

薬事・食品衛生審議会  
医薬品部会  
議事第二部会  
事第

## 1. 開会

## 2. 審議事項

- 議題1 医薬品ラスビク錠75 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品イスパロク静注用500、同静注用1000、同静注用1500、同静注用2000及び同静注用3000の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品ベネクレクタ錠10 mg、同錠50 mg及び同錠100 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品オテズラ錠10 mg、同錠20 mg及び同錠30 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5 医薬品ベバシズマブBS点滴静注100 mg「第一三共」及び同点滴静注400 mg「第一三共」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品リツキシマブBS点滴静注100 mg「ファイザー」及び同点滴静注500 mg「ファイザー」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 アダリムマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

## 3. 報告事項

- 議題1 医薬品ベバシズマブBS点滴静注100 mg「第一三共」及び同点滴静注400 mg「第一三共」の製造販売承認について
- 議題2 医薬品アービタックス注射液100 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

- 議題3 医薬品テセントリク点滴静注840 mgの製造販売承認について
- 議題4 医薬品リツキシマブBS点滴静注100 mg「ファイザー」及び同点滴静注500 mg「ファイザー」の製造販売承認について
- 議題5 医薬品ベンリスタ点滴静注用120 mg及び同点滴静注用400 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 医薬品アブラキサン点滴静注用100 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題7 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題8 医療用医薬品の承認条件について  
(ゼルヤンツ錠5mg)
- 議題9 医療用医薬品の再審査結果について  
(トーリセル点滴静注液25 mg)  
(トービイ吸入液300 mg)
- 議題10 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて  
(トシリズマブ(遺伝子組換え))  
(リファンピシン)

#### 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23日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

| No. | 審議・報告 | 販売名<br>(会社名)   | 会社名            | 製造・輸入・製販別      | 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    | ラスビック錠75 mg  | 杏林製薬㈱          | 製販             | 承認             | ラスクフロキサシン塩酸塩              | <p>&lt;適応菌種&gt;<br/>本剤に感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カダラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)</p> <p>&lt;適応症&gt;<br/>咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎</p> <p>を効能・効果とする新有効成分含有医薬品</p> | -    | 8年               | 原体:劇薬(指定予定)<br>製剤:非該当      |
| 2   | 審議    | イスパロクト静注用500<br>同 静注用1000<br>同 静注用1500<br>同 静注用2000<br>同 静注用3000 | ノボ ノルディスクファーマ㈱ | 製販<br>製販<br>製販 | 承認<br>承認<br>承認 | ソロクトグアルファペゴル(遺伝子組換え)      | 血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品  | -    | 8年               | 原体:非該当<br>製剤:非該当           |
| 3   | 審議    | ベネクレクタ錠10 mg<br>同 錠50 mg<br>同 錠100 mg                            | アヅヴィ(同)        | 製販<br>製販       | 承認<br>承認       | ベネトクラクス                   | 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品  | -    | 8年               | 原体:劇薬(指定予定)<br>製剤:劇薬(指定予定) |
| 4   | 審議    | オテズラ錠10 mg<br>同 錠20 mg<br>同 錠30 mg                               | セルジーン㈱         | 製販<br>製販       | 一変<br>一変<br>一変 | アプレミラスト                   | 局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍を効能・効果とする新効能医薬品   | -    | 残余(令和6年12月18日まで) | 原体:劇薬(指定済み)<br>製剤:劇薬(指定済み) |
| 1   | 報告    | ペバシズマブBS点滴静注100 mg「第一三共」<br>同 点滴静注400 mg「第一三共」                   | 第一三共㈱          | 製販             | 承認             | ペバシズマブ(遺伝子組換え)[ペバシズマブ後続2] | 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を効能・効果とするバイオ後続品   | -    | -                | 原体:劇薬(指定予定)<br>製剤:劇薬(指定予定) |
| 2   | 報告    | アービタックス注射液100 mg   | メルクバイオファーマ㈱    | 製販             | 一変             | セツキシマブ(遺伝子組換え)            | RAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を効能・効果とする新効能医薬品   | 公知申請 | -                | 原体:劇薬(指定済み)<br>製剤:劇薬(指定済み) |
| 3   | 報告    | テセントリク点滴静注840 mg   | 中外製薬㈱          | 製販             | 承認             | アテンリズマブ(遺伝子組換え)           | PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌を効能・効果とする新効能・新用量医薬品・剤形追加に係る医薬品   | -    | 残余(令和8年1月18日まで)  | 原体:劇薬(指定済み)<br>製剤:劇薬(指定済み) |

| No. | 審議・報告 | 販売名<br>(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                               |
|-----|-------|--|---------------|-----------|----------|-----------------------------------|--|----|---------------------|------------------------------------|
| 4   | 報告    | リツキシマブBS点滴静注100 mg「ファイザー」<br>同 点滴静注500 mg「ファイザー」 | ファイザー㈱        | 製販<br>製販  | 承認<br>承認 | リツキシマブ<br>(遺伝子組換え)<br>[リツキシマブ後続2] | CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎を効能・効果とするバイオ後続品 | -  | -                   | 原体:非該当<br>製剤:非該当                   |
| 5   | 報告    | ベンリスタ点滴静注用120 mg<br>同 点滴静注用400 mg                | グラクソ・スミスクライン㈱ | 製販<br>製販  | 一変<br>一変 | ベリムマブ(遺伝子組換え)                     | 既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスを効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品                                       | -  | 残余<br>(令和7年9月26日まで) | 原体:劇薬<br>(指定済み)<br>製剤:劇薬<br>(指定済み) |
| 6   | 報告    | アブラキシサン点滴静注用100 mg                               | 大鵬薬品工業㈱       | 製販        | 一変       | バクリタキセル                           | 乳癌を効能・効果とする新用量医薬品  | -  | -                   | 原体:毒薬<br>(指定済み)<br>製剤:毒薬<br>(指定済み) |

| 申請者     | 販売名  | 新規/一部変更 |
|---------|--|---------|
| 杏林製薬(株) | ラスビック錠 75 mg   | 新規      |
| 一般名     | ラスクフロキサシン塩酸塩   |         |
| 効能・効果   | <p>&lt;適応菌種&gt;</p> <p>本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)</p> <p>&lt;適応症&gt;</p> <p>咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎</p> |         |
| 用法・用量   | 通常、成人に対して、ラスクフロキサシンとして1回75mgを1日1回経口投与する。   |         |
| 申請区分    | (1) 新有効成分含有医薬品   |         |
| 再審査期間   | 8年   |         |
| 審査等経過   | ・承認申請(平成29年4月13日)  |         |
| 承認条件    | RMP、市販直後調査   |         |
| その他     | 特になし   |         |

## 概要

## 【対象疾患】

・呼吸器感染症[急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染]及び耳鼻咽喉科領域感染症[咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎]を対象とする。

・市中肺炎に対する第一選択とされているβ-ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬に対する耐性菌の出現が近年問題となっており、これらの薬剤に対する耐性菌が予測される場合、高齢者や肺に基礎疾患を有する患者の場合等においては、キノロン系抗菌薬が選択肢として考慮される。

## 【開発の経緯】

本剤は杏林製薬株式会社により臨床開発された。

## 【作用機序・特徴】

ラスクフロキサシン塩酸塩はキノロン系抗菌薬であり、細菌のDNA複製に必須のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対する阻害活性を有する。

## 【類薬】[製剤名(一般名)]

本剤と同様の適応症を有するキノロン系抗菌薬

- ・クラビット錠 250 mg 他(レボフロキサシン水和物)
- ・ジェニナック錠 200 mg(メシル酸ガレノキサシン水和物)
- ・オゼックス錠 75 他(トスフロキサシントシル酸塩水和物)
- ・グレースビット錠 50 mg 他(シタフロキサシン水和物)
- ・アベロックス錠 400 mg(モキシフロキサシン塩酸塩)

【海外の開発状況】

海外で本剤が開発及び承認されている国又は地域はない。

| 申請者                       | 販売名  | 新規/一部変更 |
|---------------------------|--|---------|
| ノボ ノルディ<br>スク ファーマ<br>(株) | イスパロクト静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同<br>静注用 2000、同静注用 3000  | 新規      |
| 一般名                       | ツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)   |         |
| 効能・効果                     | 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制   |         |
| 用法・用量                     | <p>本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1~2 mL/分で緩徐に静脈内に注射する。</p> <p>通常、1 回体重 1 kg 当たり 10~30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎投与に投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を週 2 回、又は 1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与することもできる。</p> <p>12 歳未満の小児には、通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1 kg 当たり 50~75 国際単位を週 2 回又は 3 日毎に投与することもできる。</p> |         |
| 申請区分                      | 1- (1) 新有効成分含有医薬品  |         |
| 再審査期間                     | 8 年  |         |
| 審査等経過                     | ・承認申請 (平成 30 年 10 月 25 日)  |         |
| 承認条件                      | RMP、市販直後調査   |         |
| その他                       | 特になし   |         |

| 概要  |
|---|
| <p><b>【対象疾患】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) は、血液凝固第 VIII 因子 (以下「FVIII」) の量的低下又は質的異常を特徴とする先天性の出血性疾患。</li> <li>血友病 A の患者数は 5,301 名 (平成 30 年度厚生労働省委託事業血液凝固異常症全国調査 (公益財団法人エイズ予防財団))。</li> </ul> |
| <p><b>【開発の経緯】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤 (ノボエイト静注用) の有効成分であるツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え) にポリエチレングリコール (PEG) 鎖を付加することにより半減期を延長し、投与頻度を減少させることを目的として開発された製剤。</li> </ul>                                |
| <p><b>【作用機序・特徴】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与により、血漿中の FVIII を補充し、機能不全に陥っていた血液凝固カスケードを進行させ、止血を誘導する。</li> </ul>  |

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

**FVIII 製剤**（承認順）

| 製剤名                      | 一般名                      |
|--------------------------|--------------------------|
| コンコエイト-HT                | 乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子       |
| コンファクト F 注射用             |                          |
| クロスエイト MC 静注用            |                          |
| コージネイト FS バイオセット注        | オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）       |
| アドベイト静注用                 | ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）     |
| ノボエイト静注用                 | ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）      |
| イロクテイト静注用 <sup>a)</sup>  | エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）    |
| アディノベイト静注用 <sup>a)</sup> | ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え） |
| コパールトリイ静注用               | オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）        |
| エイフスチラ静注用                | ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）      |
| ジビイ静注用 <sup>a)</sup>     | ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）  |

a) 半減期延長を目的に開発された製剤

**FVIII 機能代替製剤（抗 FIXa/FX ヒト化二重特異性モノクローナル抗体）**

ヘムライブラ皮下注（エミシズマブ（遺伝子組換え））

【海外の開発状況】

2019年2月に米国で、2019年6月に欧州で承認されている。

|         |   |         |
|---------|---|---------|
| 申請者     | 販売名   | 新規/一部変更 |
| アッヴィ(合) | ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg   | 新規      |
| 一般名     | ベネトクラクス   |         |
| 効能・効果   | 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)  |         |
| 用法・用量   | 通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第1週目に20 mg、第2週目に50 mg、第3週目に100 mg、第4週目に200 mg、第5週目に400 mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400 mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 |         |
| 申請区分    | 1- (1) 新有効成分含有医薬品   |         |
| 再審査期間   | 8年  |         |
| 審査等経過   | ・ 承認申請(平成30年11月20日)   |         |
| 承認条件    | RMP、市販直後調査、全例調査   |         |

## 概 要

## 【対象疾患】

- 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(以下、「CLL」)患者(対象疾患における治療選択肢の一つとしてイブルチニブ、ベンダムスチン塩酸塩(以下、「ベンダムスチン」)とリツキシマブ(遺伝子組換え)(以下、「RIT」)との併用(以下、「BR」)等がある)。
- 平成26年の人口動態統計・患者調査(厚生労働省大臣官房統計情報部)の報告では、本邦におけるCLLの推定総患者数は約2,000人と推計されており、再発又は難治性の患者はさらに限定される。

## 【開発の経緯】

- ベネトクラクス(以下、「本薬」)は、B-cell leukemia/lymphoma 2(以下、「Bcl-2」)に対する阻害作用を有する低分子化合物である。

## 【作用機序・特徴】

- 本薬はBcl-2に結合し、Bcl-2による抗アポトーシス作用を阻害してアポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

## 【類薬】〔製剤名(一般名)〕

- CLLに対する主な治療薬(本薬と作用機序又は効能・効果が一部異なる)

| 製剤名         | 一般名             |
|-------------|-----------------|
| イムブルピカカプセル  | イブルチニブ          |
| リツキサン点滴静注   | RIT             |
| アーゼラ点滴静注液   | オフアツムマブ(遺伝子組換え) |
| マブキャンパス点滴静注 | アレムツズマブ(遺伝子組換え) |
| トレアキシン点滴静注用 | ベンダムスチン         |
| フルダラ静注用     | フルダラビンリン酸エステル   |
| 注射用エンドキサン   | シクロホスファミド水和物    |

## 【海外の開発状況】

- 2019年5月時点において、CLLに関する効能・効果で、米国及び欧州を含む68カ国で承認されている。

| 申請者       | 販売名  | 新規/一部変更 |       |       |       |       |       |       |       |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-----------|--|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|-------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| セルジーン (株) | オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg  | 一部変更    |       |       |       |       |       |       |       |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 一般名       | アプレミラスト  |         |       |       |       |       |       |       |       |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 効能・効果     | ○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬<br>○関節症性乾癬<br>○局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍<br>(下線部追加)  |         |       |       |       |       |       |       |       |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 用法・用量     | 通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6日目を以降はアプレミラストとして1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。   |         |       |       |       |       |       |       |       |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|           | <table border="1"> <thead> <tr> <th>1日目</th> <th colspan="2">2日目</th> <th colspan="2">3日目</th> <th colspan="2">4日目</th> <th colspan="2">5日目</th> <th colspan="2">6日目以降</th> </tr> <tr> <th>朝</th> <th>朝</th> <th>夕</th> <th>朝</th> <th>夕</th> <th>朝</th> <th>夕</th> <th>朝</th> <th>夕</th> <th>朝</th> <th>夕</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>30 mg</td> <td>30 mg</td> <td>30 mg</td> </tr> </tbody> </table> |         | 1日目   | 2日目   |       | 3日目   |       | 4日目   |       | 5日目   |  | 6日目以降 |  | 朝 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 30 mg | 30 mg | 30 mg |
| 1日目       | 2日目  |         | 3日目   |       | 4日目   |       | 5日目   |       | 6日目以降 |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 朝         | 朝  | 夕       | 朝     | 夕     | 朝     | 夕     | 朝     | 夕     | 朝     | 夕     |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 10 mg     | 10 mg  | 10 mg   | 10 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 30 mg | 30 mg | 30 mg |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 申請区分      | 1- (4) 新効能医薬品  |         |       |       |       |       |       |       |       |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 再審査期間     | 残余 (令和6年12月18日まで)  |         |       |       |       |       |       |       |       |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 審査等経過     | ・承認申請 (平成30年11月28日)  |         |       |       |       |       |       |       |       |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 承認条件      | RMP、市販直後調査   |         |       |       |       |       |       |       |       |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| その他       | 特になし   |         |       |       |       |       |       |       |       |       |  |       |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

## 概 要

## 【対象疾患】

- ・ベーチェット病は、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 (以下、「口腔潰瘍」)、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症性発作を繰り返すことを特徴とする慢性再発性の全身性炎症性疾患である。
- ・ベーチェット病の4つの主症状は患者のQOLに大きく影響を及ぼすとされ、このうち口腔潰瘍は、約90%の患者に認められ、口唇、舌、歯肉、頬粘膜に好発し、咽頭や喉頭、食道等にも認められることがある。口腔潰瘍のうち直径10mm以上の潰瘍や疱疹状潰瘍 (10~100個の潰瘍が集簇したもの) と呼ばれるものは、治癒までに時間を要し、瘢痕形成や組織欠損、場合によっては嚥下障害、嚥下痛、呼吸困難に至る。
- ・厚生労働省の平成26年度の衛生行政報告例に基づくベーチェット病の特定疾患医療受給者証所持者数から推定される、本邦におけるベーチェット病患者数は約20,000人と推定されている。また、ベーチェット病患者のうち口腔潰瘍の有病率は約90%とされている。

## 【開発の経緯】

- ・ベーチェット病は、多様な臨床症状を示すことから、あらゆる臨床症状に適応可能な治療法は存在せず、患者の症状、疾患活動性、重症度、予後不良病変の出現可能性等を考慮し、個々に治療方針が決定される。口腔潰瘍を含む皮膚粘膜症状に対する治療の中心は対症療法であり、副腎皮質ステロイドを含む外用剤が主に用いられるが、各種症状の再燃を防ぐことができず、慢性、再発性の経過をたどることから、新たな治療法の開発が望まれている。
- ・本剤のベーチェット病による口腔潰瘍に対する臨床開発は、海外では2009年から、本邦では2014年から開始され、今般、局所療法で効果不十分で、全身療法の対象となる口腔潰瘍を有するベーチ

ェット病患者を対象とした日本を含む国際共同試験の成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

【作用機序・特徴】

- ・本薬は PDE4 を阻害することにより、cAMP-PKA-CREB 経路の活性化及び NF- $\kappa$ B の活性化の抑制をもたらし、免疫細胞での炎症性サイトカイン産生を調節することが示唆されている。

【類薬】【製剤名（一般名）】

- ・なし

【海外の開発状況】

- ・2019年6月現在でベーチェット病による口腔潰瘍に係る効能・効果で承認されている国又は地域はない。

| 申請者     | 販売名   | 新規/一部変更 |
|---------|---|---------|
| 第一三共(株) | ベバシズマブ BS 点滴静注用 100 mg 「第一三共」<br>ベバシズマブ BS 点滴静注用 400 mg 「第一三共」  | 新規      |
| 一般名     | ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続2]   |         |
| 効能・効果   | 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌   |         |
| 用法・用量   | 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続2] として1回 5 mg/kg (体重) 又は 10 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。 |         |
| 申請区分    | (7) バイオ後続品  |         |
| 再審査期間   | -   |         |
| 審査等経過   | ・承認申請 (平成 30 年 10 月 5 日)  |         |
| 承認条件    | RMP   |         |
| その他     | 特になし  |         |

| 概要   |
|--|
| <p><b>【対象疾患】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (約 4 万人 (2017 年、先行バイオ医薬品使用患者数))</li> </ul>  |
| <p><b>【開発の経緯】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は、アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 及び同点滴静注用 400 mg/16 mL (中外製薬株式会社) を先行バイオ医薬品として、申請者により創製・開発されたバイオ後続品である。アバスチンのバイオ後続品として2品目目。</li> </ul>   |
| <p><b>【作用機序・特徴】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は、先行バイオ医薬品と同様、VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体であり、VEGF に結合し、VEGF 受容体への結合を阻害することにより、血管新生に係わる種々のシグナル伝達を阻害し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul>  |
| <p><b>【類薬】 [製剤名 (一般名)]</b></p> <p><b>先行バイオ医薬品</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 及び同点滴静注用 400 mg/16 mL (ベバシズマブ (遺伝子組換え))</li> </ul> <p><b>アバスチンのバイオ後続品</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」、同点滴静注 400 mg 「ファイザー」 (ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続1])</li> </ul> |
| <p><b>【海外の開発状況】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2019 年 6 月現在、EU 及び米国を含む 30 以上の国又は地域で承認されている。</li> </ul>  |

|                   |   |         |
|-------------------|---|---------|
| 申請者               | 販売名   | 新規/一部変更 |
| メルクバイオ<br>ファーマ(株) | アービタックス注射液 100 mg   | 一部変更    |
| 一般名               | セツキシマブ(遺伝子組換え)  |         |
| 効能・効果             | <u>RAS 遺伝子野生型 EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u><br>頭頸部癌<br>(下線部追加、取消線部削除)   |         |
| 用法・用量             | 通常、成人には週1回、セツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 400 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 2 時間かけて、2 回目以降は 250 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 |         |
| 申請区分              | 1- (4) 新効能医薬品   |         |
| 再審査期間             | なし  |         |
| 審査等経過             | ・承認申請(平成 30 年 10 月 26 日)  |         |
| 承認条件              | なし  |         |
| その他               | 公知申請  |         |

| 概要   |                |     |     |              |                |            |                |            |                |
|--|----------------|-----|-----|--------------|----------------|------------|----------------|------------|----------------|
| <p><b>【対象疾患】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラット肉腫ウイルスがん遺伝子(以下、「RAS 遺伝子」)野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌(以下、「CRC」)患者。当該患者に対しては、FOLFOX<sup>*1</sup>、FOLFIRI<sup>*2</sup>等の投与下で、セツキシマブ(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)、パニツムマブ(遺伝子組換え)又はペバシズマブ(遺伝子組換え)の投与が推奨されている。                     <ul style="list-style-type: none"> <li>*1:フルオロウラシル、ホリナートカルシウム(又はレボホリナート)及びオキサリプラチンの併用</li> <li>*2:フルオロウラシル、ホリナートカルシウム(又はレボホリナート)及びイリノテカン塩酸塩水和物の併用</li> </ul> </li> <li>本邦における、2016年のCRCの罹患数は158,127人であった(厚生労働省 全国がん罹患数2016年速報)。なお、CRCのうち、約50%がRAS遺伝子野生型である旨が報告されている(大腸癌治療ガイドライン医師用2016年版 大腸癌研究会編)</li> </ul> |                |     |     |              |                |            |                |            |                |
| <p><b>【開発の経緯】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、マウス抗ヒト上皮増殖因子受容体(以下、「EGFR」)モノクローナル抗体M225をヒト/キメラ化した、IgG1クラスのキメラ型モノクローナル抗体である。</li> </ul>  |                |     |     |              |                |            |                |            |                |
| <p><b>【作用機序・特徴】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、EGFRに結合し、リガンドのEGFRへの結合を阻害することにより、EGFRを介したシグナル伝達を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul>  |                |     |     |              |                |            |                |            |                |
| <p><b>【類薬】〔製剤名(一般名)〕</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治癒切除不能な進行・再発のCRCに対して使用される治療薬</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤名</th> <th>一般名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベクティビックス点滴静注</td> <td>パニツムマブ(遺伝子組換え)</td> </tr> <tr> <td>アバスチン点滴静注用</td> <td>ペバシズマブ(遺伝子組換え)</td> </tr> <tr> <td>サイラムザ点滴静注液</td> <td>ラムシルマブ(遺伝子組換え)</td> </tr> </tbody> </table>  |                | 製剤名 | 一般名 | ベクティビックス点滴静注 | パニツムマブ(遺伝子組換え) | アバスチン点滴静注用 | ペバシズマブ(遺伝子組換え) | サイラムザ点滴静注液 | ラムシルマブ(遺伝子組換え) |
| 製剤名  | 一般名            |     |     |              |                |            |                |            |                |
| ベクティビックス点滴静注   | パニツムマブ(遺伝子組換え) |     |     |              |                |            |                |            |                |
| アバスチン点滴静注用   | ペバシズマブ(遺伝子組換え) |     |     |              |                |            |                |            |                |
| サイラムザ点滴静注液   | ラムシルマブ(遺伝子組換え) |     |     |              |                |            |                |            |                |

【海外の開発状況】

- 米国及びEUにおいて、*RAS* 遺伝子野生型のCRCに係る効能・効果で承認されている。

| 申請者                    | 販売名  | 新規/一部変更      |
|------------------------|--|--------------|
| ①中外製薬(株)<br>②大鵬薬品工業(株) | ①テセントリク点滴静注 840 mg<br>②アブラキサン点滴静注用 100 mg  | ①新規<br>②一部変更 |
| 一般名                    | ①アテゾリズマブ(遺伝子組換え)<br>②パクリタキセル   |              |
| 効能・効果                  | ①PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌<br>②乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膀胱癌(変更なし)   |              |
| 用法・用量                  | <p>①パクリタキセル(アルブミン懸濁型)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840 mgを60分かけて2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。</p> <p>②乳癌にはA法又はE法を、胃癌にはA法又はD法を、非小細胞肺癌にはB法を、治癒切除不能な膀胱癌にはC法を使用する。</p> <p>A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回260 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。</p> <p>なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(乳癌以外の癌腫の用法・用量であるB～D法は省略)</p> <p>E法：アテゾリズマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。</p> <p>なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p> |              |
| 申請区分                   | ①1-(4)新効能医薬品、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)<br>②1-(6)新用量医薬品  |              |
| 再審査期間                  | ①残余期間(令和8年1月18日まで)、②なし   |              |
| 審査等経過                  | ・承認申請(①平成30年12月21日、②平成30年11月30日)   |              |
| 承認条件                   | ①RMP、②なし   |              |
| その他                    | ①最適使用推進GL作成対象医薬品、②特になし   |              |

## 概要

## 【対象疾患】

- programmed cell death-ligand 1(以下、「PD-L1」)陽性のホルモン受容体(以下、「HR」)陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体2型(以下、「HER2」)陰性の手術不能又は再発乳癌患者  
(HR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌に対する一次治療として、アントラサイク

リン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤等が推奨されている。)

- 本邦における乳癌の年間罹患数は約 90,000 人 (がんの統計 2017 年版 (公益財団法人がん研究振興財団)) である。乳癌患者のうち、約 15~20% (約 13,500~18,000 人) が HR 陰性かつ HER2 陰性と報告されている (Int J Womens Health 2012; 4: 511-20)。

【開発の経緯】

- ① アテゾリズマブ (遺伝子組換え) (以下、「ATZ」) は、ヒト 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。
- ② パクリタキセル (アルブミン懸濁型) (以下、「nab-PTX」) は、人血清アルブミン懸濁型のパクリタキセル製剤である。

【作用機序・特徴】

- ① ATZ は、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。
- ② nab-PTX は、微小管タンパク重合を促進し、微小管の安定化及び過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

- HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する一次治療として使用される薬剤 (ATZ と効能・効果の一部が異なる)

| 製剤名         | 一般名                |
|-------------|--------------------|
| アブラキサン点滴静注用 | パクリタキセル (アルブミン懸濁型) |
| タキソール注射液    | パクリタキセル            |
| タキソテル点滴静注用等 | ドセタキセル水和物          |
| アドリアシン注用    | ドキソルピシン塩酸塩         |

【海外の開発状況】

- 2019 年 5 月時点において、ATZ は、乳癌に関する効能・効果にて米国を含む 8 か国で承認されている。

| 申請者          | 販売名   | 新規/一部変更 |
|--------------|---|---------|
| ファイザー<br>(株) | リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」、同<br>点滴静注 500 mg 「ファイザー」  | 新規      |
| 一般名          | リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2]  |         |
| 効能・効果        | CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫<br>免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患<br>多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎  |         |
| 用法・用量        | <p>1. &lt;CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合&gt;<br/>通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] と<br/>して 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8<br/>回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の<br/>投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。<br/>維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え)<br/>[リツキシマブ後続 2] として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注する。投与間<br/>隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。</p> <p>&lt;免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合&gt;<br/>通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] として 1 回量<br/>375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。</p> <p>&lt;多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合&gt;<br/>通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] と<br/>して 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。</p> <p>2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用<br/>する。</p> |         |
| 申請区分         | (7) バイオ後続品  |         |
| 再審査期間        | -   |         |
| 審査等経過        | ・承認申請 (平成 30 年 11 月 21 日)   |         |
| 承認条件         | RMP   |         |
| その他          | 特になし  |         |

| 概要   |
|--|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫</li> <li>・ 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患</li> <li>・ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</li> </ul>               |
| <p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤は、リツキサン点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 500 mg (全薬工業株式会社) を先行バ<br/>イオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。リツキサンのバイオ後続品と<br/>して 2 品目目。</li> </ul> |

**【作用機序・特徴】**

- ・本剤は、先行バイオ医薬品と同様、マウス型の可変部領域とヒト型の定常部領域からなるキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である。リツキシマブは未熟リンパ球及び成熟リンパ球、並びに腫瘍化した B リンパ球の表面に発現している膜貫通型抗原 CD20 に特異的に結合し、免疫エフェクター機能（補体依存性細胞傷害（CDC）や抗体依存性細胞傷害（ADCC）等）及びアポトーシス作用により CD20 陽性の B 細胞枯渇を引き起こす B 細胞溶解を誘発する。

**【類薬】〔製剤名（一般名）〕**

**先行バイオ医薬品**

- ・リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg（リツキシマブ（遺伝子組換え））

**リツキサンのバイオ後続品**

- ・リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「KHK」、同点滴静注 500 mg 「KHK」（リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕）

**【海外の開発状況】**

- ・2019 年 6 月現在、米国及び EU で審査中である。

| 申請者              | 販売名  | 新規/一部変更 |
|------------------|--|---------|
| グラクソ・スミスクライン (株) | ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg  | 一部変更    |
| 一般名              | ベリムマブ (遺伝子組換え)   |         |
| 効能・効果            | 既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス (変更なし)  |         |
| 用法・用量            | 通常、成人及び5歳以上の小児にはベリムマブ (遺伝子組換え) として、1回 10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。<br>(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 29 日)  |         |
| 承認条件             | RMP、市販直後調査あり、特定使用成績調査 (全例調査) あり  |         |
| その他              | なし   |         |

## 概要

|   |
|---|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全身性エリテマトーデス (以下、SLE) は、抗 DNA 抗体や抗核抗体を特徴とする自己抗体の産生、B リンパ球の機能異常等の免疫異常を伴う自己免疫疾患の一つであり、免疫複合体の組織沈着に起因する組織障害をはじめとした多様な全身性炎症性病変を特徴とする。</li> <li>本邦における小児 SLE の有病率は、10 万人当たり 3.9~5.6 人と推定されている。</li> </ul> |
| <p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の有効成分であるベリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、可溶性 B リンパ球刺激因子 (BLys) に対するモノクローナル抗体である。</li> <li>本邦においては、成人 SLE 患者を対象に開発が行われ、2017 年 9 月に「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」を効能・効果として承認されている。</li> </ul>                 |
| <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>可溶性 B リンパ球刺激因子 (BLyS) に対するモノクローナル抗体</li> <li>小児 SLE に係る効能・効果を有する初めての生物製剤である。</li> </ul>   |
| <p>【類薬】 (製剤名 (一般名))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>  |
| <p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤は成人に対して、2019 年 7 月現在、欧米を含む 70 カ国以上で承認されている。</li> <li>小児に対しては、2019 年 7 月現在、米国で承認されている。</li> </ul>  |

## 希少疾病用医薬品の概要

|  |  |
|--|--|
| 名 称  | アダリムマブ（遺伝子組換え）   |
| 申 請 者  | アッヴィ合同会社   |
| 予定される効能・効果   | 壊疽性膿皮症   |
| 疾 病 の 概 要  | 壊疽性膿皮症（PG）は、急速に進行する有痛性、無菌性、壊死性の皮膚潰瘍であり、潰瘍型、水疱型、膿疱型及び増殖型の4つの型に分類され、本邦のPG患者の約8割が潰瘍型である（J Dermatol 2019; 46: e145-6）。重度の症例では、永久的な瘢痕化、細菌の重複感染を引き起こす可能性もあり、下肢に病変を有する場合、疼痛による歩行困難等をもたらす。また、根治療法はなく再発を伴う疾患であり、長期の治療継続が必要である。  |
| ○希少疾病用医薬品の指定条件   |  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol> |  |
| 対 象 患 者 数  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 公益社団法人日本皮膚科学会の認定研修施設（668施設）を対象としたアンケート調査研究によると、本邦における壊疽性膿皮症（以下、「PG」）の発症率は3.0/100万人・年である（J Dermatol 2019; 46: e145-6）。また、症例報告におけるPGの診断年齢の中央値は53.0である（J Dermatol 2017; 44: 1281-4）。これらを基に、日本の人口（127,094,745人、総務省統計局「平成27年国勢調査結果」）及び日本人の平均寿命（約87歳、厚生労働省「平成29年簡易生命表」）から算出した推計患者数は12,954人である。</li> </ul> <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p> |
| 医 療 上 の 必 要 性  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本邦における、PGに対する第一選択治療は副腎皮質ステロイドの全身治療である。副腎皮質ステロイドの外用薬や免疫抑制薬の内服薬及び外用薬も用いられるが（Int J Dermatol 2006; 45: 1383-5、Am J Clin Dermatol 2012; 13: 191-211、J Am Acad Dermatol 2010; 62: 646-54）、いずれもPGの適応はない。また、外科的処置もあるが適応症例に限られる。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>  |
| 開 発 の 可 能 性  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 潰瘍型PG患者を対象とした本剤の試験で有効性及び安全性を有することが期待される。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>  |

令和元年8月23日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

| 報告議題 | 販売名           | 承認取得者名    | 一般名              | 効能・効果  | 用法・用量   | 承認条件(今回対象となるもの)  | 承認年月日      | 審査結果  |
|------|---------------|-----------|------------------|--|---|--|------------|---|
| 8    | ゼルヤンツ錠<br>5mg | ファイザー株式会社 | トファンチニブ<br>クエン酸塩 | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ<br>中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る) | <p>&lt;関節リウマチ&gt;<br/>通常、トファンチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。</p> <p>&lt;潰瘍性大腸炎&gt;<br/>導入療法では、通常、成人にトファンチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。維持療法では、通常、成人にトファンチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者(TNF阻害剤無効例等)では、1回10mgを1日2回投与することができる。</p> | <p>1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>&lt;関節リウマチ&gt;<br/>2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。</p> <p>3 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。</p> <p>&lt;潰瘍性大腸炎&gt;<br/>4 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。<br/>(下線部:今回評価対象となる承認条件)</p> | 平成25年3月25日 | 機構は、提出された資料から、承認条件である使用成績調査が実施され、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることが確認されたことから、承認条件である「製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。」は対応されたものと判断した。 |

令和元年8月23日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

| 番号 | 販売名            | 申請者名           | 一般名又は有効成分名 | 再審査に係る効能・効果                   | 承認年月日      | 再審査期間 | 再審査結果  | 備考  |
|----|----------------|----------------|------------|-------------------------------|------------|-------|--------|---|
| 1  | トーリセル点滴静注液25mg | ファイザー株式会社      | テムシロリムス    | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌              | 平成22年7月23日 | 8年    | カテゴリ-1 | 承認条件（「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。」）に基づき特定使用成績調査（全例調査）が実施され、その調査成績が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（平成28年12月27日付け事務連絡）。 |
| 2  | トービイ吸入液300mg   | ノバルティスファーマ株式会社 | トラマイシン     | 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善 | 平成24年9月28日 | 6年    | カテゴリ-1 | —   |

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

|   | 指定番号       | 医薬品の名称         | 予定される効能又は効果 | 申請者の名称   | 指定日        |
|---|------------|----------------|-------------|----------|------------|
| 1 | (8薬A)第97号  | リファンピシン        | ハンセン病       | 科研製薬株式会社 | 平成8年4月1日   |
| 2 | (28薬)第378号 | トシリズマブ(遺伝子組換え) | 全身性強皮症      | 中外製薬株式会社 | 平成28年3月16日 |

貯法：2～8℃保存  
有効期間：36箇月

|           |              |          |
|-----------|--------------|----------|
|           | 承認番号         | 販売開始     |
| 点滴静注100mg | 000000000000 | 20XX年yy月 |
| 点滴静注400mg | 000000000000 | 20XX年yy月 |

**抗悪性腫瘍剤／抗VEGF<sup>注1)</sup> ヒト化モノクローナル抗体**  
**ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続2] 注**  
**生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>**  
**ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」**  
**ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」**  
**BEVACIZUMAB BS INTRAVENOUS DRIP INFUSIONS “DAIICHI SANKYO”**

注1) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)  
 注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

- 1. 警告**
- 1.1 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。
  - 1.2 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.2参照]
  - 1.3 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。
    - 1.3.1 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。[8.1、9.1.2、11.1.4参照]
    - 1.3.2 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2、11.1.4参照]
    - 1.3.3 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。[8.1、9.1.2、11.1.4参照]
  - 1.4 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まるおそれがある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[8.4、9.1.3、11.1.5参照]
  - 1.5 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[2.2、11.1.5参照]
  - 1.6 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.5、11.1.6参照]
  - 1.7 高血圧脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。[8.2、11.1.7参照]
  - 1.8 可逆性後白質脳症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11.1.8参照]

- 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  - 2.2 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者 [1.5、11.1.5参照]

**3. 組成・性状**  
**3.1 組成**

| 販売名                             | 有効成分   | 添加剤   |
|---------------------------------|--|---|
|                                 |  | 1バイアル中  |
| ベバシズマブBS<br>点滴静注100mg<br>「第一三共」 | ベバシズマブ<br>（遺伝子組換え）<br>[ベバシズマブ後続2] <sup>注)</sup><br>100mg/ 4mL  | トレハロース水和物 240mg、<br>リン酸二水素ナトリウム一水和物 23.2mg、無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg、<br>ポリソルベート20 1.6mg  |
| ベバシズマブBS<br>点滴静注400mg<br>「第一三共」 | ベバシズマブ<br>（遺伝子組換え）<br>[ベバシズマブ後続2] <sup>注)</sup><br>400mg/ 16mL | トレハロース水和物 960mg、<br>リン酸二水素ナトリウム一水和物 92.8mg、無水リン酸一水素ナトリウム 19.2mg、<br>ポリソルベート20 6.4mg |

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

**3.2 製剤の性状**

| 販売名                             | 性状       | pH      | 浸透圧比<br>(生理食塩液対比) |
|---------------------------------|----------|---------|-------------------|
| ベバシズマブBS<br>点滴静注100mg<br>「第一三共」 | 無色～淡黄色の液 | 5.9～6.5 | 約1                |
| ベバシズマブBS<br>点滴静注400mg<br>「第一三共」 |          |         |                   |

- 4. 効能又は効果**  
 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- 5. 効能又は効果に関連する注意**
- 5.1 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
  - 5.2 「17. 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。
- 6. 用法及び用量**  
 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続2]として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
- 7. 用法及び用量に関連する注意**
- 7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
  - 7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

- 7.3 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 7.4 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。
- 7.5 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。[17.1.2-17.1.8参照]
- 7.6 本剤の用量は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.2-17.1.8参照]

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮すること。[1.3.1-1.3.3、9.1.2、11.1.4、16.1.1参照]
- 8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。[1.7、11.1.7参照]
- 8.3 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。[11.1.9参照]
- 8.4 脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.5参照]
- 8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
- 8.6 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者  
消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2参照]
  - 9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者  
創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。[1.3.1-1.3.3、8.1、11.1.4参照]
  - 9.1.3 脳転移を有する患者  
脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発肺芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。[1.4、8.4、11.1.5参照]
  - 9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者  
出血があらわれるおそれがある。
  - 9.1.5 血栓塞栓症の既往のある患者  
心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。[1.6、11.1.6参照]
  - 9.1.6 糖尿病の患者  
動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。
  - 9.1.7 高血圧症の患者  
高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。
  - 9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者  
うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.12参照]

## 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること。[9.5、15.2.1参照]

## 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。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。[9.4、15.2.1参照]

## 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。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

## 9.7 小児等

- 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

## 9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。

## 10. 相互作用

### 10.2 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            |
|-------------------------|-----------------|--------------------|
| 抗凝固剤<br>ヘパリン<br>ワルファリン等 | 出血があらわれるおそれがある。 | 出血リスクを増強させるおそれがある。 |

## 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。

### 11.1 重大な副作用

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（1.8%）  
ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。
- 11.1.2 消化管穿孔（0.9%）  
死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1参照]
- 11.1.3 瘻孔（0.3%）  
消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管瘻（直腸瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。
- 11.1.4 創傷治癒遅延  
創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.3.1-1.3.3、8.1、9.1.2参照]
- 11.1.5 出血（19.4%）  
腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.3%）、歯肉出血（1.4%）、腔出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.4、1.5、2.2、8.4、9.1.3参照]
- 11.1.6 血栓塞栓症  
脳血管発作（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。[1.6、9.1.5参照]

11.1.7 高血圧性脳症（頻度不明）、高血圧性クリーゼ（頻度不明）

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[1.7、8.2参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分にを行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。[1.8参照]

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[8.3参照]

11.1.10 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.7%）、白血球減少（24.5%）、貧血（8.8%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがある。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。[8.5参照]

11.1.11 感染症（10.0%）

好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治療遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。[9.1.8参照]

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがある。破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.2 その他の副作用

|       | 5%以上   | 1~5%未満             | 1%未満   | 頻度不明 |
|-------|--|--------------------|--|------|
| 精神神経系 | 神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）（15.9%） | 味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい | 神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯乱、失神、痙攣、傾眠、構語障害                               |      |
| 消化器   | 食欲減退（14.8%）、悪心（14.2%）、口内炎（11.8%）、下痢、嘔吐、便秘      | 腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感    | 歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齦歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落 | 胃腸障害 |
| 泌尿器   | 尿蛋白陽性（10.4%）                                   | 尿中血陽性              | BUN増加、血中クレアチニン増加   |      |
| 肝臓    | 肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、γ-GTP増加、LDH増加等）              | 血中ビリルビン増加          |  |      |

|       | 5%以上             | 1~5%未満  | 1%未満  | 頻度不明                       |
|-------|------------------|---|---|----------------------------|
| 血液・凝固 |                  | リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加                                | INR増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、APTT延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長  |                            |
| 心・血管系 | 高血圧（18.0%）       |   | 動悸、洞性頻脈   | 上室性頻脈                      |
| 皮膚    | 脱毛症（10.9%）、発疹    | 色素沈着、爪の障害、手足症候群、痒痒症                                 | 紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化  | 皮膚変色、剥脱性皮膚炎                |
| 筋・骨格  | 関節痛              | 筋痛、背部痛  | 四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩痛、股部痛等）、筋力低下、側腹部痛   |                            |
| 呼吸器   |                  | しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛、鼻漏                                 | 咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症  | 肺高血圧症                      |
| 眼     |                  |   | 結膜炎、涙液増加、霧視   | 眼障害                        |
| 代謝    |                  | 血中コレステロール増加、血中アルブミン減少                               | 血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症 |                            |
| その他   | 疲労・倦怠感（15.5%）、発熱 | 上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、AI-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応（疼痛等） | 膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染         | 蜂巣炎、鼻中隔穿孔、卵巣機能不全（無月経等）、骨盤痛 |

注）発現頻度は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験 [J018157試験、J018158試験及びJ019380試験]、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験 [J019907試験]、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験 [J019901試験]、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験 [B021990試験]（国内症例）、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験 [J022506試験]、卵巣癌に対する国際共同臨床試験 [G0G-0218試験]（国内症例）、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験 [J029569試験] 及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

(必要抜き取り量計算式)

抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 1回投与量 (mg/kg) / 25 (mg/mL)

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

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ペバシズマブの方価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

15.1.3 適応外疾患に対する硝子体内 (用法・用量外) 投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている<sup>1,3)</sup>。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ウサギの胚・胎児試験 (10~100mg/kgを器官形成期投与) において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。[9.4, 9.5参照]

15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与 (2~50mg/kg、週1回又は週2回投与) により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

16. 薬物動態

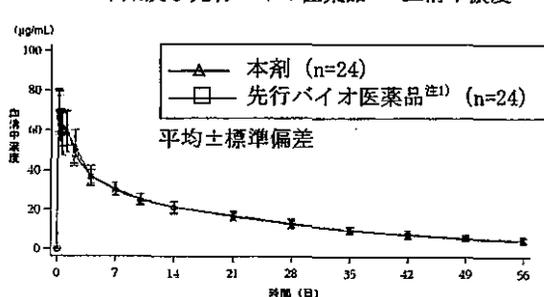
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(本剤)

日本人健康成人男性48例に本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>を3mg/kg<sup>注2)</sup>で単回点滴静脈内投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態 (PK) パラメータ (AUCinf及びCmax) の幾何平均値の比の90%信頼区間は、生物学的同等性の基準範囲 (0.80~1.25) 内であり、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>の同等性が確認された<sup>4)</sup>。[8.1参照]

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 血清中濃度



本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> の薬物動態パラメータ

|                         | Cmax |                     | AUCinf |                      | AUClast |                      | t <sub>1/2</sub> |                      |
|-------------------------|------|---------------------|--------|----------------------|---------|----------------------|------------------|----------------------|
|                         | n    | µg/mL               | n      | µg·hr/mL             | n       | µg·hr/mL             | n                | hr                   |
| 本剤                      | 24   | 71.987<br>(10.9984) | 24     | 25481.3<br>(3407.46) | 24      | 22637.8<br>(2518.80) | 24               | 430.168<br>(60.3716) |
| 先行バイオ医薬品 <sup>注1)</sup> | 24   | 70.764<br>(9.1462)  | 21     | 26034.8<br>(3533.07) | 23      | 22747.5<br>(2608.13) | 21               | 470.701<br>(69.2174) |

平均 (標準偏差)

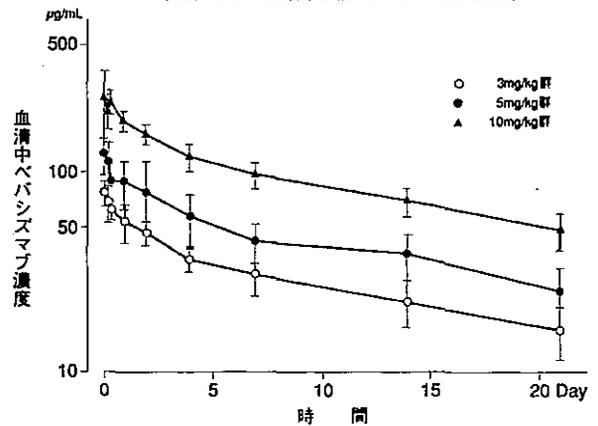
注1) 先行バイオ医薬品: EUにおいて承認されたペバシズマブ製剤

注2) 本剤の効能又は効果「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対する用法及び用量は「1回5mg/kg又は10mg/kg」である。

(アバステン®点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL)

結腸・直腸癌患者18例にペバシズマブ3, 5又は10mg/kg<sup>注2)</sup>を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ペバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUCは投与量に比例して増加した<sup>5)</sup>。

単回投与後の血清中濃度 (N=6, mean±SD)



単回投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg) | AUC <sub>inf</sub> (µg·day/mL) | V <sub>d</sub> (mL/kg) | CL (mL/day/kg) | t <sub>1/2</sub> (day) |
|-------------|--------------------------------|------------------------|----------------|------------------------|
| 3           | 852.3±237.4                    | 62.50±11.10            | 3.80±1.20      | 12.33±4.52             |
| 5           | 1387.2±426.9                   | 73.47±18.34            | 3.94±1.34      | 13.40±2.82             |
| 10          | 2810.9±344.8                   | 60.26±8.93             | 3.61±0.48      | 11.68±1.74             |

N=6, mean±SD

注2) 本剤の効能又は効果「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対する用法及び用量は「1回5mg/kg又は10mg/kg」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(本剤)

17.1.1 海外第Ⅲ相試験

扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を有する成人患者<sup>注1)</sup>を対象とした無作為化、二重盲検試験を実施した<sup>6)</sup>。被験者を本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>に1:1の比で無作為化し (本剤群328例、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>群314例)、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup> 15mg/kgを3週間間隔で6サイクル点滴静脈内投与した。また、すべての被験者はカルボプラチン及びパクリタキセルの化学療法を3週間間隔で4~6サイクル併用した。

Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) Ver. 1.1に基づく最良総合効果 (独立盲検下の中央測定結果) のリスク差 (本剤-先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>) を主要評価項目とした。なお、治療期は治験薬又は規定された化学療法の最終投与の21日後までとした。

最良総合効果のリスク差 (95%信頼区間) は-2.90% (-10.48%~4.67%) であり、事前に設定した同等性の基準範囲内 (-12.5%~12.5%) であり、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>の臨床的同等性/同質性が示された<sup>6)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤群で47.8% (155/324例)、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>群で47.6% (147/309例) であった。本剤群で認められた主な副作用は、高血圧10.8% (35/324例)、鼻出血10.8% (35/324例) であった。

注1) 本剤の効能又は効果は「治療切除不能な進行・再発の結

腸・直腸癌)である。

注2) 先行バイオ医薬品: EUにおいて承認されたペバシズマブ製剤

(アバステン<sup>®</sup>点滴静注用100mg/4mL・400mg/16mL)

17.1.2 国内第I/II相試験 (J019380試験)

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法 (XELOX療法) と本剤1回7.5mg/kg併用投与 (21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与) による第I/II相試験を実施した。奏効率は71.9% (PR41/57例) であった。無増悪生存期間の中央値は336.0日 (95%信頼区間: 293-380日) であった。[7.5、7.6参照]  
副作用発現率は、XELOX+本剤群で100% (58/58例) であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー93.1% (54/58例)、食欲不振86.2% (50/58例)、疲労82.8% (48/58例)、手足症候群75.9% (44/58例)、悪心74.1% (43/58例) であった。

17.1.3 国内安全性確認試験 (J018158試験)

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (FOLFOX4療法) と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例<sup>(注3)</sup>には本剤5mg/kg、既治療例<sup>(注4)</sup>には10mg/kgの用量 (14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与) により実施した。奏効率は未治療例79.4% (PR27/34例) で、既治療例で47.8% (PR11/23例) で、全例でSD以上であった (主治医評価)。  
[7.5、7.6参照]

注3) 未治療例: 初発進行病巣又は再発巣 (術後補助療法終了後6カ月以上経過して確認されたもの) に対する化学療法を受けていない患者

注4) 既治療例: 先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

副作用発現率は、本剤5mg群で100.0% (38/38例)、本剤10mg群で100.0% (26/26例) であった。主な副作用は、本剤5mg群で食欲不振97.4% (37/38例)、好中球数減少92.1% (35/38例)、悪心86.8% (33/38例)、白血球数減少78.9% (30/38例)、下痢73.7% (28/38例) であり、本剤10mg群で白血球数減少100.0% (26/26例)、好中球数減少96.2% (25/26例)、食欲不振88.5% (23/26例)、悪心84.6% (22/26例)、血小板数減少80.8% (21/26例) であった。

17.1.4 国内第I相試験 (J018157試験)

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (5-FU/I-LV療法) と本剤の併用投与 (14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与) による第I相試験を実施した。奏効率は16.7% (PR3/18例) で、5mg/kgでは6例全例がSD、10mg/kgでは6例中2例がPR、4例がSDであった。[7.5、7.6参照]

副作用発現率は、5-FU/I-LV+本剤5mg群で100% (6/6例)、5-FU/I-LV+本剤10mg群で100% (6/6例) であった。主な副作用は、5-FU/I-LV+本剤5mg群で口内炎66.7% (4/6例)、白血球数減少50.0% (3/6例)、血小板数減少50.0% (3/6例) であり、5-FU/I-LV+本剤10mg群で高血圧50.0% (3/6例)、悪心33.3% (2/6例)、嘔吐33.3% (2/6例)、食欲不振33.3% (2/6例) であった。

17.1.5 海外第III相無作為化比較試験 (N016966試験)

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (FOLFOX4療法) 又はXELOX療法に本剤又はプラセボを投与する2×2要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX4療法との併用では5mg/kg (14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与)、XELOX療法との併用では7.5mg/kg (21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与) とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらのFOLFOX4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析のFOLFOX4療法+本剤群とFOLFOX4療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法+本剤群とXELOX療法+プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。[7.5、7.6参照]

