

薬事・食品衛生審議会  
医薬品部会  
議事第2次第

1. 開 会

2. 審議事項

〔非公開案件〕

- 議題1 医薬品オニバイド点滴静注43 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 医薬品ベレキシブル錠80 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3 医薬品エンハーツ点滴静注用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 医薬品ステボロニン点滴静注バッグ9000 mg/300 mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品テプミコ錠250 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品デュピクセント皮下注300 mgシリンジ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7 医薬品ボンベンディ静注用1300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8 レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウムを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題9 リツキシマブ（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

議題10 リツキシマブ（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

議題11 アレムツズマブ（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

議題12 オラパリブ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 医薬品ヌーカラ皮下注用100 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品リサイオ点滴静注液100 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医薬品ニンラーロカプセル2.3 mg、同カプセル3 mg及び同カプセル4 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医薬品ブスルフェクス点滴静注用60 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題5 医療用医薬品の承認条件について  
（オデフシ配合錠）  
（ヨンデリス点滴静注用0.25 mg及び同点滴静注用1 mg）

議題6 医療用医薬品の再審査結果について  
（ティーエスワン配合カプセルT20及び同配合カプセルT25）  
（セレコックス錠100 mg及び同錠200 mg）  
（ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL及び同皮下注20 mgシリンジ0.4 mL）  
（ゾレア皮下注用75 mg及びゾレア同皮下注用150 mg）  
（サイモグロブリン点滴静注用25 mg）  
（オレンシア点滴静注用250 mg）  
（はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」）

### 4. その他

議題1 最適使用推進ガイドラインについて  
（デュピクセント皮下注300 mgシリンジの最適使用推進ガイドライン（案））

### 5. 閉会

令和2年2月26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    | オニバイド点滴静注43 mg              | 日本セルヴィエ㈱    | 製販        | 承認     | イリノテカン塩酸塩水和物            | がん化学療法後に増悪した治療切除不能な肺癌を効能・効果とする新効能・新剤形医薬品                            | -                 | 4年                  | 原体:劇薬<br>(指定済み)<br>製剤:劇薬<br>(指定済み) |
| 2   | 審議    | ベレキシブル錠80 mg                | 小野薬品工業㈱     | 製販        | 承認     | チラブルチニブ塩酸塩              | 再発又は難治性の中脳神経系原発リンパ腫を効能・効果とする新有効成分含有医薬品                              | 希少疾病用医薬品          | 10年                 | 原体:劇薬<br>(指定予定)<br>製剤:劇薬<br>(指定予定) |
| 3   | 審議    | エンハーツ点滴静注用100 mg            | 第一三共㈱       | 製販        | 承認     | トラスツズマブデルクステカン(遺伝子組換え)  | 化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品       | 条件付き早期承認          | 8年                  | 原体:劇薬<br>(指定予定)<br>製剤:劇薬<br>(指定予定) |
| 4   | 審議    | ステバロニン点滴静注バッグ9000 mg/300 mL | ステラファーマ㈱    | 製販        | 承認     | ボロファラン <sup>(16B)</sup> | 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品                             | 先駆け審査             | 8年                  | 原体:非該当<br>製剤:非該当                   |
| 5   | 審議    | デブミトコ錠250 mg                | メルクバイオファーマ㈱ | 製販        | 承認     | デボチニブ塩酸塩水和物             | <i>MET</i> 遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 | 先駆け審査<br>希少疾病用医薬品 | 10年                 | 原体:劇薬<br>(指定予定)<br>製剤:劇薬<br>(指定予定) |
| 6   | 審議    | デュビクセント皮下注300 mgシリンジ        | サノフィ㈱       | 製販        | 一変     | デュビルマブ(遺伝子組換え)          | 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(既存治療で効果不十分な患者に限る)を効能・効果とする新効能・新用量医薬品                    | -                 | 残余<br>(令和8年1月18日まで) | 原体:劇薬<br>(指定済み)<br>製剤:劇薬<br>(指定済み) |
| 7   | 審議    | ボンベンディ静注用1300               | シャイアー・ジャパン㈱ | 製販        | 承認     | ボニコグアルファ(遺伝子組換え)        | von Willebrand病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                     | 希少疾病用医薬品          | 10年                 | 原体:非該当<br>製剤:非該当                   |

| 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                               |
|-----|-------|-----------------------------------------------|---------------|------------|-------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|------------------------------------|
| 8   | 報告    | ヌーカラ皮下注用100 mg                                | グラクソ・スミスクライン㈱ | 製 販        | 一 変               | メボリズマブ<br>(遺伝子組換え) | 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)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6年3月27日まで) | 原体:劇薬<br>(指定済み)<br>製剤:劇薬<br>(指定済み) |
| 9   | 報告    | リサイオ点滴静注液100 mg                               | 大日本住友製薬㈱      | 製 販        | 一 変               | チオテパ               | 悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療を効能・効果とする新効能・新用量医薬品                      | -             | 残余<br>(令和9年3月25日まで) | 原体:劇薬<br>(指定済み)<br>製剤:劇薬<br>(指定済み) |
| 10  | 報告    | ニンラーロカプセル2.3 mg<br>同 カプセル 3 mg<br>同 カプセル 4 mg | 武田薬品工業㈱       | 製 販<br>製 販 | 一 変<br>一 変<br>一 変 | イクサゾミブク<br>エン酸エステル | 多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法を効能・効果とする新効能・新用量医薬品                    | -             | 残余<br>(令和9年3月29日まで) | 原体:毒薬<br>(指定済み)<br>製剤:毒薬<br>(指定済み) |
| 11  | 報告    | ブスルフェクス点滴静注用60 mg                             | 大塚製薬㈱         | 製 販        | 一 変               | ブスルファン             | 悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療を効能・効果とする新効能・新用量医薬品                      | 事前評価<br>済公知申請 | -                   | 原体:劇薬<br>(指定済み)<br>製剤:劇薬<br>(指定済み) |

| 申請者            | 販売名                                                                                                                  | 新規／一部変更 |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 日本セルヴィエ<br>(株) | オニバイド点滴静注 43 mg                                                                                                      | 新規      |
| 一般名            | イリノテカン塩酸塩水和物                                                                                                         |         |
| 効能・効果          | がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌                                                                                                |         |
| 用法・用量          | フルオロウラシル及びレボホリナートカルシウムとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回 70 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。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、1- (5) 新剤形医薬品                                                                                          |         |
| 再審査期間          | 4年                                                                                                                   |         |
| 審査等経過          | ・承認申請 (平成31年3月22日)                                                                                                   |         |
| 承認条件           | RMP                                                                                                                  |         |

| 概要                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌。</li> <li>・本邦における2018年の膵癌の罹患数は4万人と推定されている (がんの統計委員会, がんの統計 (2017年版))。</li> </ul>                                                                                                                           |
| <p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・イリノテカン塩酸塩水和物 (以下、「CPT-11」) をリポソームに封入した製剤である。</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CPT-11は、I型トポイソメラーゼを阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。</li> <li>・本剤は、CPT-11をリポソームに封入することにより、CPT-11の血中滞留性の向上等を期待して開発された。</li> </ul>                                                                                                 |
| <p>【類薬】〔製剤名 (一般名)〕</p> <p>ゲムシタビン塩酸塩を含む化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌において用いられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ティーエスワン配合カプセル (テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤)</li> <li>・オキサリプラチン、フルオロウラシル (以下、「5-FU」) 及びレボホリナートカルシウム (以下、「I-LV」) の併用投与</li> <li>・5-FU、I-LV、CPT-11 及びオキサリプラチンの併用投与</li> </ul> |
| <p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2019年10月末時点において、本剤は膵癌に関する効能・効果で米国及びEUを含む9の国又は地域において承認されている。</li> </ul>                                                                                                                                                        |

