C. R., et al. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 8) Hawk, M. A., et al. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 9) Pouliot, L., et al. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 10) Gudi, R., et al. : ボルテゾミブの染色体異常試験 (社内資料)
- 11) Ogawa, Y., et al. : Cancer Sci., 99, 140, 2008
- 12) 吉田武：ボルテゾミブの国内第 I/II 相臨床試験 (社内資料)
- 13) Moreau P., et al. : Lancet Oncol., 12, 431, 2011
- 14) Fathulla, R., et al. : ボルテゾミブの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- 15) Uttamsingh, V. : ボルテゾミブの代謝の検討 (社内資料)
- 16) Read, M. : ボルテゾミブ代謝物の活性の検討 (社内資料)
- 17) 腎機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験 (社内資料)
- 18) LoRusso, P. M., et al. : Clin Cancer Res., 18, 2954, 2012
- 19) Richardson, P. G., et al. : N. Engl. J. Med., 352, 2487, 2005
- 20) San Miguel J. F., et al. : N. Engl. J. Med., 359, 906, 2008
- 21) Mateos M. V., et al. : J. Clin. Oncol. 28, 2259, 2010
- 22) DMPB 療法を検討した国際共同第 III 相試験 (社内資料 MMY3007 試験)
- 23) Robak, T., et al. : N. Engl. J. Med., 372, 944, 2015
- 24) Hideshima, T., et al. : Cancer Res., 61, 3071, 2001
- 25) Neumeier, H., et al. : ボルテゾミブの薬理作用 (社内資料)

26) LeBlanc, R., et al. : Cancer Res., 62, 4996, 2002

27) McCormack, T. : ボルテゾミブの薬理作用 (社内資料)

28) Wang, M., et al. : Leukemia, 22:179, 2008

〈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。

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120-275-831

受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

ベルケイド®、VELCADE®は、ミレニアム ファーマシューティカルズ インク. の登録商標です。