N016966試験の有効性 (優越性検定) に関する成績

| 投与群                                   | 無増悪生存期間 <sup>(注5)</sup> |                  | 生存期間 <sup>(注6)</sup> |                  |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------|----------------------|------------------|
|                                       | 中央値 (月)                 | ハザード比            | 中央値 (月)              | ハザード比            |
| 化学療法 <sup>(注7)</sup> + プラセボ群 (n=701)  | 8.02                    | 0.83<br>P=0.0023 | 19.91                | 0.89<br>P=0.0769 |
| 化学療法 <sup>(注7)</sup> + アバステン群 (n=699) | 9.36                    |                  | 21.22                |                  |
| XELOX療法+ プラセボ群 (n=350)                | 7.39                    | 0.77<br>P=0.0026 | 19.19                | 0.84<br>P=0.0698 |
| XELOX療法+ アバステン群 (n=350)               | 9.26                    |                  | 21.36                |                  |
| FOLFOX4療法+ プラセボ群 (n=351)              | 8.57                    | 0.89<br>P=0.1871 | 20.34                | 0.94<br>P=0.4937 |
| FOLFOX4療法+ アバステン群 (n=349)             | 9.40                    |                  | 21.16                |                  |

注5) カットオフ日: 2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注6) カットオフ日: 2007年1月31日

注7) 化学療法: FOLFOX4療法又はXELOX療法

有害事象発現率は、FOLFOX4+本剤群で98.2% (335/341例)、XELOX+本剤群で98.9% (349/353例) であった。主な有害事象は、FOLFOX4+本剤群で下痢64% (218/341例)、悪心64% (217/341例)、好中球減少症55% (188/341例)、口内炎42% (142/341例)、疲労40% (135/341例)、錯感覚39% (134/341例)、嘔吐39% (132/341例)、鼻出血31% (107/341例)、便秘30% (101/341例)、無力症28% (97/341例) であり、XELOX+本剤群で悪心66% (233/353例)、下痢63% (224/353例)、嘔吐47% (167/353例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群39% (139/353例)、錯感覚38% (134/353例)、疲労38% (134/353例)、食欲不振31% (110/353例)、口内炎29% (102/353例)、腹痛25% (87/353例)、無力症22% (77/353例) であった。

17.1.6 海外第III相無作為化比較試験 (E3200試験)

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4療法群を対照とし、FOLFOX4療法に本剤10mg/kg (14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与) を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX4療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた<sup>7)</sup>。[7.5、7.6参照]

E3200試験の有効性に関する成績

| 投与群                       | 奏効率       |          | 無増悪生存期間 |                   | 生存期間    |                   |
|---------------------------|-----------|----------|---------|-------------------|---------|-------------------|
|                           | % (有効例)   | P値       | 中央値 (月) | ハザード比             | 中央値 (月) | ハザード比             |
| FOLFOX4療法群 (n=292)        | 8.6 (25)  | P<0.0001 | 4.5     | 0.518<br>P<0.0001 | 10.8    | 0.751<br>P=0.0012 |
| FOLFOX4療法+ アバステン群 (n=293) | 22.2 (65) |          | 7.5     |                   | 13.0    |                   |

Grade3~5の非血液学的及びGrade4、5の血液学的有害事象の発現率 (発現率の差2%以上) は、FOLFOX4+本剤群で76.3% (219/287例)、本剤単独群で37.2% (87/234例) であった。主な有害事象は、FOLFOX4+本剤群で疲労18.5% (53/287例)、下痢17.8% (51/287例)、神経障害-感覚性16.4% (47/287例)、悪心10.8% (31/287例)、嘔吐10.1% (29/287例)、脱水8.7% (25/287例)、高血圧6.3% (18/287例)、腹痛5.9% (17/287例)、呼吸困難5.9% (17/287例)、神経障害-その他5.2% (15/287例)、本剤単独群で高血圧7.3% (17/234例)、腹痛5.1% (12/234例)、嘔吐4.3% (10/234例)、疲労4.3% (10/234例)、脱水3.4% (8/234例)、悪心3.0% (7/234例)、イレウス2.1% (5/234例)、下痢1.7% (4/234例)、神経障害-その他1.3% (3/234例)、頭痛1.3% (3/234例)、呼吸困難1.3% (3/234例) であった。

17.1.7 海外第III相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2107g試験)

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (IFL療法) を対照群とし、IFL療法に本剤5mg/kg (14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与) 又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群ではIFL療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた<sup>8)</sup>。[7.5、7.6参照]

AVF2107g試験の有効性に関する成績

| 投与群                     | 無増悪生存期間    |                   | 生存期間       |                   |
|-------------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|
|                         | 中央値<br>(月) | ハザード比             | 中央値<br>(月) | ハザード比             |
| IFL療法+プラセボ群<br>(n=411)  | 6.28       | 0.577<br>P<0.0001 | 15.80      | 0.714<br>P<0.0001 |
| IFL療法+アバスチン群<br>(n=402) | 10.58      |                   | 20.37      |                   |

有害事象発現率は、IFL+本剤群で97.7% (383/392例)であった。主な有害事象は、下痢75.8% (297/392例)、白血球数減少44.4% (174/392例)、無力症32.1% (126/392例)、悪心29.6% (116/392例)、アルブミン尿症28.6% (112/392例)、腹痛26.3% (103/392例)、高血圧25.0% (98/392例)、嘔吐22.2% (87/392例)、疼痛19.9% (78/392例)、食欲不振15.8% (62/392例)であった。

17.1.8 海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2192g試験) イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (5-FU/LV療法) を対照群とし、5-FU/LV療法に本剤5mg/kgを併用投与 (14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた<sup>9)</sup>。[7.5、7.6参照]

AVF2192g試験の有効性に関する成績

| 投与群                          | 無増悪生存期間    |                   | 生存期間       |                   |
|------------------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|
|                              | 中央値<br>(月) | ハザード比             | 中央値<br>(月) | ハザード比             |
| 5-FU/LV療法+<br>プラセボ群 (n=105)  | 5.52       | 0.496<br>P=0.0002 | 13.24      | 0.766<br>P=0.0942 |
| 5-FU/LV療法+<br>アバスチン群 (n=104) | 9.17       |                   | 16.56      |                   |

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に本剤を併用した、上記試験を含む3試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある<sup>10)</sup>。

有害事象発現率は、5-FU/LV+本剤群で100% (100/100例)であった。主な有害事象は、下痢88.0% (88/100例)、無力症77.0% (77/100例)、悪心66.0% (66/100例)、腹痛51.0% (51/100例)、食欲不振47.0% (47/100例)、嘔吐47.0% (47/100例)、アルブミン尿症41.0% (41/100例)、疼痛36.0% (36/100例)、高血圧36.0% (36/100例)、便秘32.0% (32/100例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子 (VEGF) に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGFは、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している<sup>11,12)</sup>。ベバシズマブは、VEGFとの特異的な結合により、VEGFとVEGF受容体との結合を阻害することでその活性化を抑制し、腫瘍組織での血管新生及び腫瘍の増殖を阻害する<sup>13,14)</sup>。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する<sup>14)</sup>。

<本剤>

18.2 in vivo試験

A431 (ヒト上皮癌細胞) 及びColo205 (ヒト結腸腺癌細胞) を用いたマウス異種移植腫瘍モデルにおいて、本剤の抗腫瘍効果及び血管新生阻害作用は、それぞれ先行バイオ医薬品<sup>21)</sup>と同程度であった<sup>15)</sup>。ヒトVEGF-Aを発現しているHEK細胞を胸腺欠損ヌードマウスに移植したマウス皮膚血管モデルにおいて、本剤の血管透過性亢進に対する抑制作用は先行バイオ医薬品<sup>21)</sup>と同程度であった<sup>16)</sup>。

18.3 in vitro試験

本剤は、VEGF-Aに対して選択的に結合し、その結合親和性は、先行バイオ医薬品<sup>22)</sup>と同程度であった。HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞) のVEGF-A誘導性増殖に対して、本剤の増殖阻害活性は先行バイオ医薬品<sup>22)</sup>と同程度であった。VEGFR-2受容体型チロシンキナーゼの自己リン酸化に対して、本剤の阻害作用は先行バイオ医薬品<sup>22)</sup>と同程度であった<sup>17)</sup>。

注1) 先行バイオ医薬品: USにおいて承認されたベバシズマブ製剤

注2) 先行バイオ医薬品: US及びEUにおいて承認されたベバシズ

マブ製剤

<アバスチン>点滴静注用100mg/4mL・400mg/16mL

18.4 in vivo試験

ヒト癌細胞株をヌードマウスに移植し、ベバシズマブ又は親抗体 (マウス抗体) であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌 (COL0205、HM7、LSL1M6) 等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた。また、ヒト大腸癌 (HM7) を用いた実験的癌転移モデルにおいて、各々肝臓、肺への転移を抑制した。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した<sup>18,19)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名 : ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続2] Bevacizumab (Genetical Recombination) [Becavacizumab Biosimilar 2]

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

分子式 : 軽鎖 (C<sub>1034</sub>H<sub>1691</sub>N<sub>273</sub>O<sub>338</sub>S<sub>6</sub>)  
重鎖 (C<sub>2235</sub>H<sub>3413</sub>N<sub>685</sub>O<sub>678</sub>S<sub>16</sub>)

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

<ベバシズマブ点滴静注100mg「第一三共」>  
4 mL 1バイアル  
<ベバシズマブ点滴静注400mg「第一三共」>  
16 mL 1バイアル

23. 主要文献

- 1) The CATT Research Group, et al. N Engl J Med. 2011;364:1897-1908
- 2) Curtis LH, et al. Arch Ophthalmol. 2010;128:1273-1279
- 3) Gower EW, et al. ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644
- 4) 社内資料: 単回投与時の薬物動態
- 5) 単回投与時の薬物動態 (国内第Ⅰ相試験 J018157) (2007年4月18日承認、アバスチン®点滴静注用100mg/4mL・400mg/16mL CTD2.7.2.2.1)
- 6) 社内資料: 海外第Ⅲ相比較試験
- 7) 海外第Ⅲ相比較試験 (E3200試験) (2007年4月18日承認、アバスチン®点滴静注用100mg/4mL・400mg/16mL CTD2.5.4)
- 8) 海外第Ⅲ相比較試験 (AVF2107g試験) (2007年4月18日承認、アバスチン®点滴静注用100mg/4mL・400mg/16mL CTD 2.5.4)
- 9) 海外第Ⅱ相比較試験 (AVF2192g試験) (2007年4月18日承認、アバスチン®点滴静注用100mg/4mL・400mg/16mL CTD 2.5.4)
- 10) Kabbnavar FF, et al. J Clin Oncol. 2005;23:3706-3712
- 11) Ferrara N, et al. Nat Med. 2003;9:669-676
- 12) Ferrara N, et al. Endocr Rev. 1997;18:4-25
- 13) Presta LG, et al. Cancer Res. 1997;57:4593-4599
- 14) Willett CG, et al. Nat Med. 2004;10:145-147
- 15) 社内資料: 異種移植腫瘍モデルを用いた抗腫瘍効果の検討
- 16) 社内資料: マウス皮膚血管モデルを用いた検討
- 17) 社内資料: in vitro 生物活性の検討
- 18) Gerber H-P, et al. Cancer Res. 2005;65:671-80.
- 19) Yanagisawa M, et al. Oncol Rep. 2009;22:241-7.

24. 文献請求先及び問い合わせ先  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
TEL : 0120-189-132  
0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1

26.2 提携

**AMGEN®**

\*\*2019年9月改訂(第11版)  
\*2019年4月改訂(第10版)

|            |        |
|------------|--------|
| 日本標準商品分類番号 | 874291 |
|------------|--------|

貯法: 2~8℃で保存  
使用期限: 3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22000AMX01771000 |
| 薬価収載 | 2008年9月          |
| 販売開始 | 2008年9月          |
| 国際誕生 | 2003年12月         |
| 効能追加 | 2012年12月         |

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>※1)</sup>

抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR<sup>注2)</sup>モノクローナル抗体

# アービタックス<sup>®</sup>注射液100mg

ERBITUX<sup>®</sup> Injection

セツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること  
注2) EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (上皮細胞増殖因子受容体)

## 【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 重度のinfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショックがあらわれ、心筋梗塞、心停止も報告されている。これらの症状は本剤の初回投与中又は投与終了後1時間以内に観察されているが、投与数時間後又は2回目以降の本剤投与でも発現することがあるので、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。また、重度のinfusion reactionが発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。

なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

### 1. 組成

| 成分   | 1バイアル(20mL)中の分量                      |
|------|--------------------------------------|
| 有効成分 | セツキシマブ(遺伝子組換え) <sup>注3)</sup> 100 mg |
| 添加物  | 塩化ナトリウム 116.88 mg                    |
|      | グリシン 150.14 mg                       |
|      | ポリソルベート80 2.00 mg                    |
|      | クエン酸水和物 42.02 mg                     |
|      | その他、添加物としてpH調節剤を含有する。                |

注3) マウスハイブリドーマ細胞株を用いて製造される。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ胎児血清を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシ血清由来成分(アルブミン及びリポたん白質)を使用している。

### 2. 製剤の性状

|      |                             |
|------|-----------------------------|
| 外観   | 無色~微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液である。 |
| pH   | 5.3~5.7                     |
| 浸透圧比 | 約1                          |

(浸透圧比: 生理食塩液に対する比)

### \*\*【効能又は効果】

RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 頭頸部癌

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 術後補助療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 「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。

### 【用法及び用量】

通常、成人には週1回、セツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2時間かけて、2回目以降は250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### \*\*<用法・用量に関連する使用上の注意>

- RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない(「臨床成績」の項参照)。
- RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、本剤と放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 頭頸部癌では、本剤は放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること(「臨床成績」の項参照)。
- 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reaction が軽減されることがある。

- (5) 重度 (Grade 3以上<sup>注4)</sup>) の infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。軽度～中等度 (Grade 1-2<sup>注4)</sup>) の infusion reaction が発現した場合には、投与速度を減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。投与速度を減速した後に再度 infusion reaction が発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。
- (6) 重度 (Grade 3以上<sup>注4)</sup>) の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。

(用量調節の目安)

| Grade 3以上 <sup>注4)</sup> の皮膚症状の発現回数 | 本剤の投与 | 投与延期後の状態                     | 本剤の用量調節  |
|-------------------------------------|-------|------------------------------|--|
| 初回発現時                               | 投与延期  | Grade 2 <sup>注4)</sup> 以下に回復 | A: 200mg/m <sup>2</sup> で投与継続<br>B: 250mg/m <sup>2</sup> で投与継続 |
|                                     |       | 回復せず                         | 投与中止   |
| 2回目の発現時                             | 投与延期  | Grade 2 <sup>注4)</sup> 以下に回復 | A: 150mg/m <sup>2</sup> で投与継続<br>B: 200mg/m <sup>2</sup> で投与継続 |
|                                     |       | 回復せず                         | 投与中止   |
| 3回目の発現時                             | 投与延期  | Grade 2 <sup>注4)</sup> 以下に回復 | A: 投与中止<br>B: 150mg/m <sup>2</sup> で投与継続                       |
|                                     |       | 回復せず                         | 投与中止   |
| 4回目の発現時                             | 投与中止  |                              |  |

A: 放射線療法との併用の場合、B: 放射線療法との併用以外の場合  
注4) Grade は NCI-CTC に準じる。

(7) 注射液の調製方法及び投与速度

本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い日局生理食塩液で希釈してあるいは希釈せずに、10mg/分以下の投与速度で、初回投与時は2時間、2回目以降は1時間かけて静脈内注射すること。投与終了後は本剤投与時と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 間質性肺疾患の既往歴のある患者 [間質性肺疾患を増悪させるおそれがある (「重大な副作用」の項参照)。]
- (2) 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [心疾患を増悪させるおそれがあるため、本剤による治療を開始するにあたっては、患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の既往歴に注意すること (「重要な基本的注意」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分に注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間 (バイタルサインをモニターするなど) を設けること。infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること (「警告」及び「重大な副作用」の項参照)。

なお、本剤によるアナフィラキシーの発生機序の一つとして、本剤に含まれる Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -gal) に対する IgE 抗体を介した機序が報告されている。赤肉 (牛肉等) に対するアレルギー歴やマダニ咬傷歴のある患者では、 $\alpha$ -gal に対する IgE 抗体が検出されることが報告されている。そのうち、牛肉に対するアレルギー歴のある患者で、本剤によるアナフィラキシーが認められたとの報告がある<sup>1), 2), 3)</sup>。

- (2) 抗ヒスタミン剤の前投薬を行った患者においても、重度の infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること (「警告」、<用法・用量に關連する使用上の注意>及び「重大な副作用」の項参照)。
- (3) 低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症が発現することが報告されている。また、心不全等の心臓障害の発現も報告されているので、治療開始前、治療中及び治療終了後は血清中電解質 (マグネシウム、カリウム及びカルシウム) をモニタリングすること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質補充を行うこと。
- (4) 本剤と放射線療法を併用した頭頸部扁平上皮癌患者に対する海外臨床試験において、心肺停止及び突然死が報告されている。本剤による治療を開始するにあたっては、患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の既往歴に注意すること。
- (5) 本剤は、セルバンク調製工程においてウシ血清由来のリポたん白質を使用している。このウシ血清由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認された米国産ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症 (TSE) 回避のための欧州連合 (EU) 基準に適合している。ただし、本剤にはリポたん白質は含まれていない。他の医薬品と同様に、本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

3. 副作用

副作用の概要

<国内臨床試験>

国内の EGFR 発現が確認された結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用第Ⅱ相試験の安全性評価症例39例中、副作用の主なもの、**嘔吐 (87.2%)**、**発疹 (61.5%)**、**食欲不振 (56.4%)**、**皮膚乾燥 (51.3%)**、**爪囲炎 (51.3%)**、**下痢 (51.3%)**、**口内炎 (51.3%)**、**低マグネシウム血症 (51.3%)**、**そう痒症 (43.6%)**、**悪心 (43.6%)**、**疲労 (43.6%)**、**リンパ球数減少 (30.8%)** であった (承認時)。局所進行性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした、本剤及び同時追加照射法による放射線療法との併用の第Ⅱ相試験の安全性評価症例22例中、副作用の主なもの、**皮膚乾燥 (68.2%)**、**嘔吐 (63.6%)**、**粘膜の炎症 (50.0%)**、**そう痒症 (40.9%)**、**びらん様皮膚炎 (36.4%)** であった (承認時)。再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした本剤と化学療法との併用による第Ⅱ相臨床試験の安全性評価症例33例中、副作用の主なもの、**低マグネシウム血症 (75.8%)**、**皮膚乾燥 (66.7%)**、**嘔吐 (63.6%)**、**爪囲炎 (57.6%)**、**口内炎 (42.4%)**、**そう痒症 (30.3%)** であった (承認時)。

<国内使用成績調査 (全例調査)>

市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象2006例中1797例 (89.6%) に副作用が認められ、その主なもの、**嘔吐1091例 (54.4%)**、**皮膚乾燥421例 (21.0%)**、**発疹405例 (20.2%)**、**爪囲炎338例 (16.9%)**、**下痢302例 (15.1%)**、**そう痒症201例 (10.0%)** 等であった。(2011年2月集計時)

(1) 重大な副作用<sup>(注5)</sup>

- 1) 重度の infusion reaction (0.5~10%未満)：重度の infusion reaction として、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失又はショックを症状としたアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、投与中及び投与後も観察を十分に行い、重度の infusion reaction が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、それ以降、本剤を再投与しないこと（「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照）。
- 2) 重度の皮膚症状 (0.5~10%未満)：皮膚症状〔主にざ瘡様皮疹、皮膚の乾燥及び亀裂、続発する炎症性及び感染性の症状（眼瞼炎、口唇炎、蜂巣炎、膿疱等）〕があらわれることがあり、重度の皮膚症状（主にざ瘡様皮疹）発現後に、切開排膿を要する膿瘍、壊死性筋膜炎や黄色ブドウ球菌敗血症等を合併した例が報告されているので、重度の皮膚症状が認められた場合には、本剤の投与量を調節するとともに、続発する炎症性又は感染性の症状の発現に十分注意し、これらの症状に対する適切な治療を行うこと。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
- 3) 間質性肺疾患 (0.5~10%未満)：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が急激にあらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) 心不全 (0.5%未満)：心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 重度の下痢 (0.5~10%未満)：重度の下痢及び脱水があらわれることがあり、腎不全に至った症例も報告されている。観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。
- 6) 血栓塞栓症 (0.5%未満)：深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 感染症 (0.5~10%未満)：肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用<sup>(注5)</sup>

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 頻度<br>種類    | 10%以上     | 0.5~10%未満                             | 0.5%未満                            | 頻度不明 |
|-------------|-----------|---------------------------------------|-----------------------------------|------|
| 全身症状        |           | 倦怠感、疲労、発熱、体重減少、粘膜炎、浮腫、悪寒              | 疼痛（皮膚・筋肉等）、無力症、PO <sub>2</sub> 低下 |      |
| 消化器         | 下痢        | 口内炎、食欲不振、悪心、嘔吐、便秘、腹痛                  | 消化不良、歯槽出血、吐血                      |      |
| 血液/<br>リンパ系 |           | 白血球減少症、好中球減少症、ヘモグロビン減少、血小板減少症、リンパ球減少症 | 白血球増加症、好中球増加症                     |      |
| 心・<br>血管系   |           |                                       | 心筋梗塞                              |      |
| 代謝/<br>栄養   | 低マグネシウム血症 | 低カルシウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症    | 脱水、低リン酸血症、総蛋白減少、血中アミラーゼ増加         |      |

| 頻度<br>種類          | 10%以上                      | 0.5~10%未満   | 0.5%未満                                   | 頻度不明                     |
|-------------------|----------------------------|---|--|--------------------------|
| 肝臓                |                            | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇                  | 血中ビリルビン増加                                |                          |
| 精神・<br>神経系        |                            | 末梢神経障害  | 不眠症、頭痛                                   |                          |
| 呼吸器               |                            | 呼吸困難、鼻出血  | 咯血、咳嗽                                    |                          |
| 皮膚/<br>皮膚付属器      | ざ瘡/ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、発疹、爪囲炎、そう痒症 | 皮膚亀裂、脱毛症、皮膚反応、口唇炎、爪の障害、手足症候群、蕁麻疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、毛髪障害 |  | 皮膚毒性、多毛症                 |
| 眼 <sup>(注6)</sup> |                            | 結膜炎、角膜炎   | 眼瞼炎                                      |                          |
| その他               | 放射線性皮膚炎 <sup>(注7)</sup>    | 過敏症   | 尿蛋白、C-反応性蛋白増加、血尿、尿中ウロビリリン陽性、尿中血陽性、卵巣嚢胞破裂 | 遅発性放射線障害 <sup>(注7)</sup> |

注5) 発現頻度は承認時までの国内臨床試験及び全例調査の結果に基づき算出した。なお、国内臨床試験及び全例調査では報告のなかった副作用を頻度不明とした。

注6) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

注7) 放射線療法との併用時における発現頻度

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。妊娠する可能性のある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるように指導すること。[サル胚・胎児発生への影響に関する試験において、流産及び胎児死亡の発現頻度の上昇がみられた。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[ヒトIgG<sub>1</sub>はヒト乳汁中に排出される。セツキシマブの消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後60日間は授乳を中止するように指導すること（「薬物動態」の項参照）。]

6. 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）。

7. 過量投与

本剤の最大投与量として1例で1000mg/m<sup>2</sup>が投与された。この症例で副作用は報告されていない。また臨床試験において、最大700mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で投与した時に認められた副作用は、「3. 副作用」に記載されているものと同様であった。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い日局生理食塩液で希釈してあるいは希釈せずに投与する。

- 1) 他の薬剤との混注はしないこと。
- 2) 本剤は、振とうしないこと。
- 3) 開封後は速やかに使用すること。

- (2) 投与経路：必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

- (3) 投与時：本剤の投与速度は10mg/分以下とし、急速静注により投与しないこと。また、投与終了後は、本剤と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度（国内データ）<sup>4)</sup>

固形癌患者にセツキシマブを投与量100~500mg/m<sup>2</sup>で点滴静注した時の血中濃度推移を図1に、また、薬物動態パラメータを表1に示す。最高血中濃度（C<sub>max</sub>）の平均値は49~396.7μg/mL、また、血中濃度曲線下面積（AUC）の平均値は3469~34817μg・h/mLで、投与量とC<sub>max</sub>又はAUCとの間に線形性が認められた。消失相半減期（t<sub>1/2</sub>）の平均値は53.9~111.4時間であった。クリアランス（CL）の平均値は0.014~0.029L/h/m<sup>2</sup>で、100~250mg/m<sup>2</sup>の用量範囲でCL値は投与量とともに減少し、250mg/m<sup>2</sup>以上ではCL値は安定していた。定常状態における分布容積（V<sub>d</sub>）と投与量との間に明らかな傾向は認められなかった。

固形癌患者を対象とし、400mg/m<sup>2</sup>の初回投与に続き、7日後から250mg/m<sup>2</sup>の週1回反復投与を行い、また、250、400及び500mg/m<sup>2</sup>の初回投与に続き、14日後から250mg/m<sup>2</sup>の週1回反復投与を行った結果、9週目の平均トラフ濃度（C<sub>min</sub>）は83~114μg/mLの範囲であった。

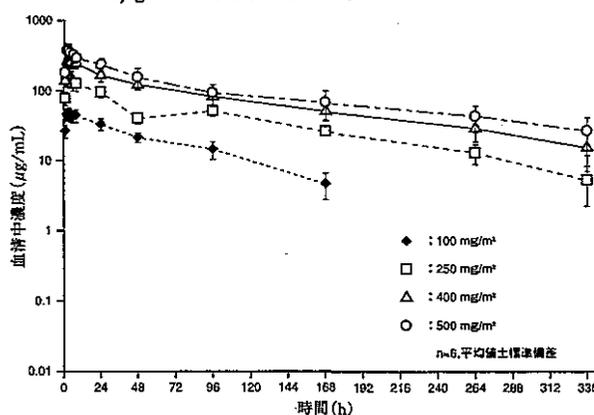


図1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100~500mg/m<sup>2</sup>で点滴静注した時の血中濃度推移