| 申請者     | 販売名                                                       | 新規／一部変更 |
|---------|-----------------------------------------------------------|---------|
| 小野薬品工業㈱ | ベレキシブル錠 80 mg                                             | 新規      |
| 一般名     | チラブルチニブ塩酸塩                                                |         |
| 効能・効果   | 再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫                                       |         |
| 用法・用量   | 通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480 mgを空腹時に経口投与する。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   | 10年                                                       |         |
| 審査等経過   | ・ 承認申請（令和元年8月28日）                                         |         |
| 承認条件    | RMP、市販直後調査、全例調査                                           |         |
| その他     | 希少疾病用医薬品（令和元年8月20日付薬生薬審発0820第3号）                          |         |

| 概 要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----|-----|------------|--------|-----|-----|---------------|----------|-----------|----------------|
| 【対象疾患】                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（以下、「PCNSL」）患者（当該患者に対する標準的治療は確立されていない）。</li><li>脳腫瘍全国集計の報告（Jpn J Neurosurg 2015; 24: 699-704）では、本邦における原発性脳腫瘍の患者数は年間約 20,000 人と推定され、うち、PCNSL の割合は約 4.9%と報告されていること（Neurol Med Chir 2017; 57: 9-102）から、PCNSL の年間発症者数は約 980 人と推定され、再発又は難治性の患者はさらに限定される。</li></ul>                                                                  |                |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| 【開発の経緯】                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>チラブルチニブ塩酸塩（以下、「本薬」）は、申請者により創製された、ブルトン型チロシンキナーゼ（以下、「BTK」）阻害剤である。</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| 【作用機序・特徴】                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>本薬は、B 細胞に発現する B 細胞受容体（BCR）の下流シグナル伝達分子である BTK と結合し、BTK のキナーゼ活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖等を抑制すると考えられている。</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                       |                |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| 【類薬】〔製剤名（一般名）〕                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li><div>BTK 阻害薬（本薬と効能・効果が異なる）</div><table><tr><td>製剤名</td><td>一般名</td></tr><tr><td>イムブルビカカプセル</td><td>イブルチニブ</td></tr></table></li><li><div>PCNSL に対する主な治療薬（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）</div><table><tr><td>製剤名</td><td>一般名</td></tr><tr><td>メソトレキセート点滴静注液</td><td>メソトレキサート</td></tr><tr><td>リツキサン点滴静注</td><td>リツキシマブ（遺伝子組換え）</td></tr></table></li></ul> |                | 製剤名 | 一般名 | イムブルビカカプセル | イブルチニブ | 製剤名 | 一般名 | メソトレキセート点滴静注液 | メソトレキサート | リツキサン点滴静注 | リツキシマブ（遺伝子組換え） |
| 製剤名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 一般名            |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| イムブルビカカプセル                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | イブルチニブ         |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| 製剤名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 一般名            |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| メソトレキセート点滴静注液                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | メソトレキサート       |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| リツキサン点滴静注                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | リツキシマブ（遺伝子組換え） |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| 【海外の開発状況】                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |
| ➤ 2019 年 11 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |     |     |            |        |     |     |               |          |           |                |

| 申請者     | 販売名                                                                                                                      | 新規／一部変更 |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 第一三共(株) | エンハーツ点滴静注用 100 mg                                                                                                        | 新規      |
| 一般名     | トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）                                                                                                  |         |
| 効能・効果   | 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）                                                                             |         |
| 用法・用量   | 通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 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。 |         |
| 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（令和元年 9 月 9 日）                                                                                                      |         |
| 承認条件    | RMP、市販直後調査、全例調査<br>化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施中の第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、医療現場に適切に情報提供すること。                       |         |
| その他     | 条件付き早期承認制度適用医薬品                                                                                                          |         |

| 概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）（以下、「T-DM1」）による治療歴のあるヒト上皮増殖因子受容体（以下、「HER」）2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者（HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する一次治療としてトラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法等、二次治療として T-DM1 等が推奨されている）。</li> <li>本邦における乳癌の年間罹患数は約 9 万人（がんの統計 2017 年版（公益財団法人がん研究振興財団））、このうち約 20%が HER2 陽性とされている（Chemother Res Pract. 2012; 743193 等）。</li> </ul> |
| <p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、抗体薬物複合体であり、HER2 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 MAAL-9001 とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するエキサテカン誘導体である MAAA-1181a がペプチドリンカーを介して結合している。</li> </ul>                                                                                                                                                  |
| <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MAAA-1181a が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> <li>①高い薬物抗体比、②血中での高い安定性、③MAAA-1181a が高い膜透過性を有することから本薬が結合していない近隣の腫瘍細胞に対しても腫瘍増殖抑制効果を示す等の特性を有する。</li> </ul>                                                                               |

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- HER2 を標的とする薬剤（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）

| 製剤名        | 一般名                    |
|------------|------------------------|
| ハーセプチン注射用  | トラスツズマブ（遺伝子組換え）        |
| カドサイラ点滴静注用 | トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え） |
| タイケルブ錠     | ラパチニブトシル酸塩水和物          |

【海外の開発状況】

- 2019 年 12 月時点において、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。



| 申請者            | 販売名                                                                                                                                                        | 新規／一部変更 |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ステラファーマ<br>(株) | ステボロニン点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL                                                                                                                               | 新規      |
| 一般名            | ボロファラン ( <sup>10</sup> B)                                                                                                                                  |         |
| 効能・効果          | 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌                                                                                                                                       |         |
| 用法・用量          | 通常、成人にはボロファラン ( <sup>10</sup> B) として、1 時間あたり 200 mg/kg の速度で 2 時間点滴静注する。その後、病巣部位への中性子線の照射を開始し、照射中は 1 時間あたり 100 mg/kg の速度でボロファラン ( <sup>10</sup> B) を点滴静注する。 |         |
| 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 (令和元年 10 月 15 日)                                                                                                                                    |         |
| 承認条件           | RMP、市販直後調査、全例調査                                                                                                                                            |         |
| その他            | 先駆け審査指定医薬品 (第 2 回指定品目)                                                                                                                                     |         |

| 概 要                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 【対象疾患】                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者（当該患者に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）、セツキシマブ（遺伝子組換え）等による治療が行われている）。本邦における口腔・咽頭癌及び喉頭癌（上皮内癌を除く）の罹患数は、それぞれ 21,601 及び 5,285 人（厚生労働省平成 28 年全国がん登録 罹患数・率報告）であると報告されている。なお、頭頸部癌のうち、86.9%が口腔、咽頭又は喉頭癌であると報告されている（日本頭頸部癌学会 2016 年頭頸部悪性腫瘍全国登録）。</li></ul> |                |
| 【開発の経緯】                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>ボロファラン（<sup>10</sup>B）（以下、「本薬」）は、フェニルアラニン誘導体である 4-ボロノ-L-フェニルアラニンに含まれるホウ素中の <sup>10</sup>B の存在比を高めた薬剤である。</li></ul>                                                                                                                                     |                |
| 【作用機序・特徴】                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>体外より中性子線を照射することで腫瘍細胞に取り込まれた <sup>10</sup>B から発生するアルファ線及びリチウム原子核による殺細胞効果を期待するホウ素中性子補足療法（以下、「BNCT」）に用いられる。</li></ul>                                                                                                                                     |                |
| 【類薬】〔製剤名（一般名）〕                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対して使用される主な薬剤（本薬と作用機序が異なる薬剤も含む）</li></ul>                                                                                                                                                                                          |                |
| 製剤名                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 一般名            |
| オブジーボ点滴静注                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ニボルマブ（遺伝子組換え）  |
| アービタックス注射液                                                                                                                                                                                                                                                                                   | セツキシマブ（遺伝子組換え） |
| 【海外の開発状況】                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>2019 年 11 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。</li></ul>                                                                                                                                                                                                        |                |