表1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100~500mg/m<sup>2</sup>で点滴静注した時の薬物動態パラメータ

| 投与量   | 100mg/m <sup>2</sup><br>(n=6) | 250mg/m <sup>2</sup><br>(n=6) | 400mg/m <sup>2</sup><br>(n=6) | 500mg/m <sup>2</sup><br>(n=6) | 400/250<br>mg/m <sup>2</sup> <sup>c</sup><br>(n=6) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| C <sub>max</sub><br>(μg/mL) <sup>a</sup>        | 49<br>(8.5)                   | 157<br>(31.9)                 | 287.2<br>(37.9)               | 396.7<br>(83.6)               | 297.8<br>(30.5)                                    |
| AUC <sub>(INF)</sub><br>(μg・h/mL) <sup>a</sup>  | 3469<br>(583)                 | 12132<br>(2300)               | 25823<br>(6525)               | 34817<br>(11498)              | 29213<br>(6431)                                    |
| t <sub>1/2</sub> <sup>a</sup> (h)               | 53.9<br>(16.8)                | 74.3<br>(12.3)                | 101<br>(31)                   | 111.4<br>(19.2)               | 106<br>(23.7)                                      |
| T <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)               | 3.0<br>(1.9, 8.0)             | 2.5<br>(2.0, 3.0)             | 2.75<br>(2.0, 8.0)            | 2.5<br>(2.0, 6.0)             | 2.5<br>(2.0, 3.0)                                  |
| CL<br>(L/h/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>        | 0.029<br>(0.005)              | 0.021<br>(0.004)              | 0.016<br>(0.005)              | 0.017<br>(0.009)              | 0.014<br>(0.003)                                   |
| MRT <sup>a</sup> (h)                            | 77.7<br>(24.9)                | 115.5<br>(14.9)               | 136.1<br>(33.2)               | 147.3<br>(36.6)               | 148.9<br>(32.6)                                    |
| V <sub>d</sub> <sup>a</sup> (L/m <sup>2</sup> ) | 2.22<br>(0.47)                | 2.42<br>(0.37)                | 2.14<br>(0.38)                | 2.22<br>(0.44)                | 2.08<br>(0.4)                                      |

a：算術平均値（標準偏差）

b：中央値（最小値，最大値）

c：初回投与量400mg/m<sup>2</sup>で点滴静注した時の薬物動態パラメータ値を示す。

#### 2. 母集団薬物動態解析の成績（海外データ）<sup>6)</sup>

母集団薬物動態解析を実施し、体表面積、年齢、性別、人種、肝機能及び腎機能の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。その結果、体表面積が1.3から2.3m<sup>2</sup>に増加するとCL値は1.8倍増加した。女性患者のCL値は男性患者より25%低かったが、臨床試験で安全性に男女差が観察されていないことから、性別に基づく用量調節の必要はないと考えられた。他の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった。小児を対象としたセツキシマブの試験は実施されていない。

#### 3. 相互作用（海外データ）<sup>6)</sup>

セツキシマブとイリノテカン塩酸塩水和物の併用投与試験を行った結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。

### 【臨床成績】

#### 1. 国内臨床試験成績

##### (1) 結腸・直腸癌

第Ⅱ相試験において、イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となり、フツ化ピリミジン系薬剤及びオキサリプラチンに不応もしくは耐容不能となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者（39例）に、本剤とイリノテカン塩酸塩水和物（毎週投与方法又は2週間間隔投与方法）を併用投与した結果、奏効率は30.8%（95%信頼区間：17.0, 47.6）であった。<sup>7)</sup>

##### (2) 頭頸部癌

1) 第Ⅱ相試験において、局所進行の頭頸部扁平上皮癌（ステージⅢ又はⅣ）（上咽頭癌、口腔癌を除く）患者（22例）に、本剤投与と放射線療法（同時追加照射法）を併用した結果、奏効率は81.8%（95%信頼区間：59.7, 94.8）であった。<sup>8)</sup>

2) 第Ⅱ相試験において、再発又は転移を有する頭頸部扁平上皮癌（上咽頭癌を除く）患者（33例）に、本剤とシスプラチン及びフルオロウラシル（5-FU）を併用投与した結果、奏効率は36.4%（95%信頼区間：20.4, 54.9）であった。<sup>8)</sup>

#### 2. 海外臨床試験成績

##### (1) 結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（無作為化比較試験）

[化学療法の前治療歴のない結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験]

○5-FU・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩水和物療法（FOLFIRI）との併用で実施された試験（EMR62202-013）<sup>10)</sup>

海外で実施された前治療歴のないEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用<sup>10)</sup>及びFOLFIRIを比較した第Ⅲ相試験（EMR62202-013）の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブにKRAS遺伝子変異<sup>10)</sup>の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：1063例）。

| 対象                          | 全症例<br>(1198例)              |                        | KRAS 野生型<br>(666例)          |                        | KRAS 変異型<br>(397例)          |                        |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|
|                             | 本剤及び<br>FOLFIRI<br>併用(599例) | FOLFIRI<br>(599例)      | 本剤及び<br>FOLFIRI<br>併用(316例) | FOLFIRI<br>(350例)      | 本剤及び<br>FOLFIRI<br>併用(214例) | FOLFIRI<br>(183例)      |
| 無増悪<br>生存期間中央値<br>(95%信頼区間) | 8.9ヵ月<br>(8.0, 9.5)         | 8.0ヵ月<br>(7.6, 9.0)    | 9.9ヵ月<br>(9.0, 11.3)        | 8.4ヵ月<br>(7.4, 9.2)    | 7.4ヵ月<br>(6.1, 8.0)         | 7.7ヵ月<br>(7.3, 9.2)    |
| ハザード比<br>(95%信頼区間)          | 0.851<br>(0.726, 0.998)     |                        | 0.696<br>(0.558, 0.867)     |                        | 1.171<br>(0.887, 1.544)     |                        |
| P 値                         | 0.0479                      |                        | 0.0012                      |                        | 0.2648                      |                        |
| 生存期間中央値<br>(95%信頼区間)        | 19.9ヵ月<br>(18.5, 21.3)      | 18.6ヵ月<br>(16.6, 19.8) | 23.5ヵ月<br>(21.2, 26.3)      | 20.0ヵ月<br>(17.4, 21.7) | 16.2ヵ月<br>(14.9, 17.9)      | 16.7ヵ月<br>(14.9, 19.4) |
| ハザード比<br>(95%信頼区間)          | 0.878<br>(0.774, 0.995)     |                        | 0.796<br>(0.670, 0.946)     |                        | 1.035<br>(0.834, 1.284)     |                        |
| P 値                         | 0.0419                      |                        | 0.0093                      |                        | 0.7549                      |                        |

注8) FOLFIRI は以下のスケジュールで投与

イリノテカン塩酸塩水和物を180mg/m<sup>2</sup>、5-FUを400mg/m<sup>2</sup> (急速静脈内投与法)、2400mg/m<sup>2</sup> (46時間持続静脈内投与法) 及びレボホリナートカルシウム200mg/m<sup>2</sup>又はホリナートカルシウム400mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で投与する。

注9) KRAS 遺伝子コドン12及び13が検討された。

レトロスペクティブに RAS (KRAS 又は NRAS) 遺伝子変異<sup>(注10)</sup>の有無によって層別した成績は次のとおりである (評価可能例: 827例)。

| 対象                          | RAS 野生型<br>(367例)               |                        | RAS 変異型<br>(460例)               |                        |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                             | 本剤及び<br>FOLFIRI<br>併用<br>(178例) | FOLFIRI<br>(189例)      | 本剤及び<br>FOLFIRI<br>併用<br>(246例) | FOLFIRI<br>(214例)      |
| 無増悪<br>生存期間中央値<br>(95%信頼区間) | 11.4ヵ月<br>(10.0, 14.6)          | 8.4ヵ月<br>(7.4, 9.4)    | 7.4ヵ月<br>(6.4, 8.0)             | 7.5ヵ月<br>(7.2, 8.5)    |
| ハザード比<br>(95%信頼区間)          | 0.56<br>(0.41, 0.76)            |                        | 1.10<br>(0.85, 1.42)            |                        |
| P 値                         | 0.0002                          |                        | 0.4696                          |                        |
| 生存期間中央値<br>(95%信頼区間)        | 28.4ヵ月<br>(24.7, 31.6)          | 20.2ヵ月<br>(17.0, 24.5) | 16.4ヵ月<br>(14.9, 18.4)          | 17.7ヵ月<br>(15.4, 19.6) |
| ハザード比<br>(95%信頼区間)          | 0.69<br>(0.54, 0.88)            |                        | 1.05<br>(0.86, 1.28)            |                        |
| P 値                         | 0.0024                          |                        | 0.6355                          |                        |

注10) KRAS 遺伝子コドン12、13、59、61、117、146及び NRAS 遺伝子コドン12、13、59、61、117、146の変異が検討された。

[化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験]

○本剤の単独投与試験 (NCIC CTG CO.17/CA225-025)<sup>(注11)</sup>

海外で実施された、フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴があり、イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法及びオキサリプラチンを含む化学療法で無効となった又は適応とならない EGFR 発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と Best supportive care (BSC) 及び BSC のみを比較した第Ⅲ相試験 (NCIC CTG CO.17/CA225-025) の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに KRAS 遺伝子変異<sup>(注9)</sup>の有無によって層別した成績は次のとおりである (評価可能例: 394例)。

| 対象                          | 全症例<br>(572例)            |                     | KRAS 野生型<br>(230例)       |                     | KRAS 変異型<br>(164例)      |                     |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
|                             | 本剤及び<br>BSC 併用<br>(287例) | BSC<br>(285例)       | 本剤及び<br>BSC 併用<br>(117例) | BSC<br>(113例)       | 本剤及び<br>BSC 併用<br>(81例) | BSC<br>(83例)        |
| 無増悪<br>生存期間中央値<br>(95%信頼区間) | 1.9ヵ月<br>(1.8, 2.1)      | 1.8ヵ月<br>(1.8, 1.9) | 3.7ヵ月<br>(3.1, 5.1)      | 1.9ヵ月<br>(1.8, 2.0) | 1.8ヵ月<br>(1.7, 1.8)     | 1.8ヵ月<br>(1.7, 1.8) |
| ハザード比<br>(95%信頼区間)          | 0.676<br>(0.568, 0.804)  |                     | 0.401<br>(0.299, 0.536)  |                     | 1.002<br>(0.732, 1.371) |                     |
| P 値                         | <0.0001                  |                     | <0.0001                  |                     | 0.9895                  |                     |
| 生存期間中央値<br>(95%信頼区間)        | 6.1ヵ月<br>(5.4, 6.7)      | 4.6ヵ月<br>(4.2, 4.9) | 9.5ヵ月<br>(7.7, 10.3)     | 4.8ヵ月<br>(4.2, 5.5) | 4.5ヵ月<br>(3.8, 5.6)     | 4.6ヵ月<br>(3.6, 5.5) |
| ハザード比<br>(95%信頼区間)          | 0.766<br>(0.637, 0.921)  |                     | 0.552<br>(0.408, 0.748)  |                     | 0.990<br>(0.705, 1.389) |                     |
| P 値                         | 0.0046                   |                     | <0.0001                  |                     | 0.9522                  |                     |

○本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用及び本剤単独投与の比較試験 (EMR62202-007)<sup>(注12)</sup>

海外で実施された、イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となった EGFR 発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用<sup>(注11)</sup>及び本剤単独投与を比較した第Ⅱ相試験 (EMR62202-007) の成績は次のとおりである。

|                             | 本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用<br>(218例) | 本剤単独<br>(111例)       | P 値     | ハザード比                |
|-----------------------------|------------------------------|----------------------|---------|----------------------|
| 奏効率<br>(95%信頼区間)            | 22.9%<br>(17.5, 29.1)        | 10.8%<br>(5.7, 18.1) | 0.0074  | -                    |
| 無増悪<br>生存期間中央値<br>(95%信頼区間) | 4.1ヵ月<br>(2.8, 4.3)          | 1.5ヵ月<br>(1.4, 2.0)  | <0.0001 | 0.54<br>(0.42, 0.71) |
| 生存期間中央値<br>(95%信頼区間)        | 8.6ヵ月<br>(7.6, 9.6)          | 6.9ヵ月<br>(5.6, 9.1)  | 0.48    | 0.91<br>(0.68, 1.21) |

注11) イリノテカン塩酸塩水和物は、前治療 (イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法) と同じスケジュールを選択

イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量 (国内の承認用法・用量については、注12) 参照): 350mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔で投与、180mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で投与、又は125mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与し、その後3週間休薬

注12) イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌 (手術不能または再発) における国内承認用法・用量:

A 法: イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B 法: イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

○イリノテカン塩酸塩水和物との併用で実施された試験 (EMR62202-025/CA225-006)<sup>(注13)</sup>

海外で実施された、イリノテカン塩酸塩水和物の治療歴がなく、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった EGFR 発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用<sup>(注11)</sup>及びイリノテカン塩酸塩水和物単独<sup>(注13)</sup>を比較した第Ⅲ相試験 (EMR62202-025/CA225-006) の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに KRAS 遺伝子変異<sup>(注9)</sup>の有無によって層別した成績は次のとおりである (評価可能例: 300例)。

| 対象                          | 全症例<br>(1298例)               |                          | KRAS 野生型<br>(192例)          |                          | KRAS 変異型<br>(108例)          |                          |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                             | 本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用<br>(648例) | イリノテカン塩酸塩水和物単独<br>(650例) | 本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用<br>(97例) | イリノテカン塩酸塩水和物単独<br>(95例)  | 本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用<br>(49例) | イリノテカン塩酸塩水和物単独<br>(59例)  |
| 無増悪<br>生存期間中央値<br>(95%信頼区間) | 3.98ヵ月<br>(3.15, 4.14)       | 2.56ヵ月<br>(2.14, 2.69)   | 3.98ヵ月<br>(2.79, 5.36)      | 2.79ヵ月<br>(2.37, 3.25)   | 2.60ヵ月<br>(1.54, 3.58)      | 2.69ヵ月<br>(1.51, 2.79)   |
| ハザード比<br>(95%信頼区間)          | 0.692<br>(0.617, 0.776)      |                          | 0.773<br>(0.572, 1.044)     |                          | 0.996<br>(0.668, 1.485)     |                          |
| P 値                         | <0.0001                      |                          | 0.0954                      |                          | 0.9853                      |                          |
| 生存期間中央値<br>(95%信頼区間)        | 10.71ヵ月<br>(9.59, 11.30)     | 9.99ヵ月<br>(9.13, 11.33)  | 10.94ヵ月<br>(7.79, 13.24)    | 11.56ヵ月<br>(9.48, 18.63) | 8.41ヵ月<br>(6.14, 11.01)     | 10.68ヵ月<br>(8.41, 13.96) |
| ハザード比<br>(95%信頼区間)          | 0.975<br>(0.854, 1.114)      |                          | 1.285<br>(0.894, 1.846)     |                          | 1.277<br>(0.813, 2.005)     |                          |
| P 値                         | 0.7115                       |                          | 0.1755                      |                          | 0.2874                      |                          |

注13) イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量 (国内の承認用法・用量については、注12) 参照): 350mg/m<sup>2</sup> (3週間間隔)

(2) 頭頸部癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（無作為化比較試験）

〔局所進行性の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした臨床試験〕

○本剤と放射線療法併用及び放射線療法単独の比較試験（EMR62202-006/IMCL CP02-9815）<sup>14</sup>

海外で実施された、局所進行性の頭頸部扁平上皮癌（ステージⅢ又はⅣ）（上咽頭癌、口腔癌を除く）患者を対象とした本剤と放射線療法<sup>14)</sup>併用及び放射線療法単独を比較した第Ⅲ相試験（EMR62202-006/IMCL CP02-9815）の成績は次のとおりである。

|                              | 本剤及び放射線療法併用<br>(211例)  | 放射線療法単独<br>(213例)      | P 値   | オッズ比 (OR)<br>又は<br>ハザード比 (HR) |
|------------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------------------------------|
| 局所コントロール<br>中央値<br>(95%信頼区間) | 24.4ヵ月<br>(15.7, 45.1) | 14.9ヵ月<br>(11.8, 19.9) | 0.005 | HR=0.680<br>(0.520, 0.890)    |
| 生存期間中央値<br>(95%信頼区間)         | 49.0ヵ月<br>(32.8, NE)   | 29.3ヵ月<br>(20.6, 41.4) | 0.018 | HR=0.725<br>(0.556, 0.946)    |

注14) 1日1回照射法、1日2回照射法、又は同時追加照射法を用い、本剤初回投与の翌週より6～7週間かけて実施。本剤の投与は放射線治療の終了まで継続。

〔再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした臨床試験〕

○本剤と化学療法併用及び化学療法単独の比較試験（EMR62202-002）<sup>15</sup>

海外で実施された、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌（上咽頭癌を除く）患者を対象とした本剤と化学療法（白金製剤及び5-FU）<sup>15)</sup>併用及び化学療法単独を比較した第Ⅲ相試験（EMR62202-002）の成績は次のとおりである。

|                      | 本剤及び化学療法併用<br>(222例)  | 化学療法単独<br>(220例)    | P 値   | オッズ比 (OR)<br>又は<br>ハザード比 (HR) |
|----------------------|-----------------------|---------------------|-------|-------------------------------|
| 生存期間中央値<br>(95%信頼区間) | 10.1ヵ月<br>(8.6, 11.2) | 7.4ヵ月<br>(6.4, 8.3) | 0.036 | HR=0.797<br>(0.644, 0.986)    |

注15) 3週間を1クールとし、白金製剤（シスプラチン100mg/m<sup>2</sup>又はカルボプラチンAUC5）を1日目に投与、また5-FU1000mg/m<sup>2</sup>/日を1～4日目にかけて持続投与。シスプラチンに対する毒性が発現した場合にはカルボプラチンに変更しAUC5で投与を継続。化学療法は最大6クールとし、本剤の投与は化学療法中止後も病勢進行が認められるまで継続。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

セツキシマブはヒトIgG<sub>1</sub>の定常領域とマウス抗体の変容領域からなるキメラ型モノクローナル抗体であり、EGFR発現細胞のEGFRに対して高い親和性で結合する<sup>16)</sup>。

#### 2. 抗腫瘍作用

多様なEGFR陽性癌細胞株において、セツキシマブの*in vitro*増殖阻害作用は濃度依存的であった<sup>17), 18), 19), 20)</sup>。また、セツキシマブの増殖阻害作用は多様なEGFR陽性癌細胞株（ヒト結腸癌由来GEO細胞株、ヒト咽頭癌由来FaDu細胞株等）を用いた*in vivo*モデルにおいても確認されている<sup>21)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セツキシマブ（遺伝子組換え）

Cetuximab (Genetical Recombination)

製造販売元

**メルクバイオフーマ株式会社**

東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー

本質：マウス抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体モノクローナル抗体の変容部及びヒトIgG<sub>1</sub>定常部からなるヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体をコードするcDNAの導入によりマウスハイブリドーマSP2/0-Ag14細胞株で産生される214個のアミノ酸残基（C<sub>1723</sub>H<sub>1393</sub>N<sub>281</sub>O<sub>335</sub>S<sub>5</sub>；分子量：23,422.64）からなる軽鎖2分子と449個のアミノ酸残基（C<sub>228</sub>H<sub>1340</sub>N<sub>362</sub>O<sub>674</sub>S<sub>15</sub>；分子量：49,363.09）からなる重鎖2分子からなる糖たん白質（分子量：約151,800）

### 【包装】

アービタックス注射液100mg：20mL（セツキシマブ（遺伝子組換え）100mg）1バイアル

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 主要文献

- 1) Chung CH et al: New Engl J Med, 358, 1109, 2008.
- 2) Commins SP et al: J Allergy Clin Immunol, 123, 426, 2009.
- 3) Commins SP et al: J Allergy Clin Immunol, 127, 1286, 2011.
- 4) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（薬物動態）
- 5) 社内資料：海外母集団薬物動態解析
- 6) 社内資料：イリノテカン塩酸塩水和物との相互作用
- 7) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（イリノテカン塩酸塩水和物との併用）
- 8) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（放射線療法との併用）
- 9) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（化学療法との併用）
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のない結腸・直腸癌を対象としたフルオロウラシル・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩との併用）
- 11) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象とした単独投与）
- 12) 社内資料：海外第Ⅱ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用と単独投与の比較）
- 13) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用）
- 14) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（局所進行性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした放射線療法との併用）
- 15) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした化学療法との併用）
- 16) 社内資料：作用機序
- 17) 社内資料：抗腫瘍作用
- 18) Ciardiello F et al: J Nat Cancer Inst, 90, 1087, 1998.
- 19) Morelli MP et al: J Cell Physiol, 208, 344, 2006.
- 20) 社内資料：抗腫瘍作用
- 21) 社内資料：抗腫瘍作用

#### \*文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

メルクバイオフーマ株式会社

メディカル・インフォメーション

（住所）東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー

（TEL）0120-870-088

\*\*\*\*年\*\*月作成（第\*版）

進展型小細胞肺癌に係る内容については8月2日の部会で議論されたものであり、未承認の内容である。

日本標準商品分類番号

-874291

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1<sup>注1)</sup>ヒト化モノクローナル抗体

規制区分：生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品<sup>注2)</sup>  
貯法：遮光、2～8℃保存  
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

テセントリク®点滴静注840mg  
テセントリク®点滴静注1200mg  
TECENTRIQ®  
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注

|      | テセントリク<br>点滴静注840mg | テセントリク<br>点滴静注1200mg |
|------|---------------------|----------------------|
| 承認番号 |                     | 23000AMX00014        |
| 薬価収載 |                     | 2018年4月              |
| 販売開始 |                     | 2018年4月              |
| 効能追加 | —                   | ****年**月             |
| 国際誕生 | 2016年5月             |                      |



## 【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、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本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

| 販売名  | テセントリク点滴静注840mg   | テセントリク点滴静注1200mg  |
|------|---|---|
| 内容量  | 14.0mL  | 20.0mL  |
| 有効成分 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） <sup>注3)</sup> 840mg                    | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） <sup>注3)</sup> 1200mg                   |
| 添加物  | L-ヒスチジン 43.4mg、氷酢酸 11.5mg、精製白糖 575.1mg、ポリソルベート 20 5.6mg | L-ヒスチジン 62.0mg、氷酢酸 16.5mg、精製白糖 821.6mg、ポリソルベート 20 8.0mg |
| 剤形   | 注射剤（バイアル）   |   |
| 性状   | 澄明～乳白光を呈する無色～帯褐色の液                                      |   |
| pH   | 5.5～6.1   |   |
| 浸透圧比 | 0.45～0.80   |   |

注3) 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】

&lt;テセントリク点滴静注840mgの場合&gt;

○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

&lt;テセントリク点滴静注1200mgの場合&gt;

○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

注1) PD-L1: Programmed Death-Ligand 1  
注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## ○進展型小細胞肺癌

&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

1. 化学療法未治療の扁平上皮癌の患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
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. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

## 進展型小細胞肺癌

臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

1. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. PD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: *cerbB-2*)

## 【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1200mg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1200mg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。

進展型小細胞肺癌患者の場合

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1200mg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。

**PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者の場合**

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）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840mgを60分かけて2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。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 1.化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、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.進展型小細胞肺癌において、カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては【臨床成績】の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法・用量を十分に理解した上で投与すること。
- 3.切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び進展型小細胞肺癌の場合、投与時には本剤20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
- 4.PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌の場合、投与時には本剤14mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
- 5.本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

| 副作用           | 程度   | 処置  |
|---------------|--|---|
| 間質性肺疾患等の呼吸器障害 | Grade 2の場合   | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|               | Grade 3以上又は再発性の場合  | 本剤を中止する。  |
| 肝機能障害         | Grade 2（AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍の増加）が5日を超えて継続する場合                              | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|               | Grade 3以上（AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加）の場合  | 本剤を中止する。  |
| 大腸炎/下痢        | Grade 2又は3の場合  | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|               | Grade 4の場合   | 本剤を中止する。  |
| 膵炎            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値</li> <li>Grade 2又は3の膵炎</li> </ul> | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |

|        |   |   |
|--------|---|---|
|        | Grade 4又は再発性の膵炎   | 本剤を中止する。  |
| 内分泌障害  | Grade 3以上の高血糖   | 血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。   |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>症候性の甲状腺機能低下症</li> <li>症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値 0.1 mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症</li> </ul> | 左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。   |
|        | Grade 2以上の副腎機能不全  | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2又は3の下垂体炎</li> <li>Grade 2又は3の下垂体機能低下症</li> </ul>                              | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4又は再発性の下垂体炎</li> <li>Grade 4又は再発性の下垂体機能低下症</li> </ul>                          | 本剤を中止する。  |
| 脳炎、髄膜炎 | 全Grade  | 本剤を中止する。  |
| 神経障害   | Grade 2の場合  | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|        | Grade 3以上の場合  | 本剤を中止する。  |
|        | 全Gradeのギラン・バレー症候群   | 本剤を中止する。  |
| 重症筋無力症 | 全Grade  | 本剤を中止する。  |
| 皮膚障害   | Grade 3の場合  | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|        | Grade 4の場合  | 本剤を中止する。  |
| 腎炎     | Grade 2の場合  | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|        | Grade 3以上の場合  | 本剤を中止する。  |
| 筋炎     | Grade 2又は3の場合   | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない             |

|                   |                        |   |
|-------------------|------------------------|---|
|                   |                        | い場合は、本剤を中止する。   |
|                   | Grade 3の再発又はGrade 4の場合 | 本剤を中止する。  |
| 心筋炎               | Grade 2の場合             | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。<br>12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|                   | Grade 3以上の場合           | 本剤を中止する。  |
| 眼障害               | Grade 2の場合             | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。<br>12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
|                   | Grade 3以上の場合           | 本剤を中止する。  |
| Infusion reaction | Grade 1の場合             | 投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。             |
|                   | Grade 2の場合             | 投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。  |
|                   | Grade 3以上の場合           | 本剤を直ちに中止する。   |

GradeはNCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0に準じる。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 [免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。]
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も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)。
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状 (呼吸困難、咳嗽、発熱等) の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること (「重大な副作用」の項参照)。
- (3) AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること (「重大な副作用」の項参照)。
- (4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コル

チゾール等の測定)等を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること (「重大な副作用」の項参照)。

- (5) アナフィラキシーを含むInfusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること (「重大な副作用」の項参照)。
- (6) 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において、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ (遺伝子組換え) を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、投与中は定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

## 3. 副作用

### <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (OAK試験) で本剤が投与された609例 (日本人56例を含む) において、390例 (64.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、疲労87例 (14.3%)、悪心53例 (8.7%)、食欲減退52例 (8.5%)、無力症51例 (8.4%)、発熱50例 (8.2%)、下痢47例 (7.7%)、発疹42例 (6.9%)、そう痒症38例 (6.2%) 等であった。(承認時)

化学療法歴のない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を対象とした国際共同第III相臨床試験 (IMpower150試験) で本剤と抗悪性腫瘍剤 (カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ (遺伝子組換え)) が投与されたB群393例 (日本人36例を含む) において286例 (72.8%) に副作用が認められた。主な副作用は下痢65例 (16.5%)、疲労64例 (16.3%)、悪心53例 (13.5%)、発疹50例 (12.7%)、関節痛41例 (10.4%)、食欲減退41例 (10.4%)、甲状腺機能低下症39例 (9.9%)、無力症38例 (9.7%) 等であった。また、B群の日本人36例において4例 (11.1%) に発熱性好中球減少症が認められた。(承認時)

### <進展型小細胞肺癌>

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/III相臨床試験 (IMpower133試験) で本剤が投与された198例 (日本人20例を含む) において、128例 (64.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、疲労24例 (12.1%)、好中球減少23例 (11.6%)、食欲減退22例 (11.1%)、血小板減少19例 (9.6%)、悪心18例 (9.1%)、甲状腺機能低下症18例 (9.1%)、貧血17例 (8.6%)、下痢12例 (6.1%)、便秘12例 (6.1%)、発疹12例 (6.1%) 等であった。(承認時)

### <PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつHER2 陰性の手術不能又は再発乳癌>

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2 陰性の乳癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (IMpassion130試験) で本剤とパクリタキセル注射剤 (アルブミン懸濁型) (以下、nabパクリタキセル) が投与された452例 (日本人34例を含む) において368例 (81.4%) に副作用が認められた。主な副作用は疲労126例 (27.9%)、悪心105例 (23.2%)、下痢78例 (17.3%)、甲状腺機能低下症57例 (12.6%)、貧血54例 (11.9%)、発疹51例 (11.3%)、発熱47例 (10.4%) 等であった。(承認時)

### (1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患: 間質性肺疾患 (2.1%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、肝炎: AST (GOT) 増加 (4.4%)、ALT (GPT) 増加 (4.8%)、Al-P増加 (1.5%)、 $\gamma$ -GTP増加 (0.5%)、ビリルビン増加 (0.5%) 等を伴う肝機能障害、肝炎 (0.8%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 3) 大腸炎、重度の下痢: 大腸炎 (1.2%)、重度の下痢 (1.3%) 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、持続

する下痢、腹痛、便秘等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 4) 肺炎：肺炎（0.1%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 5) 1型糖尿病：1型糖尿病（0.1%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。
- 6) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（7.8%）、甲状腺機能亢進症（2.9%）、甲状腺炎（0.8%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 7) 副腎機能障害：副腎機能不全（0.2%）、急性副腎皮質機能不全（0.1%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 8) 下垂体機能障害：下垂体炎（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 9) 脳炎、髄膜炎：脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.2%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 10) 神経障害：末梢性ニューロパチー（3.7%）、多発ニューロパチー（0.4%）、ギラン・バレー症候群（0.2%）等の神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 11) 重症筋無力症：重症筋無力症（頻度不明<sup>注4)</sup>）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。
- 12) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明<sup>注4)</sup>）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明<sup>注4)</sup>）、多形紅斑（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 13) 腎機能障害：急性腎障害（0.4%）、腎不全（0.3%）、尿管間質性腎炎（0.2%）、自己免疫性腎炎（0.1%）等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 14) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（0.1%）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 15) 心筋炎：心筋炎（頻度不明<sup>注4)</sup>）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 16) Infusion reaction：アナフィラキシーを含む Infusion reaction（1.7%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止

する等の適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、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。

- 17) 発熱性好中球減少症：本剤とカルボプラチン、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、発熱性好中球減少症（2.8%<sup>注5)</sup>）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適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

|       | 5%以上             | 1%以上～5%未満                                  | 1%未満                                  |
|-------|------------------|--|---------------------------------------|
| 精神神経系 |                  | 頭痛、味覚異常、不眠症、浮動性めまい、錯覚                      | 意識レベルの低下、回転性めまい、感覚鈍麻、失神               |
| 眼     |                  | 眼乾燥  | 霧視、結膜炎、流涙増加                           |
| 消化器   | 悪心、下痢、食欲減退、便秘、嘔吐 | 口内炎、腹痛、口内乾燥                                | 消化不良、嚥下障害、リパーゼ増加、アミラーゼ増加              |
| 循環器   |                  |  | 高血圧、ほてり、低血圧、潮紅、顔脈                     |
| 呼吸器   |                  | 咳嗽、呼吸困難、気道感染、鼻出血、肺炎                        | 鼻炎、胸水、口腔咽頭痛、発声障害、喀血、低酸素症、鼻閉           |
| 皮膚    | 発疹、そう痒症          | 脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑                        | ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、寝汗、乾癬、紅斑性皮疹     |
| 筋骨格系  | 関節痛              | 筋骨格痛、筋肉痛                                   | 筋痙攣、筋力低下                              |
| 泌尿器   |                  |  | 高クレアチニン血症、尿路感染、蛋白尿                    |
| 血液    | 貧血、好中球減少         | 血小板減少、白血球減少、リンパ球減少                         |                                       |
| 代謝    |                  | 低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高血糖、脱水、低アルブミン血症 | 血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症、低リン酸血症、高カリウム血症 |
| その他   | 疲労、無力症、発熱        | 浮腫、体重減少、倦怠感、悪寒、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症            | 腫脹、過敏症、疼痛、胸痛、血中乳酸脱水素酵素増加              |

注4) 各事象の発現頻度は、OAK試験、IMpower150試験、IMpower133試験及びIMPpassion130試験から集計し、これらの試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

注5) 発現頻度は、IMpower150試験から集計した。

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、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、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。]
- (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性については不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。]

#### 6. 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。]

#### 7. 適用上の注意

- (1) 調製時：
  - 1) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
  - 2) 調製時は静かに転倒混和すること。
  - 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。
- (2) 投与時：
  - 1) 0.2又は0.22 µmのインラインフィルターを使用すること。
  - 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。
  - 3) 他剤との混注をしないこと。

#### 8. その他の注意

- (1) 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2) カニクイザルに本剤50 mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。

### 【薬物動態】

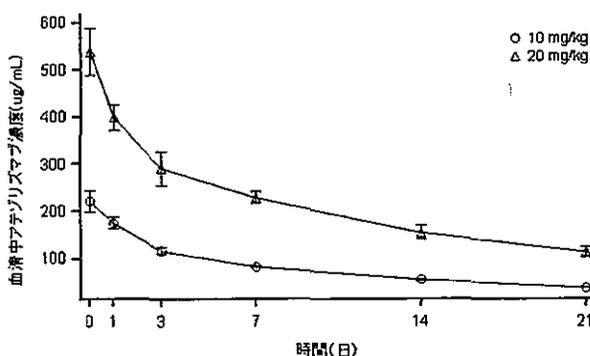
#### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与（日本人における成績）<sup>1)</sup>

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20 mg/kg<sup>註6)</sup>を90分(±15分)間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。両用量群の全身クリアランスは同程度の値を示し、分布容積はほぼ血漿容量に相当した。

注6) 承認された用法・用量：1200 mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

単回投与時の血清中濃度推移（各用量N=3、平均値±標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ（各用量N=3、平均値±標準偏差）

| 投与量 | C <sub>max</sub> <sup>*</sup> | AUC <sub>inf</sub> | V <sub>ss</sub> | CL           | t <sub>1/2</sub> |
|-----|-------------------------------|--------------------|-----------------|--------------|------------------|
| 10  | 220±21.9                      | 2290±101           | 3.72±1.14       | 0.236±0.0572 | 11.7±0.969       |
| 20  | 536±49.4                      | 6630±668           | 3.82±0.718      | 0.213±0.0609 | 13.0±1.32        |

| (mg/kg) | (µg/mL)  | (µg·day/mL) | (L)        | (L/day)      | (day)      |
|---------|----------|-------------|------------|--------------|------------|
| 10      | 220±21.9 | 2290±101    | 3.72±1.14  | 0.236±0.0572 | 11.7±0.969 |
| 20      | 536±49.4 | 6630±668    | 3.82±0.718 | 0.213±0.0609 | 13.0±1.32  |

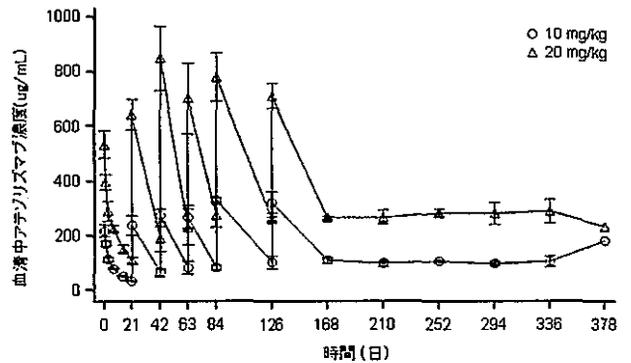
\*C<sub>max</sub>: 初回投与時 (Cycle 1 Day 1) の投与後 30 分の採血

##### (2) 反復投与（日本人における成績）<sup>1)</sup>

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20 mg/kg<sup>註6)</sup>を3週間間隔で90分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数の平均値は1.25~3.06であった。

注6) 承認された用法・用量：1200 mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

反復投与時の血清中濃度推移  
(各用量N=1~3、平均値±標準偏差)



##### (3) 反復投与（日本人における成績）<sup>2)</sup>

非小細胞肺癌患者613例(日本人患者56例)を対象に本剤1200 mgを3週間間隔で60分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。(1サイクル：21日)

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値±標準偏差(例数)）

| サイクル        | 採血時点   | 血清中濃度(µg/mL)       |
|-------------|--------|--------------------|
| Cycle1 Day1 | 投与30分後 | 452 ± 107 (N=56)   |
| Cycle2 Day1 | 投与前    | 98.2 ± 32.4 (N=46) |
| Cycle3 Day1 | 投与前    | 162 ± 40.8 (N=40)  |
| Cycle4 Day1 | 投与前    | 188 ± 55.6 (N=35)  |
| Cycle8 Day1 | 投与前    | 224 ± 99.1 (N=18)  |

##### (4) 反復投与（日本人における成績）<sup>3)</sup>

乳癌患者451例(日本人患者34例)を対象に本剤840 mgを2週間間隔で60分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。(1サイクル：28日)

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値±標準偏差(例数)）

| サイクル        | 採血時点   | 血清中濃度(µg/mL)      |
|-------------|--------|-------------------|
| Cycle1 Day1 | 投与30分後 | 411 ± 98.9 (N=34) |
| Cycle2 Day1 | 投与前    | 178 ± 67.5 (N=32) |
| Cycle3 Day1 | 投与前    | 264 ± 95.0 (N=32) |
| Cycle4 Day1 | 投与前    | 293 ± 116 (N=29)  |

|             |     |                  |
|-------------|-----|------------------|
| Cycle8 Day1 | 投与前 | 316 ± 162 (N=17) |
|-------------|-----|------------------|

## 【臨床成績】

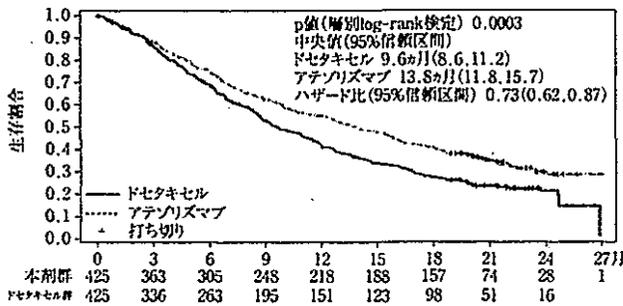
<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

### 1. 国際共同第 III 相臨床試験 (OAK 試験) <sup>9)</sup>

プラチナ製剤を含む化学療法歴<sup>10)</sup>のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1225 例 (本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例) を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第 III 相臨床試験を実施した。本剤 1200 mg 又はドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> を 3 週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された 850 例 (日本人 64 例を含む) の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.73 [0.62, 0.87], P=0.0003 [層別 log-rank 検定])、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で 13.8 [11.8, 15.7] カ月、ドセタキセル群で 9.6 [8.6, 11.2] カ月であった。

注 7) EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

OAK 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (全患者集団)



### 2. 国際共同第 III 相臨床試験 (IMpower150 試験) <sup>9)</sup>

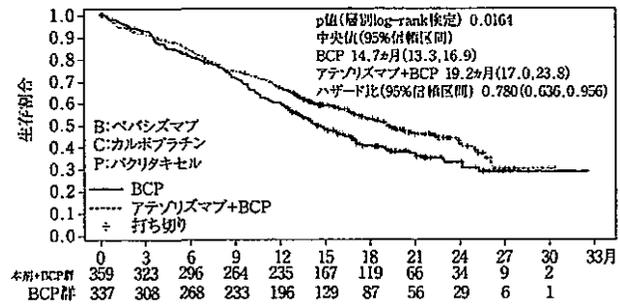
化学療法歴のない<sup>11)</sup>、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1202 例 (日本人 93 例を含む) を対象に、本剤 1200 mg と他の抗悪性腫瘍剤 (カルボプラチン+パクリタキセル [A 群、402 例]、又はカルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ (遺伝子組換え) [B 群、400 例]) の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法 (カルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ (遺伝子組換え) [C 群、400 例]) と比較する第 III 相臨床試験を実施した<sup>12)</sup>。2018 年 1 月 22 日の中間解析の結果、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を除く 1045 例 (日本人 67 例を含む) の ITT-WT 集団において、本剤併用群 (B 群 359 例) で対照群 (C 群 337 例) と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比

[95%信頼区間] 0.780 [0.636, 0.956], P=0.0164 [層別 log-rank 検定]、有意水準両側 0.0184)、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群 B 群で 19.2 [17.0, 23.8] カ月、対照群 C 群で 14.7 [13.3, 16.9] カ月であった。なお、本剤併用群 (A 群 349 例) は対照群 C 群と比較して全生存期間において有意な延長は認められなかった。また、日本人患者における ITT-WT 集団の全生存期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤併用群 (B 群 32 例) で 19.8 [14.1, 24.2] カ月、対照群 (C 群 14 例) で推定不能 [13.2, 推定不能] であった (ハザード比 [95%信頼区間] 1.311 [0.498, 3.446])。

注 8) EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注 9) 本剤 1200 mg、カルボプラチン AUC 6、パクリタキセル 200 mg/m<sup>2</sup>、ペバシズマブ (遺伝子組換え) 15 mg/kg を 3 週間間隔で 4 又は 6 サイクル投与後、本剤及びペバシズマブ (遺伝子組換え) を 3 週間間隔で投与した。

IMpower150 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT-WT 集団)



<進展型小細胞肺癌>

### 3. 国際共同第 I/III 相臨床試験 (IMpower133 試験) <sup>9)</sup>

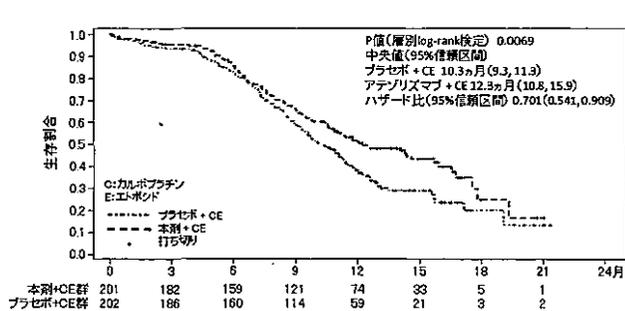
化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者<sup>10)</sup> 403 例 (日本人 42 例を含む) を対象に、本剤 1200 mg とカルボプラチン+エトポシドの併用療法 (本剤群、201 例) の 3 週間間隔投与の有効性及び安全性をプラセボとカルボプラチン+エトポシドの併用療法 (プラセボ群、202 例) と比較する第 I/III 相ランダム化試験を実施した<sup>11)</sup>。中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.701 [0.541, 0.909], P=0.0069 [層別 log-rank 検定]、有意水準両側 0.0193)、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で 12.3 [10.8, 15.9] カ月、プラセボ群で 10.3 [9.3, 11.3] カ月であった。

注 10) 進展型の基準は Veterans Administration Lung Study

Group (VALG) staging system for SCLC に基づいて判断された。また、限局型小細胞肺癌に対する根治的放射線療法 (CRT) を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又は CRT から 6 カ月以上経過した後に進展型小細胞肺癌と診断された患者も組み入れられた。

注 11) 本剤 1200 mg (又はプラセボ) 及びカルボプラチン AUC 5 を各サイクルの 1 日目に、エトポシド 100 mg/m<sup>2</sup> を各サイクルの 1、2、3 日目に 3 週間間隔で 4 サイクル投与後、本剤 1200 mg (又はプラセボ) を 3 週間間隔で投与した。

IMpower133 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (全患者集団)



<PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌>

### 4. 国際共同第 III 相臨床試験 (IMpassion130 試験) <sup>7)</sup>

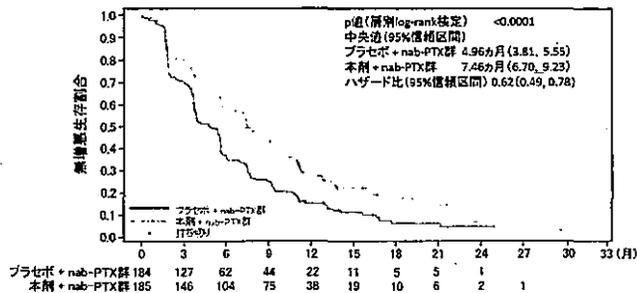
転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者 902 例 (日本人 65 例を含む) を対象に、本剤 + nab-パクリタキセル併用療法 (本剤群 451 例) とプラセボ + nab-パクリタキセル併用療法 (プラセボ群 451 例) の有効性及び安全性を比較する第 III 相臨床試験を実施した。本剤 840mg は 2 週間間隔、nab-パクリタキセル 100mg/m<sup>2</sup> は週 1 回 (28 日を 1 サイクルとし、第 1、8、15 日目に投与) で点滴静注した。なお、本剤群では、有害事象又はその他の理由によりどちらかの薬剤を中止した後は、本剤又は nab-パクリタキセルを同一の用法・用量で病勢進行まで投与継続した。ランダム化された患者のうち、PD-L1 陽性患者集団<sup>12)</sup> 369 例 (日本人 25 例を含む) において、本剤群 (185 例) でプラセボ群 (184 例)

と比較して主要評価項目<sup>注12)</sup>の一つである無増悪生存期間の有意な延長が認められ(ハザード比 [95%信頼区間]: 0.62 [0.49, 0.78]、 $P<0.0001$  [層別 log-rank 検定])、中央値 [95%信頼区間]は本剤群で7.46 [6.70, 9.23]カ月、プラセボ群で4.96 [3.81, 5.55]カ月であった。

注 12) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているベンタナ OptiView PD-L1(SP142)を用いて検査された。

注 13) 主要評価項目はランダム化されたすべての患者集団及び PD-L1 陽性患者集団における無増悪生存期間及び全生存期間とした。

IMpassion130 試験の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 陽性患者集団)



### 【薬効薬理】 8.9)

アテゾリズマブは、ヒト PD-L1 に対するヒトモノクローナル抗体であり、PD-L1 とその受容体である 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る。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アテゾリズマブ (遺伝子組換え)

(Atezolizumab (Genetical Recombination) (JAN))

構造式：アミノ酸214個のL鎖2本とアミノ酸448個のH鎖2本からなるタンパク質

分子式：H鎖 (C<sub>2191</sub>H<sub>3352</sub>N<sub>680</sub>O<sub>665</sub>S<sub>15</sub>)

L鎖 (C<sub>1032</sub>H<sub>1593</sub>N<sub>273</sub>O<sub>334</sub>S<sub>6</sub>)

分子量：144,610.56

### 【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。

<化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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

### 【包装】

テセントリク点滴静注840mg：14mL×1バイアル

テセントリク点滴静注1200mg：20mL×1バイアル

### 【主要文献】

- Mizugaki H et al.: Invest New Drugs, 34: 596, 2016
- 社内資料：薬物動態解析報告書 (OAK 試験)
- 社内資料：薬物動態解析報告書 (IMpassion130 試験)
- Rittmeyer A et al.: Lancet, 389: 255, 2017 (OAK 試験)
- Socinski MA et al.: N Engl J Med, 378: 2288, 2018 (IMpower150 試験)
- Horn L et al.: N Engl J Med, 379: 2220, 2018 (IMpower133 試験)

験)

7) Schmid P et al.: N Engl J Med, 379: 2108, 2018 (IMpassion130 試験)

8) 社内資料：In vitro 結合性及び結合阻害活性の評価

9) 社内資料：マウス腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

® F. Hoffmann-L. Roche 社 (スイス) 登録商標

2019年●月改訂(第9版) [2018年11月改訂(第8版)より下線部を変更]

貯法：遮光，室温保存  
 使用期限：3年（外箱及びびラベルに表示の使用期限を参照のこと。）  
 注意：「取扱上の注意」の項参照

日本標準商品分類番号 87 424

|      |                    |
|------|--------------------|
|      | アブラキサンの点滴静注用 100mg |
| 承認番号 | 22200AMX00876000   |
| 薬価収載 | 2010年9月            |
| 販売開始 | 2010年9月            |
| 効能追加 | 2014年12月           |

**抗悪性腫瘍剤**

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

**アブラキサン<sup>®</sup>点滴静注用100mg**  
**Abraxane<sup>®</sup> I.V. Infusion 100mg**

**パクリタキセル注射剤（アルブミン懸濁型）**

本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しており，原料となった血液を採取する際には，問診，感染症関連の検査を実施するとともに，製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し，感染症に対する安全対策を講じているが，ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないため，疾病の治療上の必要性を十分に検討の上，必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

**【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. 骨髄抑制（主に好中球減少）等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能検査，腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。
3. 本剤の使用にあたっては，添付文書を熟読し，本剤の投与方法，適応症，薬物動態等が他のパクリタキセル製剤と異なることを理解して投与すること。

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

1. 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制は用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity) であり，感染症を伴い，重篤化する可能性がある。]
2. 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により，感染症を増悪させるおそれがある。]
3. 本剤又はパクリタキセル，アルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 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                 | アブラキサン点滴静注用100mg                                  |
| 成分・含量               | 1バイアル中 パクリタキセル100mg                               |
| 添加物(1バイアル中)         | 人血清アルブミン800mg                                     |
| 性状                  | 用時懸濁して用いる白色ないし黄色の凍結乾燥注射剤                          |
| pH <sup>※1)</sup>   | 6.0~7.5   |
| 浸透圧比 <sup>※1)</sup> | 約1（生理食塩液に対する比）                                    |
| 備考                  | 本剤の添加物の人血清アルブミンは，ヒトの血漿（採血国：米国，採血方法：非献血）を原材料としている。 |

注1) 本剤を生理食塩液 20 mL にて調製したとき。

**【効能・効果】**

乳癌，胃癌，非小細胞肺癌，治療不能な膀胱癌

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

1. 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 治療不能な膀胱癌においては，患者の病期，全身状態等について，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。

**【用法・用量】**

乳癌には A 法又は E 法を，胃癌には A 法又は D 法を，非小細胞肺癌には B 法を，治療不能な膀胱癌には C 法を使用する。

A 法：通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回 260 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し，少なくとも 20 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。

B 法：通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回 100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し，少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し，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。

C 法：ゲムシタピンとの併用において，通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回 125 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し，少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し，4 週目は休薬する。これを 1 コースとして，投与を繰り返す。  
 なお，患者の状態により適宜減量する。

D 法：通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回 100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し，少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し，4 週目は休薬する。これを 1 コースとして，投与を繰り返す。  
 なお，患者の状態により適宜減量する。

E 法：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回 100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し，少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し，4 週目は休薬する。これを 1 コースとして，投与を繰り返す。  
 なお，患者の状態により適宜減量する。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

1. 本剤の投与にあたっては下記に留意し，必要に応じ休薬，減量を実施すること。

1) A 法，B 法又は E 法

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し，次コース投与前の臨床検査で好中球数が 1,500 /mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が 100,000 /mm<sup>3</sup>未満であれば，骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また，B 法又は E 法の同一コース内の投与にあたっては，投与前の臨床検査で好中球数が 500 /mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が 50,000 /mm<sup>3</sup>未満であれば，骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。投与後，好中球数が 7 日間以上にわたって 500 /mm<sup>3</sup>未満となった場合，血小板数が 50,000 /mm<sup>3</sup>未満となった場合，又は発熱性好中球減少症が発現した場合，更に B 法又は E 法では次コース投与開始が 7 日間以上に延期となる好中球減少が発現した場合も次コースの投与量を減量すること。

また，高度 (Grade 3) な末梢神経障害が発現した場合には，軽快又は回復 (Grade 1 以下) するまで投与を延期し，次回の投与量を減量すること。

2) C 法

＜第 1 日目（各コース開始時）＞

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し，投与前の臨床検査で好中球数が 1,500 /mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が 100,000 /mm<sup>3</sup>未満であれば，骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。

＜第 8 及び 15 日目＞

| 第 8 日目                      |         |
|-----------------------------|---------|
| 投与前血液検査 (/mm <sup>3</sup> ) | 対応      |
| ① 好中球数 1,000 超<br>かつ        | 投与量変更なし |

|   |  |       |
|---|--|-------|
|   | 血小板数75,000以上                                   |       |
| ② | 好中球数500以上1,000以下<br>又は<br>血小板数50,000以上75,000未満 | 1段階減量 |
| ③ | 好中球数500未満<br>又は<br>血小板数50,000未満                | 休薬    |

| 第15日目  |                   |             |
|--|-------------------|-------------|
| 投与前血液検査<br>(mm <sup>3</sup> )                          | 第8日目での<br>血液検査の結果 | 対応          |
| 好中球数1,000超<br>かつ<br>血小板数75,000以上                       | ①の場合              | 投与量変更なし     |
|  | ②の場合              | 第1日目投与量に増量可 |
|  | ③の場合              | 1段階減量       |
| 好中球数500以上<br>1,000以下<br>又は<br>血小板数50,000以上<br>75,000未満 | ①の場合              | 投与量変更なし     |
|  | ②の場合              | 第8日目投与量に同じ  |
|  | ③の場合              | 1段階減量       |
| 好中球数500未満<br>又は<br>血小板数50,000未満                        | ①～③の場合            | 休薬          |

投与後、好中球数が7日間以上にわたって500/mm<sup>3</sup>未満となった場合、血小板数が50,000/mm<sup>3</sup>未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、次の投与量を減量すること。また、高度(Grade 3)な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復(Grade 1以下)するまで投与を延期し、次の投与量を減量すること。

#### 3) D法

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が75,000/mm<sup>3</sup>未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は、第1日目の投与前の臨床検査で好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。

投与後、好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満となった場合、血小板数が25,000/mm<sup>3</sup>未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、次の投与量を減量すること。

また、高度(Grade 3)な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復(Grade 2以下)するまで投与を延期し、次の投与量を減量すること。

#### 4) 減量の目安

| 減量段階  | A法                    | B法又はE法                | C法                    | D法                    |
|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 通常投与量 | 260 mg/m <sup>2</sup> | 100 mg/m <sup>2</sup> | 125 mg/m <sup>2</sup> | 100 mg/m <sup>2</sup> |
| 1段階減量 | 220 mg/m <sup>2</sup> | 75 mg/m <sup>2</sup>  | 100 mg/m <sup>2</sup> | 80 mg/m <sup>2</sup>  |
| 2段階減量 | 180 mg/m <sup>2</sup> | 50 mg/m <sup>2</sup>  | 75 mg/m <sup>2</sup>  | 60 mg/m <sup>2</sup>  |

2. 胃癌及び非小細胞肺癌においては、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。

3. 胃癌においては、本剤の用法・用量は「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、選択すること。特に、A法の実施にあたっては、D法の実施についても検討すること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髓抑制のある患者 [骨髓抑制が増強するおそれがある.]
- (2) 肝障害のある患者 [代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなるおそれがある.]
- (3) 腎障害のある患者 [腎機能が低下しているため、副作用が強くなるおそれがある.]
- (4) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (5) 間質性肺炎のある患者 [症状を増悪させるおそれがある.]