| 申請者           | 販売名                                                                    | 新規／一部変更 |
|---------------|------------------------------------------------------------------------|---------|
| メルクバイオファーマ（株） | テプミトコ錠 250 mg                                                          | 新規      |
| 一般名           | テボチニブ塩酸塩水和物                                                            |         |
| 効能・効果         | MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌                            |         |
| 用法・用量         | 通常、成人にはテボチニブ塩酸塩水和物として 1 回 500 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         | 10 年                                                                   |         |
| 審査等経過         | ・承認申請（令和元年 11 月 12 日）                                                  |         |
| 承認条件          | RMP、市販直後調査、全例調査                                                        |         |
| その他           | 希少疾病用医薬品（令和元年 11 月 19 日付け薬生薬審発 1119 第 1 号）<br>先駆け審査指定医薬品（第三回指定品目）      |         |

| 概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>間葉上皮転換因子（以下、「MET」）遺伝子エクソン 14（以下、「METex14」）スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）。</li> <li>本邦における 2017 年の肺癌の総患者数は 169,000 人と報告されている（厚生労働省における患者調査）。また、肺癌患者全体に占める非小細胞肺癌患者の割合は約 85%であること（Mayo Clin Proc 2008; 83: 584-94）、及び MET 遺伝子のエクソン 14 にスキッピング変異（以下、「METex14 スキッピング変異」）を有する患者は NSCLC 患者の約 3%と報告（J Clin Oncol 2016; 34: 721-30 等）されていることから、本邦における METex14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者数は約 5,000 人と推測される。</li> </ul> |
| <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MET のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物であり、MET のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、METex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>METex14 スキッピング変異を標的とした既承認薬はない。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2019 年 11 月末時点において、本薬が承認された国又は地域はない。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| 申請者     | 販売名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 新規／一部変更 |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| サノフィ（株） | デュピクセント皮下注 300mg シリンジ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 一部変更    |
| 一般名     | デュピルマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         |
| 効能・効果   | <p>既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎</p> <p>気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）</p> <p><u>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>                                                                                                                                                                                                                |         |
| 用法・用量   | <p>アトピー性皮膚炎</p> <p>通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。</p> <p>気管支喘息</p> <p>通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。</p> <p><u>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎</u></p> <p><u>通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与できる。</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p> |         |
| 申請区分    | 1－（4）新効能医薬品、1－（6）新用量医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |
| 再審査期間   | 残余（令和 8 年 1 月 18 日まで）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |
| 審査等経過   | ・承認申請（平成 31 年 4 月 25 日）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |
| 承認条件    | RMP、市販直後調査                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |
| その他     | 最適使用推進 GL 作成対象医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |

| 概要                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副鼻腔炎は、嗅覚障害、頭痛等を伴い、鼻閉、鼻漏、咳嗽等の呼吸器症状を呈する疾患であり、3 カ月以上呼吸器症状が持続するものが慢性副鼻腔炎とされている。</li> <li>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）の治療として、生理食塩水による鼻洗浄、局所ステロイド薬及び経口ステロイド薬があり、これらの治療によっても奏効しない場合には内視鏡下鼻副鼻腔手術等の外科療法が施行される。しかしながら、CRSwNP の再燃、効果が限定的等であ</li> </ul> |

ることから、CRSwNP 難治例における副鼻腔炎症に対する長期投与可能な全身治療薬が必要とされている。本邦における慢性副鼻腔炎の患者数は、厚生労働省の患者調査（平成 29 年）から 22.9 万人と推計されており、このうち鼻茸を有する患者は約 20%とされている（副鼻腔炎診療の手引き）ことから、CRSwNP 患者は約 4.6 万人と推定される。

#### 【開発の経緯】

- ・ IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4 受容体  $\alpha$  サブユニット (IL-4R $\alpha$ ) に対するヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、これまでにアトピー性皮膚炎及び気管支喘息に係る効能・効果で承認されている。
- ・ 今般、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】

- ・ IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4R $\alpha$  に対するヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、IL-4R $\alpha$  に結合することで、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路を阻害する。
- ・ CRSwNP に対する初の生物製剤である。

#### 【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ・ 現在、経口ステロイド薬や手術などの既存治療でも効果不十分な CRSwNP に対する薬剤は承認されていない。

#### 副鼻腔炎・鼻茸治療薬（経口ステロイド薬）

- ・ プレドニン錠 5mg 他（プレドニゾン）など

#### 【海外の開発状況】

- ・ CRSwNP に対して、2019 年 6 月に米国で承認されている。

| 申請者            | 販売名                                                                                                         | 新規／一部変更 |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| シャイアー・ジャパン (株) | ボンベンディ 静注用 1300                                                                                             | 新規      |
| 一般名            | ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)                                                                                          |         |
| 効能・効果          | von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制                                                                               |         |
| 用法・用量          | 本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。通常、18 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 40～80 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。 |         |
| 申請区分           | 1- (1) 新有効成分含有医薬品                                                                                           |         |
| 再審査期間          | 10 年                                                                                                        |         |
| 審査等経過          | ・承認申請 (令和元年 7 月 22 日)                                                                                       |         |
| 承認条件           | RMP、市販直後調査、全例調査                                                                                             |         |
| その他            | 希少疾病用医薬品 (平成 24 年 3 月 19 日付け薬食審査発 0319 第 1 号)<br>血液製剤代替医薬品に該当、生物学的製剤基準及び検定告示の変更はなし。                         |         |

| 概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>von Willebrand 病 (以下、「VWD」) は von Willebrand 因子 (以下、「VWF」) の質的異常又は量的欠損に起因する遺伝性出血性疾患であり、鼻出血や皮下出血などの症状を呈する。</li> <li>VWD の患者数は 1325 人 (血液凝固異常症全国調査平成 30 年度報告書 (公益財団法人エイズ予防財団))、血漿由来 VWF/血液凝固第 VIII 因子製剤の治療を受けている患者はそのうち約 46% (500 人程度) (血栓止血誌 19: 311-18, 2008)。</li> </ul> |
| <p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ボニコグ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、遺伝子組換え VWF であり、VWD 患者に対する補充療法への使用を目的として開発された。</li> </ul>                                                                                                                                                                                  |
| <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VWF は、血液凝固因子の一つであり、血管障害部位に血小板が粘着・凝集する初期止血反応 (一次止血) での接着因子として機能するとともに、血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) のキャリアー蛋白としてその凝固活性の発現・保持に関与している。</li> <li>本薬の投与により、血漿中の VWF 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>                                                           |
| <p>【類薬】〔製剤名 (一般名)〕</p> <p>&lt;血漿由来 VWF/血液凝固第 VIII 因子製剤&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>コンファクト F 注射用 250/500/1000 (乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子)</li> <li>コンコエイト-HT (乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子)</li> </ul> <p>&lt;バソプレシン誘導体製剤&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>デスモプレシン注 4 協和 (デスモプレシン酢酸塩水和物)</li> </ul>             |
| <p>【海外の開発状況】</p> <p>2015 年 12 月に米国で承認されて以降、欧州を含む 34 の国又は地域で承認されている (2019 年</p>                                                                                                                                                                                                                                                 |

12 月現在)。

| 申請者                 | 販売名                                                                                                                                                                                                                                              | 新規／一部変更 |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| グラクソ・スミスクライン<br>(株) | ヌーカラ皮下注用 100 mg                                                                                                                                                                                                                                  | 一部変更    |
| 一般名                 | メポリズマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                   |         |
| 効能・効果               | ① 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）<br>② 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症                                                                                                                                                                         |         |
| 用法・用量               | ① 気管支喘息<br>通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。<br><u>通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 40 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。</u><br>② 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症<br>通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。<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 6 年 3 月 27 日まで）                                                                                                                                                                                                                            |         |
| 審査等経過               | ・承認申請（平成 31 年 3 月 28 日）                                                                                                                                                                                                                          |         |
| 承認条件                | RMP                                                                                                                                                                                                                                              |         |

| 概要                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>【対象疾患】</b><br>・気管支喘息は、気道の慢性炎症、気道狭窄及び可逆性の気道閉塞を特徴とする多様な慢性肺疾患である。<br>・総務省統計局の人口推計データ（平成 30 年 10 月 1 日現在）及び平成 30 年度学校保健統計調査のデータに基づく本邦における 6～11 歳の小児喘息患者数は 221,113 人である。                                                                                                                   |
| <b>【開発の経緯】</b><br>・本剤の有効成分であるメポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化抗ヒトインターロイキン-5（以下、「IL-5」）モノクローナル抗体である。<br>・本邦において、本剤は 2016 年 3 月に 12 歳以上の小児及び成人に対して「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」を効能・効果として承認されている。<br>・今般、6～11 歳の小児重症喘息患者に対する用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。 |
| <b>【作用機序・特徴】</b><br>・ヒト化抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体                                                                                                                                                                                                                                               |