#### 2. 重要な基本的注意

##### (1) 患者への説明及び人血清アルブミンについて

i) 【患者への説明】本剤の使用にあたっては、下記を患者に説明し、理解を得るよう努めること。

- ・ 疾病の治療における本剤の必要性
- ・ 本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しているため、感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることに由来する感染症伝播の

リスクを完全に排除することができないこと

ii) 本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA及びHIV-1-RNAについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。人血清アルブミンの製造工程である、Cohn低温エタノール分画法及び60±0.5°C10～11時間の液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、除去・不活化効果を有することが確認されているが、本剤投与による感染症発生の可能性は否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

iii) 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19などのウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

iv) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)などが伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJDなどの伝播のリスクを完全に排除できないので、本剤投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

- (2) 骨髓抑制などの重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用にも考慮すること。
- (3) 末梢神経障害が高頻度起こるので、観察を十分に行い、症状(しびれなど)があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- (4) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等)があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与中は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (6) 関節痛及び筋肉痛が高頻度起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。
- (7) 発熱が起こることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。
- (8) 感染症(敗血症を含む)が起こることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、抗菌薬投与等の適切な処置を行うこと。
- (9) 出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (10) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (11) 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

本剤は主として薬物代謝酵素CYP2C8及びCYP3A4で代謝される(「薬物動態」の項参照)。

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子   |
|--|---|---|
| 放射線照射  | (1)パクリタキセルに胸部への放射線照射を併用した場合、重篤な食道炎又は肺炎が現れたとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺炎等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。<br>(2)骨髄抑制等が増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。 | 機序は不明であるが、動物試験(マウス)でパクリタキセルによる放射線感受性増加が認められている。   |
| 抗悪性腫瘍剤   | 併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。  | 骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。  |
| シスプラチン   | (1)併用時、パクリタキセルをシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。<br>(2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。                   | パクリタキセルをシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。<br>末梢神経障害が予想される副作用として重複している。                          |
| ドキシソルビン塩酸塩   | (1)併用時、パクリタキセルをドキシソルビンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルビンの後に投与すること。<br>(2)併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。                    | パクリタキセルをドキシソルビンの前に投与した場合、ドキシソルビンのクリアランスが低下し、ドキシソルビンの血中濃度が上昇する。<br>胆汁排泄の減少により、ドキシソルビン及びその代謝物であるドキシソルビンノールの血中濃度が上昇する。 |
| ビタミンA、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、シクロスポリン、ペラパル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、ラパチニブトシル酸塩水和物 | 併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。  | 併用薬剤が CYP2C8、CYP3A4 等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。  |

4. 副作用

<副作用概要(効能、用法・用量追加時)>

胃癌の国内第 III 相試験における A 法の副作用の発現率は 99.6% (243/244 例) で、主な副作用は末梢神経障害 (84.8%)、好中球減少 (81.6%)、脱毛症 (80.7%)、白血球減少 (63.9%)、食欲減退 (38.5%)、関節痛 (38.5%)、筋肉痛 (35.2%) であり、D 法の副作用の発現率は 98.8% (238/241 例) で、主な副作用は脱毛症 (82.6%)、末梢神経障害 (66.0%)、好中球減少 (65.6%)、白血球減少 (56.8%) であった。

胃癌の国内第 II 相試験 (単独投与) における副作用の発現率は 100% (55/55 例) であり、主な副作用は脱毛 (94.5%)、末梢神経障害 (92.7%)、白血球減少 (85.5%)、好中球減少 (78.2%)、関節痛 (65.5%)、筋肉痛 (63.6%)、発疹 (54.5%)、食欲不振 (52.7%)、貧血 (38.2%)、リンパ球減少 (38.2%)、悪心 (38.2%)、ALT (GPT) 上昇 (36.4%)、AST (GOT) 上昇 (34.5%)、口内炎 (32.7%) であった。

胃癌の国内第 II 相試験 (本剤とラムシルマブとの併用投与) における副作用の発現率は 100% (43/43 例) であり、主な副作用は脱毛 (93.0%)、好中球減少 (90.7%)、末梢神経障害 (58.1%)、鼻出血 (46.5%)、高血圧 (41.9%)、白血球減少 (37.2%) であった。

非小細胞肺癌の国際共同第 III 相試験 (日本人 72 例を含む) における副作用の発現率は 91.2% (469/514 例) であり、主な副作用は好中球減少 (59.1%)、脱毛 (55.8%)、貧血 (48.8%)、

末梢神経障害 (45.5%)、血小板減少 (44.7%) であった。乳癌の使用成績調査 (全例調査) における副作用の発現率は 92.8% (867/934 例) であり、主な副作用は白血球減少 (64.8%)、末梢神経障害 (63.7%)、好中球減少 (56.2%)、貧血 (31.0%)、筋肉痛 (14.9%)、血小板減少 (13.1%)、関節痛 (12.7%) であった。

乳癌の国際共同第 III 相試験の本剤とアテゾリズマブ (遺伝子組換え) との併用投与 (日本人 34 例を含む) における副作用発現率は 96.5% (436/452 例) であり、主な副作用は、脱毛 (56.2%)、末梢神経障害 (52.2%)、倦怠感 (43.4%)、悪心 (41.2%)、好中球減少 (33.2%) であった。また、主な免疫関連副作用は甲状腺機能障害 (甲状腺機能低下症 (12.6%)、甲状腺機能亢進症 (3.8%) 等)、副腎機能障害 (副腎機能不全 (0.4%) 等) であった。

肺癌の国内第 III 相試験における副作用の発現率は 100% (34/34 例) であり、主な副作用は、血小板減少 (88.2%)、脱毛 (88.2%)、好中球減少 (85.3%)、白血球減少 (82.4%)、末梢神経障害 (76.5%)、貧血 (61.8%)、食欲減退 (55.9%)、悪心 (44.1%)、発疹 (41.2%)、ALT (GPT) 上昇 (35.3%)、倦怠感 (35.3%)、下痢 (32.4%) であった。

肺癌の海外第 III 相試験における副作用の発現率は 95.7% (403/421 例) であり、主な副作用は疲労 226 例 (53.7%)、脱毛 211 例 (50.1%)、悪心 207 例 (49.2%)、末梢神経障害 206 例 (48.9%)、貧血 194 例 (46.1%)、好中球減少 193 例 (45.8%)、下痢 156 例 (37.1%)、血小板減少 149 例 (35.4%)、末梢性浮腫 141 例 (33.5%)、嘔吐 133 例 (31.6%) であった。

(1) 重大な副作用<sup>※2)</sup>

1) 白血球減少などの骨髄抑制: 好中球減少 (52.9%)、白血球減少 (30.6%)、リンパ球減少 (6.0%)、貧血 [ヘモグロビン減少 (31.3%)、ヘマトクリット値減少 (1.1%)、赤血球減少 (1.0%) 等]、血小板減少 (18.9%)、汎血球減少 (0.4%) 等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、発熱性好中球減少症 (3.0%) 等の感染症の併発が報告されている。

2) 感染症: 好中球減少の有無にかかわらず敗血症 (0.9%) 等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

3) 末梢神経障害、麻痺: しびれなどの末梢神経障害 (62.7%)、麻痺、片麻痺、不全麻痺\*があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

4) 脳神経麻痺: 顔面神経麻痺、声帯麻痺等の脳神経麻痺 (0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。

5) ショック、アナフィラキシー: ショック、アナフィラキシー (0.5%) を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺疾患: 間質性肺疾患 (1.5%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 急性呼吸窮迫症候群: 急性呼吸窮迫症候群 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害: 心筋梗塞 (0.2%)、うっ血性心不全 (0.3%)、心伝導障害 (0.1%未満) 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こと。

9) 脳卒中、肺塞栓、肺水腫、血栓性静脈炎: 脳卒中 (0.1%未満)、肺塞栓 (0.2%)、肺水腫 (0.1%)、血栓性静脈炎 (0.2%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常

が認められた場合には投与を中止すること。

- 10) 難聴、耳鳴：難聴（0.1%未満）、耳鳴（0.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 11) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血（0.6%）、消化管潰瘍（0.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) 重篤な腸炎（0.4%）：出血性大腸炎<sup>\*</sup>、偽膜性大腸炎（0.1%未満）、虚血性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 腸管閉塞、腸管麻痺：腸管閉塞（0.2%）、腸管麻痺<sup>\*</sup>（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 14) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害（1.4%）、黄疸（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 15) 肺炎：肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に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。
- 16) 急性腎障害：急性腎障害（0.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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。
- 17) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：中毒性表皮壊死融解症<sup>\*</sup>、皮膚粘膜眼症候群<sup>\*</sup>があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 18) 播種性血管内凝固症候群（DIC）：播種性血管内凝固症候群（DIC）<sup>\*</sup>があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 2) 頻度は胃癌の国内第 II 相試験（単独投与及びラムシルマブとの併用投与）及び国内第 III 相試験、非小細胞肺癌の国際共同第 III 相試験、乳癌の海外第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験（アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用投与）、並びに肺癌の海外第 III 相試験に基づき記載した。

\* 頻度不明：胃癌の国内第 II 相試験（単独投与及びラムシルマブとの併用投与）及び国内第 III 相試験、非小細胞肺癌の国際共同第 III 相試験、乳癌の海外第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験（アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用投与）、並びに肺癌の海外第 III 相試験以外で認められた情報であり、頻度不明とした。

\*\*他のバクリタキセル製剤の記載に基づき記載した。

(2) その他の副作用<sup>注 3)</sup>

| 分類\頻度        | 20%以上    | 5~20%未満   | 5%未満                             |
|--------------|----------|-----------|----------------------------------|
| 皮膚及び皮下組織障害   | 脱毛（症）、発疹 | そう痒症、爪の異常 | 顔面腫脹、毒麻疹、手足症候群、皮膚乾燥、色素沈着、光線過敏症   |
| 神経系障害        |          | 味覚異常      | 嗜眠、めまい、頭痛、運動失調、振戦、反射減弱、注意力障害     |
| 全身障害及び投与局所様態 | 倦怠感      | 無力症、発熱、浮腫 | 疼痛、胸痛、注射部位反応、悪寒                  |
| 胃腸障害         | 悪心、下痢    | 口内炎、嘔吐、便秘 | 腹痛、消化不良、腹部膨満（感）、口内乾燥、嚥下障害、口唇炎、舌痛 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 |          | 関節痛、筋肉痛   | 四肢痛、骨痛、背部痛、胸痛、筋力低下、筋痙攣           |
| 代謝及び栄養障害     | 食欲不振     |           | 脱水（症）                            |

|             |                                  |   |
|-------------|----------------------------------|---|
| 臨床検査        | ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇, 体重減少 | γ-GTP 上昇, ALP 上昇, クレアチニン上昇, カリウム上昇, カリウム低下, ビリルビン上昇, アルブミン減少, カルシウム低下, ナトリウム低下, 好酸球数増多, 総蛋白減少, 血糖値上昇, 尿糖陽性, 尿蛋白陽性 |
| 呼吸器、胸部及び循環器 | 鼻出血                              | 呼吸困難、咽喉頭痛、咳嗽、胸水、鼻炎、喀血、発声障害、しゃっくり  |
| 眼障害         |                                  | 視力異常、眼痛、眼乾燥、角膜炎、結膜炎、流涙、黄斑浮腫   |
| 精神障害        |                                  | 不眠症、不安、うつ病  |
| 血管障害        |                                  | 高血圧、潮紅、低血圧  |
| 腎及び尿路障害     |                                  | 尿失禁   |
| 心臓障害        |                                  | 頻脈、不整脈、徐脈   |
| 耳及び迷路障害     |                                  | 耳痛  |
| 生殖系及び乳房障害   |                                  | 乳房痛   |

注 3) 頻度は胃癌の国内第 II 相試験（単独投与及びラムシルマブとの併用投与）及び国内第 III 相試験、非小細胞肺癌の国際共同第 III 相試験、乳癌の海外第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験（アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用投与）、並びに肺癌の海外第 III 相試験に基づき記載した。

5. 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ことが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻りに臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなどして注意すること。

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、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔動物実験（ラット）において催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。〕

(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス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) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が他のバクリタキセル製剤にて報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、バイタルサイン等を十分に監視すること。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 懸濁液の調製に当たっては、必ず生理食塩液を使用すること。また、本懸濁液は他の薬剤とは混注しないこと。
- 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に本剤又は懸濁液が付着した場合は、直ちに多量の流水及び石けんでよく洗い流すこと。
- 懸濁液は調製後速やかに使用するが、又は箱に戻し、冷蔵庫（2~8℃）に避光保存して8時間以内に使用すること。
- 点滴バッグ中に入れた懸濁液は速やかに使用すること。
- 使用前に懸濁液に未懸濁物、沈殿物が認められ、再懸濁させても沈殿物が認められた場合は使用しないこと。
- 調製時に、注射針に塗布されているシリコン油により不溶物を生じることがある。調製後に懸濁液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。

(2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には

投与しないこと。

(3)投与時

- 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位にパクリタキセルを再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall 現象」が認められたとの報告がある。
- 2) 本剤投与時には、インラインフィルターは使用しないこと。
- 3) 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

<懸濁液調製方法>

- 1) 無菌的環境下にて、患者の体表面積にあわせ必要なバイアルを準備し、アルコールでゴム栓を拭う。
  - 2) バイアル当たり生理食塩液 20 mL をバイアルの内壁面に、直接、内容物にかけないよう泡立ちに注意しながらゆっくりと注入する。(この操作は、泡立ちの発生を最小限にするため重要である。)
  - 3) 内容物が確実に濡れるよう5分間以上バイアルを静置する。
  - 4) 内容物が十分に濡れたら、均一な白色ないし黄色の懸濁液になるまで、静かに円弧を描くように回したり、緩やかに上下に転倒を繰り返して混和する。(泡立ちに注意する。)
  - 5) 調製した懸濁液は必要量をバイアルから抜き取り、事前に用意した空の点滴バッグ等にゆっくりと注入する。
- 注意：懸濁液を生理食塩液に入れて希釈しないこと。



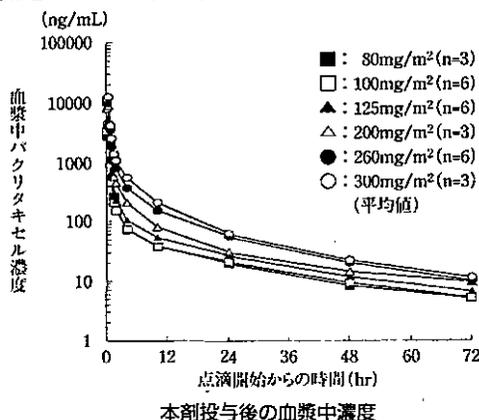
10. その他の注意

- (1) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者にパクリタキセルを投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall 現象」が認められたとの報告がある。
- (2) パクリタキセルと他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血球、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中動態<sup>1)</sup>

日本人進行固形癌患者に本剤 80~300 mg/m<sup>2</sup> を 30 分間点滴静注したときの血漿中パクリタキセル濃度は多相性の消失を示し、AUC 及び C<sub>max</sub> は 80~300 mg/m<sup>2</sup> まで用量依存的な増加を示した。消失半減期は 16.5~40.2 時間であった。



なお、本剤の承認用量は A 法：260 mg/m<sup>2</sup>、B 法、D 法及び E 法：100 mg/m<sup>2</sup>、C 法：125 mg/m<sup>2</sup> である。

2. 分布<sup>2)</sup>

(参考) ラットに本剤の<sup>3</sup>H 標識体を投与した 24 時間後における組織内放射能濃度は、脳を除く各臓器・組織で高く、速やかに移行した。また、前立腺、肝臓、肺、精囊、膵臓、脾臓、消化管、腎臓で血液・血漿より高かった。120 時間後における放射能が高かった組織は肝臓、肺、精囊及び卵巣

であった。

3. 代謝<sup>3,4)</sup>

(参考) ヒトにおいては、パクリタキセルは主に CYP2C8 により 6α-ヒドロキシパクリタキセルに代謝され、CYP3A4 により 3'-p-ヒドロキシパクリタキセルに代謝される。また、これら 2 種の代謝物はそれぞれ CYP3A4 及び CYP2C8 により更に 6α, 3'-p-ジヒドロキシパクリタキセルに代謝されることが知られている。

これらの代謝物は、外国人乳癌患者の尿中、糞中及び血漿中にも認められた。

4. 排泄<sup>4)</sup>

外国人乳癌患者に本剤 260 mg/m<sup>2</sup> を 30 分間点滴静注したときの未変化体パクリタキセルの尿中排泄量の平均値は約 4% であり、これは腎外での消失が主な排泄経路であることを示している。代謝物である 6α-ヒドロキシパクリタキセル及び 3'-p-ヒドロキシパクリタキセルの尿中排泄率は総投与量の 1% 以下であった。糞中には総投与量の約 20% が排泄された。

5. 肝機能障害患者<sup>5)</sup>

AST 及びビリルビンに基づいて肝機能障害の程度を分類し、その障害の程度に応じ 3 用量 (130 mg/m<sup>2</sup>、200 mg/m<sup>2</sup>、260 mg/m<sup>2</sup>) を設定し、本剤の薬物動態について検討した。

| 肝機能障害の程度       |    | 投与量 (n)          | AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL) | CL (L/hr/m <sup>2</sup> ) |          |
|----------------|----|------------------|-------------------------------|---------------------------|----------|
| >ULN - <10×ULN | かつ | >ULN - ≤1.25×ULN | 260 mg/m <sup>2</sup> (5)     | 11983±4335                | 23.8±7.5 |
|                |    | 1.26 - 2.0×ULN   | 200 mg/m <sup>2</sup> (4)     | 8660±2891                 | 24.9±7.0 |
|                |    | 2.01 - 5.0×ULN   | 130 mg/m <sup>2</sup> (5)     | 7146±1326                 | 18.7±3.1 |

ULN: 基準値上限。AUC<sub>0-∞</sub> 及び CL は平均±標準偏差を示した。  
AST≥10×ULN あるいはビリルビン>5.0×ULN の肝機能障害患者については検討されていない。

【臨床成績】

1. 胃癌に対する臨床成績<sup>6,7,8)</sup>

フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった胃癌患者を対象として、本剤 (A 群 (A 法): 3 週を 1 コースとして、本剤 260 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に投与、及び B 群 (D 法): 4 週を 1 コースとして、本剤 100 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回 (1, 8 及び 15 日目) 投与し、4 週目 (22 日目) を休薬) と、他のパクリタキセル製剤 (C 群: 4 週を 1 コースとして、他のパクリタキセル製剤 80 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回 (1, 8 及び 15 日目) 投与し、4 週目 (22 日目) を休薬) を比較した国内第 III 相試験結果は以下のとおりであった。

| 群 (例数)           | A 群 (A 法) (243)               | B 群 (D 法) (240)               | C 群 (243) |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|
| 生存期間中央値 (月)      | 10.3                          | 11.1                          | 10.9      |
| ハザード比* (信頼区間)    | 1.06 (0.87~1.31) <sup>b</sup> | 0.97 (0.76~1.23) <sup>c</sup> | —         |
| p 値 <sup>d</sup> | 0.062                         | 0.0085                        | —         |

a: 多変量 Cox 比例ハザードモデル。  
b: C 群に対する A 群のハザード比及び 95% 信頼区間。95% 信頼区間の上限値が非劣性マージンとして設定した 1.25 を上回り、非劣性は示されなかった。  
c: C 群に対する B 群のハザード比及び 97.5% 信頼区間。97.5% 信頼区間の上限値が非劣性マージンとして設定した 1.25 を下回り、非劣性が示された。  
d: 非劣性の仮説検定に対応する片側 p 値。

フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった胃癌患者を対象とした国内第 II 相試験 (本剤 260 mg/m<sup>2</sup> 30 分点滴静注 3 週ごと投与) における奏効率は、27.8% (15/54 例) であった。

フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった胃癌患者を対象に本剤とラムシルマブを併用投与した国内第 II 相試験 (4 週を 1 コースとして、本剤 100 mg/m<sup>2</sup> を 1, 8 及び 15 日目に、ラムシルマブ 8 mg/kg を 1 及び 15 日目に投与し、4 週目 (22 日目) を休薬) における奏効率は、54.8% (23/42 例) であった。

## 2.乳癌に対する臨床成績<sup>4,2)</sup>

乳癌患者を対象に実施した本剤と他のパクリタキセル製剤との海外第III相試験結果は以下のとおりであった。

|             | 本剤<br>(260 mg/m <sup>2</sup> )<br>(30分点滴静注,<br>3週ごと投与) | 他のパクリタキセル製剤<br>(175 mg/m <sup>2</sup> )<br>(3時間点滴静注,<br>3週ごと投与) |
|-------------|--|---|
| 症例数 (例)     | 229  | 225   |
| 奏効例 (例)     | 55   | 25  |
| 標的病変奏効率 (%) | 24.0   | 11.1  |
| 95%信頼区間 (%) | 18.48 ~ 29.55  | 7.00 ~ 15.22  |

化学療法歴のないホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者の初回治療において、本剤とアテゾリズマブの併用投与 (A群: 4週を1コースとして、本剤 100 mg/m<sup>2</sup>を1, 8及び15日目に、アテゾリズマブ 840 mgを1及び15日目に投与し、4週目 (22日目) を休薬) と、本剤とプラセボの併用投与 (B群: 4週を1コースとして、本剤 100 mg/m<sup>2</sup>を1, 8及び15日目に、プラセボを1及び15日目に投与し、4週目 (22日目) を休薬) を比較した国際共同第III相試験について、全体集団のうち、PD-L1陽性<sup>注4)</sup>集団 (日本人25例を含む) の結果は以下のとおりであった。

注4) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているペンタナ OptiView PD-L1 (SP142) を用いて検査された。

| 群<br>(例数)          | PD-L1陽性集団   |             | ハザード比<br>(信頼区間)     | p値                   |
|--------------------|-------------|-------------|---------------------|----------------------|
|                    | A群<br>(185) | B群<br>(184) |                     |                      |
| 無増悪生存期間<br>中央値 (月) | 7.46        | 4.96        | 0.62<br>(0.49~0.78) | <0.001 <sup>a)</sup> |

a) 層別 log-rank 検定

## 3.非小細胞肺癌に対する臨床成績<sup>10)</sup>

非小細胞肺癌患者 (Stage IIIB/IV) の初回治療において、本剤とカルボプラチンの併用投与 (A群: 3週を1コースとして、1日目に本剤 100 mg/m<sup>2</sup>及びカルボプラチン AUC=6<sup>注5)</sup>を投与し、8日目に本剤 100 mg/m<sup>2</sup>を投与) と、他のパクリタキセル製剤とカルボプラチンの併用投与 (T群: 3週を1コースとして、1日目に他のパクリタキセル製剤 200 mg/m<sup>2</sup>及びカルボプラチン AUC=6を投与) を比較した国際共同第III相試験結果は以下のとおりであった。

|             | A群               | T群               | p値                  |
|-------------|------------------|------------------|---------------------|
| 奏効率<br>(例数) | 33%<br>(170/521) | 25%<br>(132/531) | 0.005 <sup>a)</sup> |

a) カイ二乗検定

注5) カルボプラチンの投与量は、カルバートの式 [投与量 (mg/body) = AUC 目標値 × (GFR (糸球体濾過率) + 25)] に従って算出した。

## 4.肺癌に対する臨床成績<sup>11)</sup>

遠隔転移を有する肺癌患者の初回治療において、本剤とゲムシタピンの併用投与 (A群: 4週を1コースとして、本剤 125 mg/m<sup>2</sup>及びゲムシタピン 1,000 mg/m<sup>2</sup>を週1回 (1, 8及び15日目) 投与し、4週目 (22日目) を休薬) と、ゲムシタピン単独投与 (B群: 4週を1コースとして、ゲムシタピン 1,000 mg/m<sup>2</sup>を週1回 (1, 8及び15日目) 投与し、4週目 (22日目) を休薬 (第1サイクルのみ22日目にも投与))<sup>注6)</sup>を比較した海外第III相試験結果は以下のとおりであった。

注6) 肺癌に対するゲムシタピンの承認用法・用量は、ゲムシタピンとして 1,000 mg/m<sup>2</sup>を週1回3週投与し、1週間休薬である。

| 群<br>(例数)      | A群<br>(431) | B群<br>(430) | ハザード比 | p値                   |
|----------------|-------------|-------------|-------|----------------------|
| 生存期間中央値<br>(月) | 8.5         | 6.7         | 0.72  | <0.001 <sup>a)</sup> |

a) 層別 log-rank 検定

## 【薬効薬理】

### 1.抗腫瘍効果<sup>12,13)</sup>

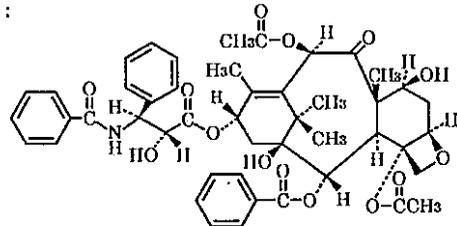
ヌードマウスの皮下に移植されたヒト乳癌組織 (MX-1) 及びヒト肺癌由来細胞株 (AsPC-1) に対し、腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

### 2.作用機序<sup>14,15)</sup>

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: パクリタキセル (Paclitaxel)

化学名: (−)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

分子式: C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub>

分子量: 853.91

## 【取扱い上の注意】

### 1.記録の保存

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名 (販売名)、その製造番号又は製造記号 (ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

### 2.包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

## 【包装】

アブラキサン点滴静注用 100 mg: 1 バイアル

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1.主要文献

- 臨床第I相試験における ABI-007 投与後の薬物動態データを用いた用量比例性の解析 (承認年月日: 2010年7月23日, CTD2.7.2.2, 2.7.2.5)
- Sparreboom, A. et al.: Clin. Cancer Res., 11(11), 4136 (2005)
- Rochat, B.: Clin. Pharmacokinetics, 44(4), 349 (2005)
- A Controlled Randomized, Phase III, Multicenter, Open Label Study of ABI-007 (A Cremophor-Free, Protein Stabilized, Nanoparticle Paclitaxel) and Taxol in Patients With Metastatic Breast Cancer (承認年月日: 2010年7月23日, CTD2.7.2.2, 2.7.2.3, 2.7.3.2)
- A Phase I Study To Evaluate The Safety And Pharmacokinetics Of ABI-007 In Patients With Advanced Solid Tumors With Hepatic Dysfunction. 社内資料、研究報告 No.343
- Shitara, K. et al.: Lancet Gastroenterol Hepatol., 2(4), 277 (2017)
- Sasaki, Y. et al.: Cancer Sci., 105(7), 812 (2014)
- Bando, H. et al.: Eur. J. Cancer, 91, 86 (2018)
- Schmid, P. et al.: N. Engl. J. Med., 379(22), 2108 (2018)
- Socinski, M.A. et al.: J. Clin. Oncol., 30(17), 2055 (2012)
- Von Hoff, D.D. et al.: N. Engl. J. Med., 369(18), 1691 (2013)
- Desai, N. et al.: Clin. Cancer Res., 12(4), 1317 (2006)
- Awasthi, N. et al.: Carcinogenesis, 34(10), 2361 (2013)
- Schiff, P.B. et al.: Nature, 277, 665 (1979)
- Schiff, P.B. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(3), 1561 (1980)

### 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。

大腸薬品工業株式会社 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

2019年●月作成 (第1版)

抗 CD20 モノクローナル抗体

生物由来製品、処方箋医薬品※1)

日本標準商品分類番号  
874291

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「ファイザー」  
リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「ファイザー」

RITUXIMAB BS Intravenous Infusion 100mg・500mg [Pfizer]

リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] 製剤

貯 法：遮光して、凍結を避け、冷所 (2~8℃) に保存する。  
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること  
§ 先行バイオ医薬品：リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。  
なお、「本剤」は、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] 製剤を指す。

|      | 100mg  | 500mg  |
|------|--------|--------|
| 承認番号 | XXXXXX | XXXXXX |
| 薬価収載 | XX年X月  | XX年X月  |
| 販売開始 | XX年X月  | XX年X月  |

【警告】

- 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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。
- 先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用 (低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等) により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン (血圧、脈拍、呼吸数等) のモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
  - 血液中に大量の腫瘍細胞がある (25,000/ $\mu$ L 以上) など腫瘍量の多い患者
  - 脾腫を伴う患者
  - 心機能、肺機能障害を有する患者
- 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 ALP 血症等の腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。〔「重大な副作用」の項参照〕
- B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、先行バイオ医薬品<sup>§</sup>の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
- 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死剥離症 (Toxic Epidermal Necrolysis; TEN) 等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が先行バイオ医薬品<sup>§</sup>において報告されている。〔「重大な副作用」の項参照〕

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

【組成・性状】

| 販売名            | リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「ファイザー」  | リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「ファイザー」   |
|----------------|---|--|
| 成分・含量 (1バイアル中) | 10mL  | 50mL   |
| 有効成分           | リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] <sup>※2)</sup> 100mg  | リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] <sup>※2)</sup> 500mg   |
| 添加物            | L-ヒスチジン 12.0mg<br>L-ヒスチジン塩酸塩水和物 25.7mg<br>エデト酸ナトリウム水和物 0.56mg<br>ポリソルベート80 2.16mg<br>精製白糖 850mg | L-ヒスチジン 60.0mg<br>L-ヒスチジン塩酸塩水和物 128.5mg<br>エデト酸ナトリウム水和物 2.8mg<br>ポリソルベート80 10.8mg<br>精製白糖 4250mg |
| 性状             | 透明～わずかに乳白光を呈する無色～微黄褐色の液   |  |
| pH             | 5.3～6.3   |  |
| 浸透圧            | 237～372mOsm/kg  |  |

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

- CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
- 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

※CD: cluster of differentiation

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。
- CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

【用法・用量】

- (CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合)  
通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。  
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を点滴

静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

〈免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合〉

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合〉

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction (発熱、悪寒、頭痛等) を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
2. 初回投与時は、最初の 30 分は 50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。
3. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
4. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、先行バイオ医薬品<sup>®</sup>の臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に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。
5. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。
6. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、先行バイオ医薬品<sup>®</sup>の臨床試験において検討された投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
7. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症 (敗血症、肺炎、ウイルス感染症) を合併している患者 [免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。HBs 抗体陽性患者に先行バイオ医薬品<sup>®</sup>を投与した後、HBs 抗体が陰性の急性 B 型肝炎を発症した例が報告されている。]
- (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 [投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある (「重大な副作用」の項参照)。]

(3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 [投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある (「重大な副作用」の項参照)。]

(4) 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者 [好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある (「重大な副作用」の項参照)。]

(5) 降圧剤による治療中の患者 [本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。]

(6) 薬物過敏症の既往歴のある患者

(7) アレルギー素因のある患者

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 先行バイオ医薬品<sup>®</sup>の初回投与中又は投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる infusion reaction (症状: 発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等) が約 90% の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に先行バイオ医薬品<sup>®</sup>の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置 (解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与) 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。[「重大な副作用」の項参照]
- (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、先行バイオ医薬品<sup>®</sup>において重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、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]
- (4) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性) で、先行バイオ医薬品<sup>®</sup>の投与により、B 型肝炎ウイルスによる劇型肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。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し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、先行バイオ医薬品<sup>®</sup>では治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、先行バイオ医薬品<sup>®</sup>投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、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。
- (7) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患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: リツキシマブ (遺伝子組換え) (免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 (成人))」等<sup>1, 2)</sup>) を熟読すること。

##### 3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等                                | 臨床症状・措置方法                                     | 機序・危険因子                             |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 生ワクチン又は弱毒生ワクチン                      | 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。          | 本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。          |
| 不活化ワクチン                             | ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。                          | Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。 |
| 免疫抑制作用を有する薬剤<br>免疫抑制剤<br>副腎皮質ホルモン剤等 | 発熱などの感染症 (細菌及びウイルス等) に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。 | 過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。           |

4. 副作用

CD20 陽性低腫瘍量る胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同試験において、本剤群安全性解析対象集団 196 例中 84 例 (42.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応 49 例 (25.0%) であり、次いで咽喉刺激感 14 例 (7.1%)、そう痒症 12 例 (6.1%)、発疹 11 例 (5.6%) であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー、肺障害、心障害 (頻度不明<sup>注4)</sup>): 低血圧、血管浮腫 (0.5%<sup>注3)</sup>)、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎 (間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある (【警告】欄参照)。  
バイタルサイン (血圧、脈拍、呼吸数等) のモニタリングや自覚症状の観察など、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は直ちに投与を中止し、適切な処置 (酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等) 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) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明<sup>注4)</sup>): 腫瘍崩壊症候群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は直ちに投与を中止し、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。
- 3) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 (頻度不明<sup>注4)</sup>): B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与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]
- 4) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明<sup>注4)</sup>): AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 皮膚粘膜症状 (頻度不明<sup>注4)</sup>): 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が先行バイオ医薬品<sup>5)</sup>において報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 6) 汎血球減少 (頻度不明<sup>注4)</sup>)、白血球減少 (2.0%<sup>注3)</sup>)、好中球減少 (2.0%<sup>注3)</sup>)、無顆粒球症 (頻度不明<sup>注4)</sup>)、血小板減少 (頻度不明<sup>注4)</sup>): 重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、先行バイオ医薬品<sup>5)</sup>の最終投与から 4 週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的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は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 感染症 (0.5%<sup>注3)</sup>): 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症 (敗血症、肺炎等) 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、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明<sup>注4)</sup>): 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。
- 9) 間質性肺炎 (頻度不明<sup>注4)</sup>): 間質性肺炎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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 心障害 (頻度不明<sup>注4)</sup>): 心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が先行バイオ医薬品<sup>5)</sup>において報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 腎障害 (頻度不明<sup>注4)</sup>): 透析を必要とする腎障害が先行バイオ医薬品<sup>5)</sup>において報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 消化管穿孔・閉塞 (頻度不明<sup>注4)</sup>): 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分にに行い、異常が認められた場合は、直ちに X 線、CT 検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。
- 13) 血圧下降 (頻度不明<sup>注4)</sup>): 一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) 可逆性後白質脳症候群等の脳神経症状 (頻度不明<sup>注4)</sup>): 可逆性後白質脳症候群 (症状: 痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等) があらわれることがある。また、先行バイオ医薬品<sup>5)</sup>の治療終了後 6 か月までの間に、失明、難聴等の視覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用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。

|     | 5%以上 <sup>注3)</sup> | 1%以上~5%未満 <sup>注3)</sup> | 頻度不明 <sup>注4)</sup>      |
|-----|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| 呼吸器 | 咽喉刺激感               | 咽喉頭炎、咳、呼吸困難、口腔咽頭不快感      | 鼻炎、呼吸障害、喘鳴、鼻出血           |
| 循環器 |                     | 動悸                       | 血圧上昇、頻脈、潮紅、血管拡張、末梢性虚血、徐脈 |
| 消化器 |                     | 悪心・嘔吐、下痢、腹痛、便秘、消化不良      | 口内炎、食欲不振、口内乾燥、しぶり腹       |
| 過敏症 | 注入に伴う反応、そう痒症、発疹     | 発熱、紅斑、筋肉痛、悪寒、咽頭異常感覚、     | ほてり、血清病、インフルエンザ様症候群      |

|       | 5%以上 <sup>注3)</sup> | 1%以上～5%未満 <sup>注3)</sup> | 頻度不明 <sup>注4)</sup>   |
|-------|---------------------|--------------------------|---|
|       |                     | 耳不快感、熱感、蕁麻疹、関節痛、鼻閉       |   |
| 全身状態  |                     | 頭痛、疲労、無力症、倦怠感            | 疼痛、虚脱感、多汗、浮腫、胸痛、体重増加  |
| 精神神経系 |                     | 不安                       | 異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症  |
| 血液・凝固 |                     |                          | 貧血、フィブリン分解産物 [FDP、D ダイマー] 増加、血小板増加、好酸球増多                                    |
| 腎臓    |                     |                          | 電解質異常、BUN 上昇、クレアチニン上昇   |
| 肝臓    |                     |                          | ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇                                       |
| その他   |                     | 尿路感染                     | CRP 上昇、LDH 上昇、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋痛、皮膚欠乏性湿疹、投与部位反応 (疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり |

注3) 発現頻度は承認時の臨床試験の本剤で認められた結果に基づいている。

注4) 先行バイオ医薬品<sup>1)</sup>で認められており、本剤で注意が必要なもの。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。[ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に先行バイオ医薬品<sup>5)</sup>を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。]

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。]

7. 小児等への投与

(1) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎：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)。

(2) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 希釈液として生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。
- 2) 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。
- 3) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 投与時：

1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。

2) 他剤との混注はしないこと。

3) 外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

9. その他の注意

本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

【薬物動態】

海外第 I / II 相試験<sup>3)</sup>

1 剤以上の抗腫瘍壊死因子製剤による治療で効果不十分であり、メトトレキサートによる基礎治療を受けている活動性関節リウマチ<sup>1)</sup>患者を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>2)</sup>を 1000 mg の用量で第 1 日及び第 15 日に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び血中濃度推移を以下に示す。

活動性関節リウマチ<sup>1)</sup>患者に本剤又は先行バイオ医薬品<sup>2)</sup>を 1000 mg<sup>注5)</sup>の用量で第 1 日及び第 15 日に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

| パラメータ (単位)                     | パラメータの要約統計量 <sup>注6)</sup> |                               |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
|                                | 本剤 (N=68)                  | 先行バイオ医薬品 <sup>2)</sup> (N=67) |
| C <sub>max</sub> (µg/mL)       | 453 ± 153                  | 422 ± 111                     |
| AUC <sub>0-24</sub> (µg·hr/mL) | 198000 ± 79600             | 188000 ± 64300                |
| AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/mL)  | 52100 ± 18000              | 49600 ± 14200                 |
| AUC <sub>inf</sub> (µg·hr/mL)  | 213000 ± 90400             | 200000 ± 74600                |
| CL (mL/hr/kg)                  | 11.2 ± 4.91                | 11.4 ± 4.55                   |
| V <sub>d</sub> (mL/kg)         | 5490 ± 1740                | 5590 ± 1320                   |
| t <sub>1/2</sub> (hr)          | 434 ± 142                  | 424 ± 125                     |

AUC<sub>0-24</sub>：0 時間から投与後 2 週間 (第 15 日の投与前) までの AUC

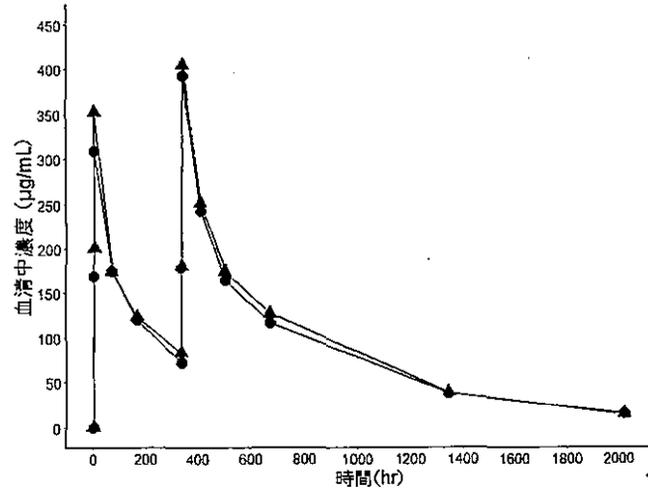
注 5) 本剤の承認最大用量 (1 回量) は 375 mg/m<sup>2</sup>である。(「用法・用量」の項参照)

注 6) パラメータは平均値±標準偏差で示した。

# 先行バイオ医薬品：MabThera<sup>®</sup> (EU で承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

PF-05280586  
1.8 添付文書 (案)  
1.8.1 添付文書 (案)

活動性関節リウマチ患者に本剤又は先行バイオ医薬品<sup>®</sup>を1000 mg<sup>®</sup>の用量で第1日及び第15日に点滴静脈内投与したときの血清中濃度推移 (中央値)<sup>注7)</sup>



▲ : 本剤 (N=68), ● : 先行バイオ医薬品<sup>®</sup> (N=67)  
注7) 定量下限 (0.100 µg/mL) 未満は 0 µg/mL として統計量を算出した。

先行バイオ医薬品<sup>®</sup>に対する本剤の C<sub>max</sub>、AUC<sub>2wk</sub>、AUC<sub>1hr</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、事前に規定した許容範囲内 (80%~125%) に含まれたことから、両剤の薬物動態における同等性が確認された。

本剤は本邦において、関節リウマチに関する効能・効果は承認されていない。

【臨床成績】

1. 本剤の臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>

未治療の CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者 394 例 (日本人 51 例を含む) を対象とし、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>®</sup>を比較する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。本剤又は先行バイオ医薬品<sup>®</sup>を第1日、第8日、第15日及び第22日に 375 mg/m<sup>2</sup>投与した。主要評価項目である第26週の中央判定による奏効率を以下に示す。奏効率のリスク差の 95%信頼区間は事前に規定した同等性マージン (-14.9%~14.9%) の範囲内であり、両剤の有効性の同等性が確認された。

主要評価項目: 第26週の中央判定による奏効率 [ITT (intent-to-treat) 集団]

|                                     | 本剤<br>(N=196)              | 先行バイオ医薬品 <sup>®</sup><br>(N=198) | リスク差                   |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|------------------------|
| 完全又は部分奏効が認められた被験者数 (%)<br>(95%信頼区間) | 148 (75.5)<br>(68.9, 81.4) | 140 (70.7)<br>(63.8, 76.9)       | 4.66<br>(-4.16, 13.47) |

2. 先行バイオ医薬品<sup>®</sup>の臨床成績 (リツキサン<sup>®</sup>注 10mg/mL の添付文書による)

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法  
(国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-6 試験) における成績)  
未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOP レジメン (先行バイオ医薬品<sup>®</sup>、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ピンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン) の併用による寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認めら

れた患者に先行バイオ医薬品<sup>®</sup>維持療法 (375 mg/m<sup>2</sup>を 8 週間隔で最大 12 回投与) を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された 62 例であった。寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率 (95%信頼区間) は 95.2% (86.5、99.0%) であった。本試験登録日からの PFS (progression-free survival: 無増悪生存期間) について、全解析対象集団における 4 年 PFS 率 (95%信頼区間) は 69.8% (55.9、80.0%) であった。

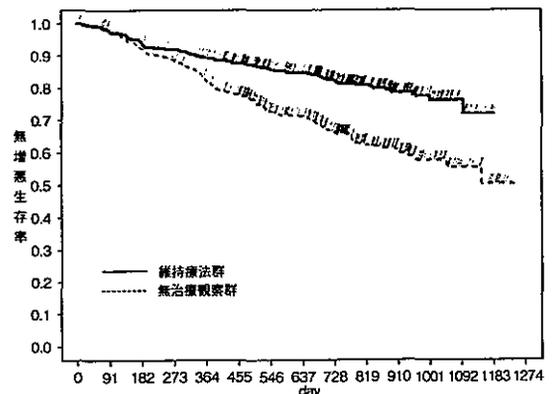
(国外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA 試験) における成績)

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOP レジメン [先行バイオ医薬品<sup>®</sup>、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ピンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン (国内未承認) の併用]、R-CVP レジメン [先行バイオ医薬品<sup>®</sup>、シクロホスファミド水和物、ピンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン (国内未承認) の併用] 又は R-FCM レジメン (先行バイオ医薬品<sup>®</sup>、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用) による寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に先行バイオ医薬品<sup>®</sup>維持療法 (375 mg/m<sup>2</sup>を 8 週間隔で最大 12 回投与) 又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は 1,193 例であった。881 例に R-CHOP レジメン、268 例に R-CVP レジメン、44 例に R-FCM レジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率 (95%信頼区間) は、それぞれ 92.8% (90.9、94.5%)、84.7% (79.8、88.8%)、75.0% (59.7、86.8%) であった。維持療法について、治験責任医師判定による PFS の結果は以下のとおりであった。

治験責任医師判定による PFS (2009 年 1 月 14 日データカットオフ)

|                       | 維持療法群<br>(n=505)     | 無治療観察群<br>(n=513) |
|-----------------------|----------------------|-------------------|
| 中央値 (ヵ月)<br>(95%信頼区間) | NE<br>(NE, NE)       | NE<br>(34.5, NE)  |
| ハザード比<br>(95%信頼区間)    | 0.50<br>(0.39, 0.64) |                   |
| p 値<br>(log-rank 検定)  | p<0.0001             |                   |

intent to treat 解析  
NE (not estimable: 評価不能)



At risk 数  
無治療観察群 513 498 469 446 411 371 289 261 195 125 82 41 15 7 0  
維持療法群 505 490 472 460 443 412 336 312 230 164 103 58 18 0 0

図. PFS の Kaplan-Meier 曲線 (2009 年 1 月 14 日データカットオフ)

(国外臨床第Ⅲ相試験 (EORTC20981 試験) における成績)

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOP レジメン [シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ピンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン (国内未承認) の併用] 又は R-CHOP レジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は 465 例であり、231 例に CHOP レジメン、234 例に R-CHOP レジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ 74.0% (95%信

PF-05280586

## 1.8 添付文書 (案)

### 1.8.1 添付文書 (案)

類区間 67.9、79.6%）、87.2%（95%信頼区間 82.2、91.2%）であった。R-CHOP レジメンで奏効率が有意に高かった（ $p=0.0003$ 、カイ二乗検定）。

#### 【薬効薬理】

リツキシマブは未熟リンパ球及び成熟リンパ球、並びに腫瘍化した B リンパ球の表面に発現している膜貫通型抗原 CD20 に特異的に結合し、免疫エフェクター機能を発揮して B 細胞枯渇を引き起こす B 細胞溶解を誘発する<sup>7)6)</sup>。細胞溶解の作用機序は、C1q への結合を介した補体依存性細胞傷害 (CDC)、顆粒球、マクロファージ及びナチュラルキラー (NK) 細胞の表面に発現している 1 種類以上の Fc $\gamma$  受容体を介した抗体依存性細胞傷害 (ADCC) である<sup>6)</sup>。また、リツキシマブは B リンパ球の CD20 に結合することでアポトーシスを誘導する<sup>7)</sup>。

本剤は *in vitro* 試験において以下の作用を示した<sup>8)</sup>。

1. B リンパ腫細胞株である Ramos 細胞の細胞表面に発現する CD20 に対して、先行バイオ医薬品<sup>##</sup>と類似した結合活性を示した。
2. Ramos 細胞に対してヒト補体による CDC を誘導し、その CDC 活性は先行バイオ医薬品<sup>##</sup>と類似していた。
3. Ramos 細胞に対する NK 細胞の ADCC を誘導し、その ADCC 活性は先行バイオ医薬品<sup>##</sup>と比べ本剤では高い傾向が認められた。
4. カスパーゼシグナル伝達経路を介してアポトーシスを誘導し、Ramos 細胞に対するアポトーシス誘導能は先行バイオ医薬品<sup>##</sup>と類似していた。

## 先行バイオ医薬品：リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤又は MabThera<sup>®</sup> (EU で承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2]  
Rituximab(Genetical Recombination) [Rituximab Biosimilar 2]  
(JAN)

本質：リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体の変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] は、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ( $\gamma$ 1 鎖) 2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 ( $\kappa$  鎖) 2 本から構成される糖タンパク質 (分子量：約 147,000) である。

#### 【承認条件】

#### 【包装】

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「ファイザー」：10mL バイアル×1  
リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「ファイザー」：50mL バイアル×1

#### 【主要文献】

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ (遺伝子組換え) (免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 (成人))
- 2) 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：リツキシマブ (遺伝子組換え) (免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 (小児))
- 3) 社内資料：外国第 I / II 相試験

4) 社内資料：国際共同第 III 相試験

5) Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, et al. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2010;116(19):3705-14.

6) Weiner, GJ. Rituximab: mechanism of action. *Seminars in Hematology*. 2010;47(2):115-23.

7) Byrd, JC, Kitada, S, Flinn, IW, et al. The mechanism of tumor cell clearance by rituximab *in vivo* in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. *Blood*. 2002;99(3):1038-43.