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

同一の効能・効果を有し、小児に対する用法・用量が承認されている医薬品

- ・ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg、同皮下注用 75 mg シリンジ、同皮下注用 150 mg シリンジ

【海外の開発状況】

- ・欧州では 2018 年 8 月に、米国では 2019 年 9 月に、6～11 歳の小児重症喘息患者に対して本邦申請用法・用量と同用量で承認済みである。



| 申請者            | 販売名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 新規／一部変更 |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 大日本住友製薬<br>(株) | リサイオ点滴静注液 100 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 一部変更    |
| 一般名            | チオテパ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |         |
| 効能・効果          | 小児悪性固形腫瘍下記疾患における自家造血幹細胞移植の前治療<br>悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍<br>(下線部追加、取消線部削除)                                                                                                                                                                                                                                                               |         |
| 用法・用量          | <p>&lt;悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療&gt;<br/> <u>ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして1日1回5 mg/kgを2時間かけて点滴静注し、これを2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p>&lt;小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療&gt;<br/> <u>メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200 mg/m<sup>2</sup>を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。</u><br/> (下線部追加)</p> |         |
| 申請区分           | 1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |
| 再審査期間          | 残余 (令和9年3月25日まで)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |         |
| 審査等経過          | <ul style="list-style-type: none"> <li>承認申請 (平成31年3月29日)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                              |         |
| 承認条件           | RMP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |
| その他            | 未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |

| 概要                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>自家造血幹細胞移植 (以下、「HSCT」) の施行対象となる悪性リンパ腫 (悪性リンパ腫に対する自家 HSCT の前治療として確立された大量化学療法はない)。</li> <li>全国調査報告書 (日本造血細胞移植学会 平成30年度) によると、本邦における悪性リンパ腫患者の自家造血幹細胞移植件数は918件であり、チオテパ (以下、「本薬」) の投与対象となる成人の悪性リンパ腫患者の移植件数はさらに限定される。</li> </ul> |
| <p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、エチレンイミン系のアルキル化剤である。</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |
| <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、腫瘍細胞の DNA をアルキル化し、DNA 合成を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul>                                                                                                                                                 |

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- 悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療を効能・効果とする薬剤（本薬と効能・効果の一部が異なる）

| 製剤名       | 一般名          |
|-----------|--------------|
| 注射用エンドキサン | シクロホスファミド水和物 |
| アルケラン静注用  | メルファラン       |

注) ブスルフェクス点滴静注用（ブスルファン）は、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療に係る効能・効果で審査中（事前評価済公知申請）であり、令和2年2月の医薬品第二部会において報告予定。

【海外の開発状況】

- 2019年11月時点において、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に関する効能・効果にて、36 の国又は地域で承認されている。なお、EU では、2010 年 3 月に承認された。

| 申請者     | 販売名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 新規／一部変更 |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 武田薬品工業㈱ | ニンラーロカプセル 2.3 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 一部変更    |
| 一般名     | イキサゾミブクエン酸エステル                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |
| 効能・効果   | 再発又は難治性の多発性骨髄腫<br>多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法<br>(下線部追加)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |
| 用法・用量   | <p>〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉</p> <p>レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして1日1回4mgを空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>〈多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法〉</p> <p>通常、成人には1日1回、本薬を空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本薬の投与量は、4サイクルまではイキサゾミブとして3mg、5サイクル以降はイキサゾミブとして4mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する</p> <p>(下線部追加)</p> |         |
| 申請区分    | 1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |
| 再審査期間   | 残余（令和9年3月29日）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |         |
| 審査等経過   | <ul style="list-style-type: none"> <li>承認申請（平成31年4月25日）</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |
| 承認条件    | RMP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |

| 概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>初発の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者のうち、初回治療としての寛解導入療法により奏効が得られ、大量メルファラン療法及び自家造血幹細胞移植（以下、「ASCT」）が実施された患者（標準的治療は確立されておらず、無治療経過観察が実施されている）。</li> <li>MMの年間罹患者数は約7,800人と報告されている（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター、がん情報サービス 2019年）。このうち、年間のASCT施行件数は約800件と報告されていることから（一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2018年）、MMにおけるASCT後の維持療法の対象患者数は、約800人と推測される。</li> </ul> |
| <p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イキサゾミブクエン酸エステル（以下、「本薬」）は、プロテアソーム阻害剤（以下、「PI」）である。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、ユビキチン-プロテアソーム系の20Sプロテアソームのキモトリプシン様活性部位（β5サブユニット）に結合し、20Sプロテアソーム活性を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul>                                                                                                                                                                                           |

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- MM における ASCT 後の維持療法に係る効能・効果を有する薬剤は承認されていない。

【海外の開発状況】

- 2019 年 11 月時点において、MM における ASCT 後の維持療法に係る効能・効果にて、本薬が承認されている国又は地域はない。

| 申請者                                               | 販売名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 新規／一部変更 |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|---------------|---------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|------------------|------|---------|-----|
| 大塚製薬㈱                                             | ブスルフェクス点滴静注用 60 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 一部変更    |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 一般名                                               | ブスルフアン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 効能・効果                                             | 1. 同種造血幹細胞移植の前治療<br>2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療<br><div>(下線部追加)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 用法・用量                                             | <u>〈同種造血幹細胞移植の前治療、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉</u><br>他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人には A 法又は B 法、小児には C 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。<br><u>〈悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉</u><br>他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人には A 法又は B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。<br>成人<br>A 法：ブスルフアンとして 1 回 0.8 mg/kg を 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。<br>B 法：ブスルフアンとして 1 回 3.2 mg/kg を 3 時間かけて点滴静注する。本剤は 1 日 1 回、4 日間投与する。<br>小児<br>C 法：ブスルフアンとして以下の体重別の投与量を 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。<br><table><tr><td>実体重</td><td>本剤投与量 [mg/kg]</td></tr><tr><td>9 kg 未満</td><td>1.0</td></tr><tr><td>9 kg 以上 16 kg 未満</td><td>1.2</td></tr><tr><td>16 kg 以上 23 kg 以下</td><td>1.1</td></tr><tr><td>23 kg 超 34 kg 以下</td><td>0.95</td></tr><tr><td>34 kg 超</td><td>0.8</td></tr></table> <div>(下線部追加)</div> |         | 実体重 | 本剤投与量 [mg/kg] | 9 kg 未満 | 1.0 | 9 kg 以上 16 kg 未満 | 1.2 | 16 kg 以上 23 kg 以下 | 1.1 | 23 kg 超 34 kg 以下 | 0.95 | 34 kg 超 | 0.8 |
| 実体重                                               | 本剤投与量 [mg/kg]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 9 kg 未満                                           | 1.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 9 kg 以上 16 kg 未満                                  | 1.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 16 kg 以上 23 kg 以下                                 | 1.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 23 kg 超 34 kg 以下                                  | 0.95                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 34 kg 超                                           | 0.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 申請区分                                              | 1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 再審査期間                                             | なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 審査等経過                                             | ・ 承認申請 (令和元年 11 月 12 日)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 承認条件                                              | なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| その他                                               | 事前評価済公知申請 (令和元年 10 月 31 日開催医薬品第二部会において事前評価済)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 概要                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| 【対象疾患】                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |
| ・ 自家造血幹細胞移植 (以下、「HSCT」) の施行対象となる悪性リンパ腫 (悪性リンパ腫に対す |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |     |               |         |     |                  |     |                   |     |                  |      |         |     |

る自家 HSCT の前治療として確立された大量化学療法はない。

- 全国調査報告書（日本造血細胞移植学会 平成 30 年度）によると、本邦における悪性リンパ腫患者の自家 HSCT 件数は 918 件であり、ブスルファン（以下、「本薬」）の投与対象となる成人の悪性リンパ腫患者の移植件数はさらに限定される。

#### 【開発の経緯】

- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に対する本薬の有用性は医学薬学上公知と判断され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ブスルファン（悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。
- 上記の報告書を基に、令和元年 10 月 31 日に開催された医薬品第二部会にて、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量で、本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）を行うことは可能と判断され、本一変申請に至った。

#### 【作用機序・特徴】

- 本薬は、腫瘍細胞の DNA をアルキル化し、DNA 合成を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

#### 【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- 悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療を効能・効果とする薬剤（本薬と効能・効果の一部が異なる）

| 製剤名       | 一般名          |
|-----------|--------------|
| 注射用エンドキサン | シクロホスファミド水和物 |
| アルケラン静注用  | メルファラン       |

注）リサイオ点滴静注液（チオテパ）は、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に係る効能・効果で審査中であり、令和 2 年 2 月の医薬品第二部会において報告予定。

#### 【海外の開発状況】

- 平成 31 年 3 月時点において、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に係る効能・効果で、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリアで承認されている。

## 希少疾病用医薬品の概要

|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 名 称                                                                                                                                                                 | レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 申 請 者                                                                                                                                                               | MSD 株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 予定される効能・効果                                                                                                                                                          | <p>&lt;適応菌種&gt;本剤に感性のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌、カルバペネム耐性緑膿菌、カルバペネム耐性アシネトバクター属、その他のカルバペネム耐性グラム陰性菌</p> <p>&lt;適応症&gt;各種感染症</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 疾 病 の 概 要                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>カルバペネム耐性菌による感染症は、免疫抑制状態、長期間の入院、長期間の抗菌薬の使用、日和見感染等の予後不良の集団に多い。</li> <li>特に、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（以下、「CRE」という。）、カルバペネム耐性 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>（以下、「<i>P. aeruginosa</i>」という。）、カルバペネム耐性 <i>Acinetobacter</i> によるグラム陰性菌感染症は、カルバペネム系薬剤を含む複数の抗菌薬に耐性を示すことがあり、治療選択肢が限られている。</li> </ul>                                                                                                                    |
| <p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。</li> <li>医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>開発の可能性が高いこと。</li> </ol> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 対 象 患 者 数                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>感染症発生動向調査における、2015 年から 2017 年までの本邦のカルバペネム耐性菌に関する感染症患者の年間報告例数は、以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 薬剤耐性緑膿菌感染症：それぞれ 217 例、157 例、128 例。</li> <li>◇ CRE 及び薬剤耐性 <i>Acinetobacter</i> 感染症：それぞれ 1,673 例、1,537 例、1,660 例及び 38 例、33 例、28 例</li> </ul> </li> <li>その他のカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症患者数の調査結果は報告されていないが、投与対象は既存薬には感受性を示さない患者に限定されることから、本邦における患者数は限定的である。</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>本邦では、CRE、カルバペネム耐性 <i>P. aeruginosa</i> 又はカルバペネム耐性 <i>Acinetobacter</i> に効能又は効果を有する抗菌薬として、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（以下、「CMS」という。）及びチゲサイクリンが製造販売承認されている。しかしながら、CMS は腎不全等の重篤な腎機能障害による安全性の懸念があり、チゲサイクリンは抗菌作用が静菌的作用によるものであり <i>P. aeruginosa</i> に対する抗菌活性を示さない等、各薬剤における有効性及び安全性に関する課題がある。</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>イミペネム耐性菌感染症患者を対象とした試験において、本剤の有効性が示唆された。</li> <li>また、国内試験において、一定の有効性及び安全性が確認された。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## 希少疾病用医薬品の概要

|                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 名 称                                                                                                                                                                          | アレムツズマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 申 請 者                                                                                                                                                                        | サノフィ株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 予定される効能・効果                                                                                                                                                                   | 同種造血幹細胞移植の前治療                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 疾 病 の 概 要                                                                                                                                                                    | 同種造血幹細胞移植は、標準的治療がない、又は再発性・難治性の造血器悪性腫瘍や重症再生不良性貧血に対する根治的な治療として確立されており、当該移植時においては、生着、移植片対宿主病（GVHD）の発症抑制等を目的とした前治療が実施されている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 対 象 患 者 数                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 日本造血細胞移植データセンター及び日本造血細胞移植学会の調査によると、本邦の2017年における同種造血幹細胞移植件数は約3,700件と報告されていることから、本邦において同種造血幹細胞移植の前治療が施行される患者数は最大で年間約3,700人と推定される。</li> </ul> <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 医 療 上 の 必 要 性                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 造血器悪性腫瘍のヒト白血球抗原（HLA）不適合移植の前治療は、シクロスポリン又はタクロリムス水和物とメトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル又はメチルプレドニゾンとの併用療法や、当該併用療法に抗ヒト胸腺細胞抗体（ATG）を加えた併用療法等が用いられているものの、HLAの2～3抗原不適合移植は、重篤なGVHDの発症によって早期死亡が増加すること等から、新たな治療薬の開発が望まれている。</li> <li>・ 再生不良性貧血の同種造血幹細胞移植の前治療は、HLA一致血縁者間移植の場合、シクロホスファミド水和物とATGとの併用療法、HLA一致非血縁者又はHLAの1抗原不適合血縁者からの移植の場合、当該併用療法に全身性放射線照射を加えた治療が実施されているが、十分な治療成績は得られていないこと等から、新たな治療薬の開発が望まれている。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> |
| 開 発 の 可 能 性                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 造血器悪性腫瘍患者を対象とした試験において、本剤の有効性が確認された。</li> <li>・ 後天性再生不良性貧血患者を対象とした試験において、本剤の有効性が確認された。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |



## 希少疾病用医薬品の概要

|                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 名 称                                                                                                                                                                          | オラパリブ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 申 請 者                                                                                                                                                                        | アストラゼネカ株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 予定される効能・効果                                                                                                                                                                   | BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 疾 病 の 概 要                                                                                                                                                                    | BRCA の機能喪失を生じる BRCA 遺伝子の変異を有する患者では、生涯で悪性腫瘍を発症するリスクが高まり、乳癌、卵管癌、原発性腹膜癌、膵癌、前立腺癌及び結腸癌のリスク増加が報告されている。膵癌は重篤で生命を脅かす疾患であり、全病期分類を合わせた 5 年生存率は 7.7%との報告がある。                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 対 象 患 者 数                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>2017 年度の厚生労働省の患者調査において「膵の悪性新生物＜腫瘍＞」の総患者数は約 51,000 人と報告されている。膵癌患者のうち、膵癌患者はで約 2%～6%との報告があることを踏まえると、BRCA 遺伝子変異陽性の膵癌患者は約 1,020～3,060 人と推計される。</li> <li>なお、オラパリブについては BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌及び手術不能又は再発乳癌を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定しており、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌及び乳癌の患者数はそれぞれ 9,280～25,520 人及び 1,250 人と推計される。</li> </ul> <p>以上より対象患者数の要件を満たす。</p> |
| 医 療 上 の 必 要 性                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>治癒切除不能な膵癌患者において、BRCA 遺伝子変異の有無にかかわらずフルオロウラシル、レボホリナート、イリノテカン塩酸塩水和物及びオキサリプラチンの併用投与等が実施されているが、多くに場合、再発又は病勢進行が認められ、依然として予後不良な疾患であり、新たな治療選択肢が求められている。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>                                                                                                                                     |
| 開 発 の 可 能 性                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験において、オラパリブの維持投与による有効性が確認された。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                     |