8) 社内資料：In vitro 薬効薬理試験

#### 【文献請求先】

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

090177e1919fa183\Final\Final On: 06-Aug-2019 09:45 (GMT)

規制区分：

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

完全ヒト型抗 BlyS モノクローナル抗体製剤

# ベンリスタ点滴静注用 120mg

# ベンリスタ点滴静注用 400mg

Benlysta for I.V. infusion

ベリムマブ(遺伝子組換え)製剤

貯 法：遮光し、2～8℃で保存  
使用期限：包装に表示

|      | 120mg         | 400mg         |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22900AMX00985 | 22900AMX00986 |
| 薬価収載 | 2017年11月      |               |
| 販売開始 | 2017年12月      |               |
| 効能追加 | 年 月           |               |
| 国際誕生 | 2011年3月       |               |

### 【警 告】

- 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。
- 重篤な感染症  
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。【「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照】
- 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勘案すること。

### 【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
- 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

### 【組成・性状】

本剤は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

| 販売名  |                                | ベンリスタ<br>点滴静注用<br>120mg <sup>1,2</sup> | ベンリスタ<br>点滴静注用<br>400mg <sup>1,3</sup> |
|------|--------------------------------|--|--|
| 有効成分 | ベリムマブ<br>(遺伝子組換え) <sup>4</sup> | 136mg                                  | 432mg                                  |
| 添加物  | クエン酸水和物                        | 0.27mg                                 | 0.86mg                                 |
|      | クエン酸ナトリウム水和物                   | 4.6mg                                  | 14.6mg                                 |
|      | 精製白糖                           | 136mg                                  | 432mg                                  |
|      | ポリソルベート 80                     | 0.7mg                                  | 2.2mg                                  |
| 性状   | 白色の塊で、溶解後は無色～微黄色の乳白光を呈する液      |  |  |
| pH   | 6.2～6.8 (溶解後)                  |  |  |

### 浸透圧 | 299～353mOsm/kg (溶解後)

- 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから120mg又は400mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。
- 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.5mLで溶解した溶液全量のうち、1.5mLに含まれる量は120mgとなる。
- 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水4.8mLで溶解した溶液全量のうち、5.0mLに含まれる量は400mgとなる。
- 本剤はマウスミエローマ細胞を用いて製造される。セルパンク及び原薬の製造工程に使用する培地成分の製造にウシの乳由来のペプトン及びカゼイン加水分解物、並びにブタ膵臓由来パングレアチンを使用している。

### 【効能・効果】

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

### 効能・効果に関連する使用上の注意

- 過去の治療において、ステロイド、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合には、本剤を上乗せして投与すること。
- 抗核抗体、抗 dsDNA 抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用すること。
- 臨床試験において、重症のループス腎炎又は重症の中樞神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない(「臨床成績」の項参照)。
- 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤との併用に対する有効性及び安全性は検討されていない(「臨床成績」の項参照)。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと(「臨床成績」の項参照)。

### 【用法・用量】

通常、成人及び5歳以上の小児にはベリムマブ(遺伝子組換え)として、1回10mg/kgを初回、2週後、4週後に点滴静注し、以後4週間の間隔で投与する。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤は1時間以上かけて点滴静注すること。
- 本剤は、注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈して独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと(「適用上の注意」の項参照)。
- 本剤による治療反応は、通常投与開始から6ヵ月以内に得られる。6ヵ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [感染症が悪化するおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 結核の既往歴を有する患者 [結核を活動化させるおそれがあるので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。] (「その他の注意」の項参照)

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤に関連した過敏症の発現が報告されており、重篤又は致命的な経過をたどることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診察経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。

1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

2) 結核の治療歴 (肺外結核を含む) を有する患者

3) インターフェロン-γ遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合 (持続する咳、発熱等) には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

- (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
- (5) 本剤を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。(「臨床成績」の項参照)
- (6) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性) において、B 型肝炎ウイルスの再活性化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すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は B 型肝炎の既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

#### 3. 副作用

##### 【成人】

第Ⅲ相国際共同試験 (BEL113750 試験) において、本剤 10mg/kg が投与された症例 470 例中 136 例 (28.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、上気道感染 19 例 (4.0%)、帯状疱疹 11 例 (2.3%)、鼻咽頭炎、細菌性尿路感染及び咳嗽各 10 例 (2.1%) であった。(承認時)

第Ⅲ相海外試験 (BEL110751 試験) において、本剤 10mg/kg が投与された症例 273 例中 104 例 (38.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、上気道感染 19 例 (7.0%)、悪心 13 例 (4.8%)、副鼻腔炎 10 例 (3.7%) であった。(承認時)

第Ⅲ相海外試験 (BEL110752 試験) において、本剤 10mg/kg が投与された症例 290 例中 105 例 (36.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 12 例 (4.1%)、尿路感染 8 例 (2.8%)、咽頭炎 7 例 (2.4%) であった。(承認時)

##### 【小児】

第Ⅱ相国際共同試験 (BEL114055 試験) において、本剤 10mg/kg が投与された症例 53 例中 19 例 (35.8%) に臨床検査値異常を含む

副作用が報告された。その主なものは、帯状疱疹、膿痂疹、トランスアミナーゼ上昇、頭痛及び好中球減少症各 2 例 (3.8%) であった。(承認時)

#### (1) 重大な副作用

- 1) **重篤な過敏症 (0.6%)** : ショック、アナフィラキシー (血圧低下、蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等) 等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **感染症 (19.6%)** : 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) **進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明<sup>※</sup>)** : 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。
- 4) **間質性肺炎 (0.1%)** : 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断 (β-D グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。

#### (2) その他の副作用

|     | 1%以上 | 1%未満 |
|-----|------|------|
| 過敏症 |      | 血管浮腫 |
| 皮膚  | 発疹   | 蕁麻疹  |
| その他 | 発熱   | うつ病  |

発現頻度は、BEL113750 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験、BEL114055 試験の本剤 10mg/kg が投与された症例を合わせて算出した。

注) BEL113750 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験、BEL114055 試験の本剤 10mg/kg 投与群で認められなかった副作用については頻度不明とした。

#### 4. 高齢者への投与

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

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。妊娠を希望する女性については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して、本剤投与の継続の可否を慎重に判断し、本剤を中止する場合は、本剤の投与中止後少なくとも 4 ヶ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。[サルでベリムマブは胎盤を通過することが報告されている。妊娠中のサルに臨床曝露量 (AUC) の 0.4 倍に相当するベリムマブを投与したときに、出生児で末梢血 B 細胞数の低値が認められたが、91 日までに回復した。]

- (2) 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。本剤投与中は授乳を避けさせること。[サルでベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されている。]

#### 6. 小児等への投与

5 歳未満の小児等に対する安全性及び有効性は確立していない (使用経験がない)。

#### 7. 適用上の注意

##### (1) 薬剤調製時

- 1) 本剤は用時溶解及び希釈して使用すること。
- 2) 本剤は 5%ブドウ糖注射液と混合しないこと。
- 3) 本剤は保存剤を含有していないので、溶解及び希釈は無菌的に操作すること。
- 4) 溶解方法

①注射液を 1 バイアルあたり 120mg バイアルには 1.5mL、400mg バイアルには 4.8mL 加えると、濃度 80mg/mL の溶解液となる。

溶解の際には、内容物を泡立てないように注射用水をバイアルの壁面に沿って静かに注入する。

- ②60秒間バイアルを回転させて、その後5分間バイアルを常温に静置する。粉末が溶解するまで、5分ごとに60秒間バイアルを緩やかに回転させる操作を繰り返す。振り混ぜないこと。通常は注射用水を加えてから10～15分で完全に溶解するが、30分程度かかる場合もある。溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は500rpm以下で30分以内の使用にとどめること。
- ③溶解液は直射日光を避けること。溶解後速やかに使用しない場合は、溶解液は2～8℃で保存する。

5) 希釈方法

- ①溶解液は250mLの生理食塩液で希釈し、点滴静注用とする。溶解液の必要量と同容量を生理食塩液の250mL点滴バッグ又はボトルからあらかじめ抜き取る。患者の体重が40kg以下の場合には、生理食塩液の100mL点滴バッグ又はボトルを使用することが出来る。溶解液の入ったバイアルから本剤の必要量の溶解液を採取し、生理食塩液のバッグ又はボトルへ加え、穏やかに反転させて混和する。バイアルに残った未使用の溶解液は廃棄すること。
- ②希釈した溶解液を確認し、粒子又は変色が認められた場合は使用しないこと。
- ③生理食塩液で希釈した溶解液は2～8℃又は常温で保存してもよい。

(2)薬剤投与時

- 1)本剤は点滴静注にのみ用いること。急速静注で投与しないこと。
- 2)本剤を溶解してから8時間以内に点滴静注を完了すること。

8. その他の注意

BEL113750試験において、自殺念慮が本剤10mg/kg群で1/470例(0.2%)、自殺企図がプラセボ群で1/235例(0.4%)に報告されている。BEL110752試験において、自殺既遂が本剤10mg/kg群で1/290例(0.3%)に報告されているが、プラセボ群(287例)では報告されていない。なお、BEL110751試験においては、自殺念慮、自殺企図又は自殺既遂は報告されておらず、BEL114055試験においては、プラセボ群のみで自殺念慮が3/40例(7.5%)、自殺企図が1/40例(2.5%)に報告されている。

また、皮下注射剤の第Ⅲ相国際共同試験(BEL112341試験)では、自殺念慮が本剤200mg群で2/556例(0.4%)に報告されているが、プラセボ群(280例)では報告されていない。

【薬物動態】

血中濃度

- (1)日本人成人全身性エリテマトーデス(SLE)患者に、本剤10mg/kgを単回静脈内投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図-1及び表-1に示す<sup>1)</sup>。

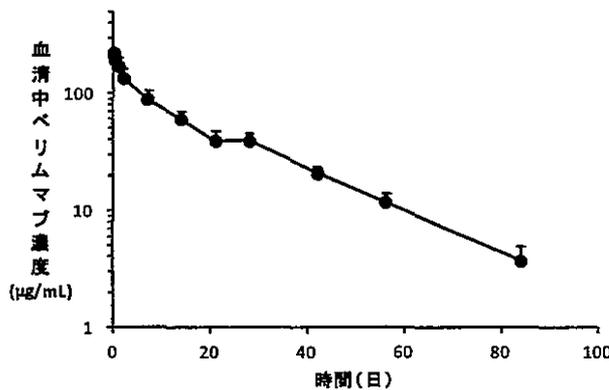


図-1 日本人成人SLE患者に本剤10mg/kgを単回静脈内投与した際のベリムマブの血清中濃度推移(平均値+標準偏差、4例)

表-1 日本人成人SLE患者に本剤10mg/kgを単回静脈内投与した際の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ(4例)

| 薬物動態パラメータ                        | 幾何平均値(95%信頼区間)    |
|----------------------------------|-------------------|
| Cmax (µg/mL)                     | 223 (193, 256)    |
| AUC <sub>(0-∞)</sub> (day·µg/mL) | 2814 (2104, 3763) |
| 分布相の t <sub>1/2</sub> (day)      | 0.60 (0.09, 3.98) |
| 消失相の t <sub>1/2</sub> (day)      | 15.7 (9.67, 25.5) |
| CL (mL/day/kg)                   | 3.55 (2.66, 4.75) |

|             |                  |
|-------------|------------------|
| Vss (mL/kg) | 76.2 (52.4, 111) |
|-------------|------------------|

(2)SLE患者に本剤10mg/kgを反復静脈内投与した際の母集団薬物動態解析による血清中ベリムマブの薬物動態パラメータの推定値を表-2に示す。

表-2 本剤10mg/kgを静脈内投与した際の定常状態の

血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ(母集団薬物動態解析)

|                                  | 日本人成人 SLE患者 (39例) <sup>1)</sup> | 外国人成人 SLE患者 (563例) <sup>2)</sup> | 小児SLE患者 (53例) <sup>3)</sup> |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Cmax (µg/mL)                     | 275 (265-285)                   | 308 (303-314)                    | 315 (290-342)               |
| AUC <sub>(0-∞)</sub> (day·µg/mL) | 2660 (2495-2835)                | 2809 (2731-2888)                 | 3012 (2695-3367)            |
| 消失相の t <sub>1/2</sub> (day)      | 20.3 (19.0-21.7)                | 18.1 (17.7-18.5)                 | 16.4 (14.9-18)              |
| CL (mL/day)                      | 201 (186-218)                   | 232 (226-239)                    | 158 (143-176)               |
| Vss (mL)                         | 5138 (5022-5258)                | 5241 (5186-5296)                 | 3521 (3164-3918)            |

幾何平均値(95%信頼区間)

1. BEL113750試験の薬物動態解析対象の日本人症例
2. BEL110751試験及びBEL110752試験の薬物動態解析対象例(本剤10mg/kg群)
3. BEL114055試験(日本人2例を含む)

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相国際共同試験(日本人を含む)(BEL113750試験)  
既存のSLE治療(単剤又は併用)を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア8以上の疾患活動性を有するSLE患者(重症のループス腎炎及び重症の中樞神経ループスは除外<sup>2)</sup>)705例(日本で参加した患者60例を含む)を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験(52週間)を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index (SRI)<sup>2)</sup>のレスポンス率について、52週時では本剤10mg/kg群において53.8%、プラセボ群において40.1%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べて統計的に有意にSRIレスポンス率が高かった(調整済みオッズ比1.99、95%信頼区間:1.40-2.82、p=0.0001)(表-3)<sup>3)</sup>。日本人集団(プラセボ群21例、本剤10mg/kg群39例)の52週時のSRIレスポンス率は、プラセボ群で25.0%、本剤10mg/kg群で46.2%であった(未調整オッズ比2.57、95%信頼区間:0.78-8.47)。

表-3 52週時のSRIレスポンス率

| 全体集団                                 |          |                  |
|--------------------------------------|----------|------------------|
|                                      | プラセボ群    | 本剤10mg/kg群       |
| 52週時の評価例数 <sup>1)</sup>              | 226例     | 451例             |
| SRIレスポンス率、例数(%)                      | 87(40.1) | 240(53.8)        |
| プラセボ群との差、%                           | —        | 13.72            |
| プラセボ群との調整済みオッズ比(95%CI) <sup>2)</sup> | —        | 1.99(1.40, 2.82) |
| p値 <sup>2)</sup>                     | —        | 0.0001           |
| 日本人集団                                |          |                  |
|                                      | プラセボ群    | 本剤10mg/kg群       |
| 52週時の評価例数 <sup>1)</sup>              | 21例      | 39例              |
| SRIレスポンス率、例数(%)                      | 5(25.0)  | 18(46.2)         |
| プラセボ群との差、%                           | —        | 21.15            |
| プラセボ群とのオッズ比(95%CI) <sup>3)</sup>     | —        | 2.57(0.78, 8.47) |

1. Modified intention-to-treat 集団のうち、14例(日本人集団は1例)がベースラインのSELENA SLEDAIスコア4点未満、又はPGAの評価がなかったためSRIの評価に含めなかった。

2. 投与群、ベースラインのSELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、国、ベースラインの補体 (C3 及び/又は C4 の低値 vs. それ以外) を共変量として、本剤 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

3. 投与群のみを独立変数とした (オッズ比は未調整)。

2. 第 III 相海外試験 (BEL110751 試験)  
既存の SLE 治療\* (単剤又は併用) を受けている抗核抗体陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性で、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 以上の疾患活動性を有する SLE 患者 (重症のループス腎炎及び重症の中樞神経ループスは除外<sup>2)</sup>) 819 例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験 (76 週間) を実施した。既存の SLE 治療薬との併用下で本剤 1 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを初回、2 週間後、4 週間後、以降は 4 週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index (SRI)<sup>2)</sup> のレスポンド率について、52 週時では本剤 1 mg/kg 群において 40.6%、本剤 10 mg/kg 群において 43.2%、プラセボ群において 33.5% であり、本剤 10 mg/kg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に SRI レスポンド率が高かった (調整済みオッズ比 1.54、95%信頼区間: 1.08-2.19、p=0.0167) (表-4)<sup>4)</sup>。

表-4 52 週時の SRI レスポンド率

|                                       | プラセボ群<br>275 例 | 本剤 1 mg/kg<br>群<br>271 例 | 本剤 10 mg/kg<br>群<br>273 例 |
|---------------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------------|
| SRI レスポンド率、例数 (%)                     | 92 (33.5)      | 110 (40.6)               | 118 (43.2)                |
| プラセボ群との差、%                            | —              | 7.14                     | 9.77                      |
| プラセボ群との調整済みオッズ比 (95%CI) <sup>1)</sup> | —              | 1.36<br>(0.95, 1.94)     | 1.54<br>(1.08, 2.19)      |
| p 値 <sup>1)</sup>                     | —              | 0.0889                   | 0.0167                    |

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2g/24hr 未満 vs. 2g/24hr 以上) 及び人種 (アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 vs. その他) を共変量として、本剤の各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

3. 第 III 相海外試験 (BEL110752 試験)

既存の SLE 治療\* (単剤又は併用) を受けている抗核抗体陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性で、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 以上の疾患活動性を有する SLE 患者 (重症のループス腎炎及び重症の中樞神経ループスは除外<sup>2)</sup>) 865 例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験 (52 週間) を実施した。既存の SLE 治療薬との併用下で本剤 1 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを初回、2 週間後、4 週間後、以降は 4 週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index (SRI)<sup>2)</sup> のレスポンド率について、52 週時では本剤 1 mg/kg 群において 51.4%、本剤 10 mg/kg 群において 57.6%、プラセボ群において 43.6% であり、本剤 10 mg/kg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に SRI レスポンド率が高かった (調整済みオッズ比 1.83、95%信頼区間: 1.30-2.59、p=0.0006) (表-5)<sup>4)</sup>。

表-5 52 週時の SRI レスポンド率

|                                       | プラセボ群<br>287 例 | 本剤 1 mg/kg<br>群<br>288 例 | 本剤 10 mg/kg<br>群<br>290 例 |
|---------------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------------|
| SRI レスポンド率、例数 (%)                     | 125 (43.6)     | 148 (51.4)               | 167 (57.6)                |
| プラセボ群との差、%                            | —              | 7.83                     | 14.03                     |
| プラセボ群との調整済みオッズ比 (95%CI) <sup>1)</sup> | —              | 1.55<br>(1.10, 2.19)     | 1.83<br>(1.30, 2.59)      |
| p 値 <sup>1)</sup>                     | —              | 0.0129                   | 0.0006                    |

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2g/24hr 未満 vs. 2g/24hr 以上) 及び人種 (アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 vs. その他) を共変量として、本剤の各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

4. 第 II 相国際共同試験 (日本人を含む) (BEL114055 試験)

既存の SLE 治療\* (単剤又は併用) を受けている抗核抗体陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性で、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 以上の疾患活動性を有する 5-17 歳の SLE 患者 (重症のループス腎炎及び重症の中樞神経ループスは除外<sup>2)</sup>) 93 例 (日本で参加

した患者 6 例を含む) を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験 (52 週間) を実施した。既存の SLE 治療薬との併用下で本剤 10 mg/kg 又はプラセボを初回、2 週間後、4 週間後、以降は 4 週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index (SRI)<sup>2)</sup> のレスポンド率について、52 週時では本剤 10 mg/kg 群において 52.8%、プラセボ群において 43.6% であり、本剤 10mg/kg 群ではプラセボ群に比べて SRI レスポンド率が高かった (調整済みオッズ比 1.49、95%信頼区間: 0.64-3.46) (表-6)<sup>4)</sup>。

表-6 52 週時の SRI レスポンド率

|                                       | プラセボ群<br>40 例 | 本剤 10 mg/kg 群<br>53 例 |
|---------------------------------------|---------------|-----------------------|
| 52 週時の評価例数 <sup>1)</sup>              | 39 例          | 53 例                  |
| SRI レスポンド率、例数 (%)                     | 17 (43.6)     | 28 (52.8)             |
| プラセボ群との差、%                            | —             | 9.24                  |
| プラセボ群との調整済みオッズ比 (95%CI) <sup>2)</sup> | —             | 1.49<br>(0.64, 3.46)  |

1. Intention-to-treat 集団のうち、1 例はベースラインの SELENA SLEDAI が未評価のため SRI の評価に含めなかった。

2. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (12 点以下 vs. 13 点以上)、ベースラインの年齢 (5-11 歳 vs. 12-17 歳) を共変量として、本剤 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析 <SRI レスポンド率の定義>  
以下の疾患活動性を評価する複数の指標を用いて定義される。

- 1) SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善 (減少)
- 2) PGA の悪化なし (スコアの増加が 0.3 点未満)
- 3) BILAG でカテゴリー A に悪化した臓器系がない、かつカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上ない

\*: 既存の SLE 治療とは、BEL113750 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL114055 試験では、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID 又は免疫抑制薬 (アザチオプリン等) 等による治療とした。なお、ステロイドの投与量は、BEL113750 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験ではプレドニゾン換算で、単独の場合は 7.5-40 mg/日、他の SLE 治療薬との併用の場合は 0-40 mg/日とした。BEL114055 試験では、プレドニゾン換算で、単独の場合は 0.1-0.5 mg/kg/日、他の SLE 治療薬との併用の場合は 0-0.5 mg/kg/日とした。

\*\* : 重症のループス腎炎として、BEL113750 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験では、24 時間尿蛋白又は随時尿の蛋白/クレアチニン比が 6g 超、又は血清クレアチニンが 2.5mg/dL 超の腎炎を有する患者、急性期治療 (シクロホスファミド静注療法など)、血液透析又は大量ステロイド (プレドニゾン換算で 100mg/日超) を必要とする活動期腎炎を有する患者を除外した。BEL114055 試験では、腎代替療法 (血液透析、腹膜透析等) が必要な腎炎、Schwartz の式を用いて算出された推定糸球体濾過量が 30 mL/min 未満の患者を除外した。また、シクロホスファミド静注療法、ミコフェノール酸モフェチル又は大量ステロイド療法の導入が必要と考えられる急性かつ重症の腎炎を有する患者を除外したが、高度の蛋白尿が認められる場合でも、治療により管理可能で臨床的に安定している場合は除外しなかった。

重症の中樞神経ループスとして、BEL113750 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL114055 試験では、治療介入を必要とする活動性の中樞神経ループス (痙攣発作、精神病、器質的脳症候群、脳血管発作、脳炎又は中樞神経血管炎) を有する患者を除外した。

5. 悪性腫瘍

悪性腫瘍 (非メラノーマ性皮膚癌を除く) の発現率は、第 III 相国際共同試験の BEL113750 試験において、本剤 10 mg/kg 群で 0.2/100 人年、プラセボ群で 0/100 人年であった。第 III 相海外試験の BEL110751 試験、BEL110752 試験を含む併合解析では、本剤 10 mg/kg を投与された患者において悪性腫瘍 (非メラノーマ性皮膚癌を除く) は報告されなかった。また、皮下注製剤の第 III 相国際共同試験の BEL112341 試験における悪性腫瘍 (非メラノーマ性皮膚癌を除く) の発現率は、本剤 200mg 群で 0.4/100 人年、プラセボ群で 0.4/100 人年であった。小児 SLE 患者を対象とした第 II 相国際共同試験の BEL114055 試験では悪性腫瘍は報告されなかった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

B リンパ球刺激因子 (BLyS) は B 細胞のアポトーシスを抑制し、形質細胞への分化を促進させる蛋白質である<sup>7)</sup>。血漿中 BLyS 濃度

は健康成人と比較してSLE患者で高く<sup>8)</sup>、SLE患者ではBLyS濃度と疾患活動性スコアとの間に関連性が認められる<sup>8),9)</sup>。ベリムマブは可溶性BLySに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、可溶性BLySに結合し、その活性を阻害する。

## 2. B細胞に対する作用

- (1) ベリムマブは *in vitro* において、可溶性BLySに結合することによりヒト及びカニクイザルBLyS誘発B細胞増殖を抑制した<sup>10)</sup>。
- (2) ベリムマブは、ヒトBLyS投与マウスに誘発される脾臓重量、脾臓B細胞数及び血清中IgA濃度の増加を抑制した<sup>10)</sup>。また、カニクイザルへの反復静脈内<sup>10)</sup>及び皮下投与により持続的なB細胞数減少作用を示した。
- (3) ベリムマブは、SLE患者を対象とした第III相臨床試験<sup>2),9)</sup>において、静脈内投与又は皮下投与によりプラセボと比較してB細胞サブセットの細胞数を減少させた。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベリムマブ（遺伝子組換え）

Belimumab (Genetical Recombination)

本質：ベリムマブは、可溶性Bリンパ球刺激因子（BLyS）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。ベリムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。ベリムマブは、453個のアミノ酸残基からなるH鎖（ $\gamma$ 1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ $\lambda$ 1鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

分子式：C<sub>6358</sub>H<sub>9868</sub>N<sub>1728</sub>O<sub>2008</sub>S<sub>44</sub>（糖鎖部分を含まない）

分子量：約147,000

### 【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

### 【包装】

ベンリスタ点滴静注用 120mg：1バイアル

ベンリスタ点滴静注用 400mg：1バイアル

### 【主要文献】

- 1) Yamada M, et al. : J Drug Assess, 2, 40-48 (2013)
- 2) Furie RA, et al: Arthritis Rheum, 61, 1143-1151 (2009)
- 3) 社内資料：SLE患者を対象とした国際共同第III相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL113750試験）
- 4) 社内資料：SLE患者を対象とした海外第III相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110751試験）
- 5) 社内資料：SLE患者を対象とした海外第III相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110752試験）
- 6) 社内資料：5-17歳の小児のSLE患者を対象とした国際共同第II相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL114055試験）
- 7) La Cava A : Clin Immunol, 148, 322-327 (2013)
- 8) Zhao LD, et al. : Lupus, 19, 1534-1549 (2010)
- 9) Petri M, et al. : Arthritis Rheum, 58, 2453-2459 (2008)
- 10) Baker KP, et al. : Arthritis Rheum, 48, 3253-3265 (2003)

### 【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9:00～17:45／土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-561-047（24時間受付）

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>