## 希少疾病用医薬品の概要

|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 名 称                                                                                                                                                                 | リツキシマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 申 請 者                                                                                                                                                               | 全薬工業株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 予定される効能・効果                                                                                                                                                          | 全身性強皮症                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 疾 病 の 概 要                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>全身性強皮症（以下、「SSc」という。）は皮膚や内臓の線維化を特徴とする慢性疾患であり、皮膚硬化が四肢近位又は体幹に及ぶびまん性皮膚硬化型全身性強皮症と皮膚硬化が四肢遠位及び顔面に限局する限局皮膚硬化型全身性強皮症に分類される。SScの病態は主に線維化、血管障害、免疫異常の3病態からなる。SScの罹患により、寿命の短縮や内臓病変の発症や進展、皮膚硬化に続く臓器線維化等可逆性が乏しい機能不全が起こることから、早期の治療介入により病態の進行を抑制することが重要である。</li> </ul> |
| <p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。</li> <li>医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>開発の可能性が高いこと。</li> </ol> |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 対 象 患 者 数                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>SScは指定難病である。また、平成29年度における特定医療費受給者証の交付件数は、27,432名である。</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SSc治療薬として、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド等がある。</li> <li>副腎皮質ステロイド及びシクロホスファミドでは、皮膚硬化スコア（以下、「mRSS」）の改善効果が報告されているが、腎クリーゼ誘発リスク、感染症及び肺がん等の悪性腫瘍誘発のリスクにより長期投与が困難であることから、SScの皮膚硬化に対する長期投与が可能かつ有効性の高い治療方法が期待されている。</li> </ul> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>          |
| 開 発 の 可 能 性                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>SScの皮膚硬化に対する治療は、2016年日本皮膚科学会ガイドラインにおいて、本剤が適応となる症例を慎重に選択しながら投与することが提案されている。</li> <li>試験において、本剤の有効性認められた。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>                                                                                                       |

## 希少疾病用医薬品の概要

|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 名 称                                                                                                                                                                 | リツキシマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 申 請 者                                                                                                                                                               | 全薬工業株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 予定される効能・効果                                                                                                                                                          | 難治性の下記疾患<br>尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 疾 病 の 概 要                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>天疱瘡は、皮膚や粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の3型に大別される。</li> <li>尋常性天疱瘡は天疱瘡の中で最も頻度が高い。最も特徴的な臨床的所見は、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらん、潰瘍である。一般的に落葉状天疱瘡に比べ難治性で、予後は悪い。また、死亡リスクは年齢、性別、治療法を調整した対照群と比較して3倍高いとの報告もある。</li> <li>落葉状天疱瘡の臨床的特徴は、皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんである。表皮細胞間接着が失われ、角層下から顆粒層の表皮上層に裂隙形成が認められる。</li> </ul> |
| <p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。</li> <li>医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>開発の可能性が高いこと。</li> </ol> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 対 象 患 者 数                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>天疱瘡は指定難病である。また、平成29年患者調査（総患者数、傷病基本分類別）によれば、本邦における天疱瘡患者の総数は約6,000人と報告されている。</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>国内のガイドラインで推奨される治療法は多くの症例で有効であるが、根治的治療法は未確立であり、治療導入期において病勢が制御できない症例や治療維持期においてステロイド減量が困難な症例が存在する。また、天疱瘡患者は長期にわたりステロイド内服が必要となるため、感染症、糖尿病、骨粗鬆症、精神症状などの重篤な合併症を引き起こすリスクが高い。</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>海外では尋常性天疱瘡に対する治療薬として本剤が承認されている。本剤は国内外ともにガイドラインで推奨されている。</li> <li>国内では、臨床試験が開始されている。</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2年2月26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                                       |
|------|----------------------------|--------------|----------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------|
| 議題5  | オデフシイ配合錠                   | ヤンセンファーマ株式会社 | リルビピリン塩<br>酸塩／エムト<br>リシタピン／テ<br>ノホビル アラ<br>フェナミドマル<br>酸塩 | HIV-1 感染症 | 通常、成人及び12 歳以上かつ体重35 kg 以上の小児には、1 回1 錠(リルビピリンとして25 mg、テノホビル アラフェナミドとして25 mg 及びエムトリシタピンとして200 mg を含有)を1 日1 回食事中又は食直後に経口投与する。 | 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。                                                                                | 平成30年8月21日 | 今般提出された試験結果に基づき評価を行った結果、承認条件は満たされたものと判断した。 |
| 議題5  | ヨンデリス点滴静注用0.25mg、同点滴静注用1mg | 大鵬薬品工業株式会社   | トラベクテジン                                                  | 悪性軟部腫瘍    | 通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。          | 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。 | 平成27年9月28日 | 今般提出された資料から、承認条件は満たされたものと判断した。             |

令和2年2月26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  | ① ティーエスワン配合カプセルT20<br>② ティーエスワン配合カプセルT25                     | 大鶴薬品工業株式会社         | テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム | (1) 胃癌<br>(2) 結腸・直腸癌<br>(3) 頭頸部癌<br>(4) 非小細胞肺癌                                                                                                                                                                                                                                    | (1) 平成11年1月25日（胃<br>癌）<br>(2) 平成13年4月4日（頭頸部<br>癌）<br>(3) 平成15年12月17日（結<br>腸・直腸癌）<br>(4) 平成16年12月14日（非小<br>細胞肺癌）                                                                                                                                                                                                    | (1) 6年<br>(2) (1)の残余期間（平<br>成13年4月4日～平成17年<br>1月24日）<br>(3) (1)の残余期間（平<br>成15年12月17日～平成17<br>年1月24日）<br>(4) (1)の残余期間（平<br>成16年12月14日～平成17<br>年1月24日） | カテゴリー1 | —  |
| 2  | セレコックス錠100 mg<br>セレコックス錠200 mg                               | アステラス<br>製薬株式会社    | セレコキシブ               | 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛<br>関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、<br>肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘<br>炎<br>手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮<br>痛                                                                                                                                                                                       | 1. 平成19年1月26日<br>2. 平成21年6月17日「腰痛<br>症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、<br>腱・腱鞘炎」の効能・効果追加<br>3. 平成23年12月22日「手<br>術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・<br>鎮痛」の効能・効果追加                                                                                                                                                                                     | 1. 8年<br>2. 1の残余期間（平成21<br>年6月17日～平成27年<br>1月25日）<br>3. 1の残余期間（平成23<br>年12月22日～平成27<br>年1月25日）                                                       | カテゴリー1 | —  |
| 3  | ① ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8<br>mL<br>② ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4<br>mL | アッヴィ合同会<br>社       | アダリムマブ（遺<br>伝子組換え）   | 1. ① 関節リウマチ（関節の構造的損傷<br>の防止を含む）※4<br>2. 既存治療で効果不十分な下記疾患<br>2a. ① 慢性乾癬、関節症性乾癬<br>2b. ① 強直性脊椎炎<br>2c. ①② 多関節に活動性を有する若年性<br>特発性関節炎<br>2d. ① 腸管型ベーチェット病<br>3. ① 中等症又は重症の活動期にあるク<br>ローン病の寛解導入及び維持療法（既存<br>治療で効果不十分な場合に限り）<br>4. ① 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の<br>治療（既存治療で効果不十分な場合に<br>限り）<br>(下線部) | 平成20年4月16日①※4<br>平成22年1月20日①（効能・効<br>果2aの追加）<br>平成22年10月27日①（効能・効<br>果2bの追加）<br>平成22年10月27日①（効能・効<br>果3の追加）<br>平成23年7月1日①②（剤形追<br>加、効能・効果2cの追加）<br>平成24年8月10日①（効能・効<br>果1を関節リウマチ「関節の構造的<br>損傷の防止を含む」に変更）<br>平成25年5月16日①（効能・効<br>果2dの追加）<br>平成25年6月14日①（効能・効<br>果4の追加）<br>平成28年6月20日①（効能・効<br>果3の用法・用量を追加）<br>(下線部) | 1. 8年<br>2a～2c. 3. 1の残余期間（各<br>承認日～平成28年4月15日<br>まで）<br>2d. 4年<br>4. 2d.の残余期間（平成25年<br>6月14日～平成29年5月15<br>日まで）<br>(下線部)                              | カテゴリー1 | —  |
| 4  | ① ソレア皮下注用150 mg<br>② ソレア皮下注用75 mg                            | ノバルティスファ<br>ーマ株式会社 | オマリズマブ（遺伝子組<br>換え）   | 気管支喘息（既存治療によっても喘息症<br>状をコントロールできない難治の患者に<br>限り）                                                                                                                                                                                                                                   | 1. a ① 平成21年1月21日<br>1. b ② 平成24年9月20日（剤形<br>追加）                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1. a 8年<br>1. b 1. aの残余期間（平成24<br>年9月20日～平成29年1月<br>20日）                                                                                             | カテゴリー1 | —  |

令和2年2月26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 |
|----|---------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|
| 5  | サイモグロブリン点滴静注用25 mg  | サノフィ株式会社             | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | 1. 中等症以上の再生不良性貧血<br>2. 造血幹細胞移植の前治療<br>3. 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病<br>4. 下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療<br>① 腎移植<br>② 肝移植、肺移植、脾移植、小腸移植<br>③ 心移植<br>（下線部） | 1～3. 平成20年7月16日<br>4. ① 平成23年4月22日<br>②③ 平成26年9月19日<br>（下線部） | 1～3. 10年（平成20年7月16日～平成30年7月15日）<br>4. ① 1～3. の残余期間（平成23年4月22日～平成30年7月15日）<br>②③ 4年（平成26年9月19日～平成30年9月18日）<br>（下線部） | カテゴリ1 | —  |
| 6  | オレンシア点滴静注用250 mg    | ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 | アバタセプト(遺伝子組換え)    | 既存治療で効果不十分な下記疾患<br>1. 関節リウマチ<br>2. 多関節に活動性を有する若年性突発性関節炎<br>（下線部）                                                                      | 1. 平成22年7月23日<br>2. 平成30年2月23日（効能追加）<br>（下線部）                | 1. 8年<br>2. 4年<br>（下線部）                                                                                            | カテゴリ1 | —  |
| 7  | はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」 | 第一三共株式会社             | 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン | 本剤は、麻しん及び風しんの予防に使用する。                                                                                                                 | 平成 23 年1 月14 日                                               | 8 年                                                                                                                | カテゴリ1 | —  |

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：48ヵ月

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体

メボリズマブ（遺伝子組換え）製剤

規制区分：

生物由来製品、

劇薬、

処方箋医薬品<sup>※</sup>

注）注意—医師等の処方箋に

より使用すること

## ヌーカラ皮下注用 100mg

Nucala for s.c. injection

|      |               |
|------|---------------|
| 承認番号 | 22800AMX00404 |
| 販売開始 | 2016年6月       |

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

|      |                                                                                                              |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名  | ヌーカラ皮下注用 100mg                                                                                               |
| 有効成分 | 1 バイアル中<br>メボリズマブ（遺伝子組換え） 144mg<br>ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 1.2mL に溶解した溶液 1mL 中に含まれる量は 100mg である。 <sup>※</sup> |
| 添加剤  | 精製白糖 230.4mg<br>リン酸水素二ナトリウム七水和物 10.29mg<br>ポリソルベート 80 0.96mg<br>その他添加物として pH 調節剤を含有する。                       |

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。メボリズマブ（遺伝子組換え）のセルバングの培養に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分（カルボキシペプチダーゼ B）及びウシの膵臓由来成分（トリプシン）を使用している。

注）注射液吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 100mg 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。

## 3.2 製剤の性状

|       |                                                |
|-------|------------------------------------------------|
| 販売名   | ヌーカラ皮下注用 100mg                                 |
| 剤形・性状 | 白色の均一な塊の凍結乾燥注射剤で、溶解後は、無色～微黄色又は微褐色の澄明又は乳白光を呈する液 |
| pH    | 6.5～7.5（溶解後）                                   |
| 浸透圧   | 575～900mOsm/kg（溶解後）                            |

## 4. 効能又は効果

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）

○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

（気管支喘息）

5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大い傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）

5.4 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を

行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

## 6. 用法及び用量

（気管支喘息）

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメボリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはメボリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 40mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。

（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）

通常、成人にはメボリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）

本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。[17.1.3 参照]

## 8. 重要な基本的注意

（効能共通）

8.1 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5 の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1 参照]

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

## 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 蠕虫類に感染している患者

本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。[8.2 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。サルではメボリズマブが胎盤を通過することが報告されている。

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。サルではメボリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。

9.7 小児等

（気管支喘息）

9.7.1 6 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

#### 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

アナフィラキシー（頻度不明）

##### 11.2 その他の副作用

|       | 5%以上                     | 1%以上 5%未満                    | 1%未満            |
|-------|--------------------------|------------------------------|-----------------|
| 過敏症   |                          | 過敏症反応（蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧） |                 |
| 感染症   |                          |                              | 下気道感染症、咽頭炎、尿路感染 |
| 精神神経系 | 頭痛                       |                              |                 |
| 呼吸器   |                          |                              | 鼻閉              |
| 胃腸障害  |                          | 上腹部痛                         |                 |
| 皮膚    |                          |                              | 湿疹              |
| 筋骨格系  |                          |                              | 背部痛             |
| 全身障害  |                          |                              | 発熱              |
| 投与部位  | 注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感） |                              |                 |

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶解には日局注射用水を使用すること。

14.1.2 21 ゲージ注射針を装着した 2~3mL シリンジを用いて、1 バイアルあたり注射用水を 1.2mL 採取し、バイアル内の粉末に注入し、溶解する。溶解後の本剤濃度は 100mg/mL である。溶液 1mL がメボリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 100mg に相当する。溶液 0.4mL がメボリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 40mg に相当する。

14.1.3 注射用水は粉末の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまでに 15 秒おきに 10 秒間バイアルを円を描くように静かに回転させる。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。通常は、注射用水を加え 5 分以内に溶解するが、追加時間を要する場合もある。

14.1.4 溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は、450rpm、10 分以内の撹拌、あるいは 1000rpm、5 分以内の撹拌で溶解すること。

14.1.5 溶解後、ただちに使用しない場合には、30℃以下で保存し、8 時間以内に使用すること。8 時間以内に使用しない場合は廃棄すること。また、凍結させないこと。

14.1.6 21~27 ゲージの注射針を装着したシリンジを用いて、投与直前に溶解した薬液を 1 つのバイアルから成人及び 12 歳以上の小児の場合は 1mL、6 歳以上 12 歳未満の小児の場合は 0.4mL 採取すること。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。使用後の残液は使用しないこと。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

（効能共通）

14.2.1 溶解後の注射液を他の医薬品と混合しないこと。

14.2.2 使用前に目視検査を行い、粒子状物質がなく透明であることを確認する。

14.2.3 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）

14.2.4 100mg ずつ 3 カ所に分けて投与し、各注射部位は 5cm 以上離すこと。

#### 16. 薬物動態

##### 16.1 血中濃度

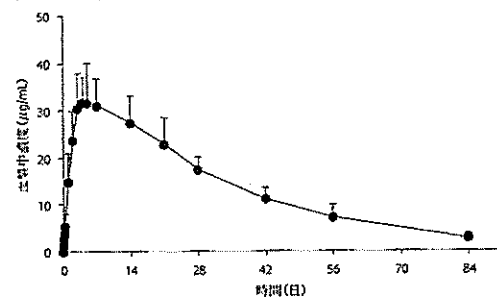
##### 16.1.1 健康成人

（1）皮下投与

健康成人にメボリズマブ 250mg を単回皮下投与した時の血漿中

濃度推移を以下に示す（図-1）（外国人データ）。

図-1 健康成人にメボリズマブ 250mg を上腕部に単回皮下投与



した時の血漿中メボリズマブ濃度推移（平均値±SD、12例）

表-1 健康成人にメボリズマブ 250mg を単回皮下又は静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ                           | 皮下投与<br>（上腕部）<br>（12例） | 静脈内投与<br>（前腕静脈）<br>（12例） |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| AUC <sub>(0-14d)</sub> (µg·day/mL)  | 1238 (228)             | 1557 (250)               |
| C <sub>max</sub> (µg/mL)            | 34.9 (7.3)             | 109 (17)                 |
| t <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (日) | 5.0 (3.0-14.0)         | 0.08 (0.02-0.2)          |
| t <sub>1/2</sub> (日)                | 20.4 (2.6)             | 18.5 (2.3)               |

平均値 (SD)

注1) 中央値 (範囲)

##### （2）静脈内投与

健康成人 35 例を対象にメボリズマブ 10、75、250 及び、750mg<sup>注2)</sup> を単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す（表-2）。

表-2 健康成人にメボリズマブを単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

| 薬物動態<br>パラメータ                             | 10mg<br>(6例)                             | 75mg<br>(6例)                               | 250mg<br>(7例)                            | 750mg<br>(7例)                              |
|-------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|
| AUC <sub>(0-14d)</sub><br>(µg·<br>day/mL) | 54.63<br>(12.27)                         | 493.36<br>(41.07)                          | 1698.66<br>(172.17)                      | 4495.64<br>(413.79)                        |
| C <sub>max</sub><br>(µg/mL)               | 2.87 (0.27)                              | 26.46<br>(1.81)                            | 79.26<br>(11.60)                         | 253.65<br>(28.28)                          |
| t <sub>max</sub> <sup>注1)</sup><br>(日)    | 0.042 (1 <sup>注2)</sup> )<br>(0.02-0.04) | 0.104 (2.5 <sup>注2)</sup> )<br>(0.04-0.17) | 0.042 (1 <sup>注2)</sup> )<br>(0.02-0.08) | 0.021 (0.5 <sup>注2)</sup> )<br>(0.02-0.33) |
| t <sub>1/2</sub> (日)                      | 27.43<br>(10.36)                         | 19.80<br>(2.42)                            | 36.14<br>(11.30)                         | 22.65<br>(2.32)                            |
| V <sub>ss</sub> (L)                       | 6.52 (0.77)                              | 4.40 (0.69)                                | 5.65 (1.35)                              | 4.98 (0.54)                                |
| CL<br>(mL/hr)                             | 7.87 (1.68)                              | 6.37 (0.55)                                | 6.19 (0.63)                              | 7.01 (0.74)                                |

平均値 (SD)

注1) 中央値 (範囲)

注2) 単位：時間

##### 16.1.2 重症喘息患者

##### （1）成人及び12歳以上の小児

重症喘息患者にメボリズマブ 100mg を 4 週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表-3 に示す。

表-3 重症喘息患者にメボリズマブ 100mg を皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく



推定値)

| 薬物動態パラメータ                   | 日本人 (16例)         | 外国人 (175例)        |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| C <sub>max</sub> ss (ng/mL) | 20048.5 (5513.72) | 17162.3 (5014.53) |
| AUC ss (μg·day/mL)          | 405.9 (145.78)    | 359.1 (121.66)    |

平均値 (SD)

#### (2) 6歳以上12歳未満の小児

6～11歳の小児重症喘息患者にメボリズマブ 40mg 又は 100mg<sup>注)</sup> を4週間ごとに皮下投与した時の薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表-4に示す。

表-4 6～11歳の小児重症喘息患者にメボリズマブ 40mg 又は 100mg を皮下投与した時の薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析に基づく推定値)

| 用法・用量 <sup>注1)</sup> | 薬物動態パラメータ                               | 日本人                    | 外国人                        |
|----------------------|-----------------------------------------|------------------------|----------------------------|
| 40mg                 | C <sub>max</sub> <sup>注2)</sup> (μg/mL) | 16.50 (2.39)<br>(6例)   | 18.20 (2.25)<br>(17例)      |
|                      | AUC ss (μg·day/mL)                      | 411.92 (72.94)<br>(6例) | 478.03 (80.99)<br>(20例)    |
| 100mg                | C <sub>max</sub> <sup>注2)</sup> (μg/mL) | 30.50 (1例)             | 27.06 (4.08)<br>(9例)       |
|                      | AUC ss (μg·day/mL)                      | 748.87 (1例)            | 675.78<br>(140.53)<br>(9例) |

平均値 (SD)

注1) 体重が 40kg 未満の患者に対してはメボリズマブ 40mg を、40kg 以上の患者に対してはメボリズマブ 100mg を4週間ごとに投与した。なお、本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児気管支喘息では40mgである。

注2) メボリズマブ 40mg 又は 100mg を4週間ごとに3回皮下投与した後のC<sub>max</sub>

#### 16.1.3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメボリズマブ 300mg を4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における血漿中メボリズマブ濃度を表-5に示す。

表-5 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメボリズマブ 300mg を皮下投与した時の定常状態における血漿中メボリズマブ濃度 (μg/mL)

|       | 投与28週目<br>(トラス値)                        | 投与29週目                                  |
|-------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 全体集団  | 32.2 (9.98)<br>(66例)                    | 45.5 (8.81)<br>(45例)                    |
| 日本人集団 | 31.1 (6.75)<br>26.4, 28.2, 38.9<br>(3例) | 52.0 (6.25)<br>48.0, 48.7, 59.2<br>(3例) |

上段：平均値 (SD)、中段：各症例の血漿中メボリズマブ濃度 (日本人集団のみ)、下段：(例数)

#### 16.2 吸収

健康成人にメボリズマブ 250mg<sup>注)</sup> を上腕部に単回皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは75% (90%信頼区間: 65.6, 86.4) であった。上腕部、大腿部又は腹部に単回皮下投与した時、投与部位間の絶対的バイオアベイラビリティの差は小さかった (外国人データ)。

#### 16.4 代謝

メボリズマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

注) 本剤の承認用量は気管支喘息では成人及び12歳以上の小児で100mg、6歳以上12歳未満の小児で40mg、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では300mgである。

#### 17. 臨床成績

##### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 〈気管支喘息〉

##### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (成人及び12歳以上の小児)

12歳以上の重症喘息患者 (高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者) 576例 (日本人患者50例を含む) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、既存治療に上乗せして本剤100mgを4週間ごとに皮下投与した時の32週間の投与期間における喘息増悪 (全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化) の頻度を評価した<sup>2)</sup>。その結果、喘息増悪の頻度は本剤100mg群において0.83回/年、プラセボ群において1.74回/年であり、本剤100mg群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった (表-1)。また、組入れ時及び投与開始時における血中好酸球数別の部分集団解析結果は表-2及び表-3の通りであった。[5.2参照]  
本試験の治験薬投与期間における副作用発現頻度は、本剤100mg群で20% (39/194例) であった。主な副作用は、注射部位反応7% (14/194例)、頭痛4% (8/194例) 及び疲労2% (4/194例) であった。

表-1 喘息増悪の頻度

|                                                                          | 本剤100mg群                         | プラセボ群              |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 症例数                                                                      | 194                              | 191                |
| 喘息増悪発現例数 (割合)、<br>件数                                                     | 64 (0.33)、<br>116                | 105 (0.55)、<br>216 |
| 喘息増悪の頻度 (回/年)<br><sup>注1)</sup>                                          | 0.83                             | 1.74               |
| プラセボ群に対する比 <sup>注2)</sup><br>[95%信頼区間 <sup>注3)</sup> ]、p値 <sup>注4)</sup> | 0.47 [0.35,<br>0.64]、<br>p<0.001 |                    |

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV<sub>1</sub>の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) 本剤100mg群/プラセボ群

表-2 組入れ時 (投与開始1～6週間前) における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

|                       | 本剤100mg群<br>(194例)                                     | プラセボ群<br>(191例)         |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|
| 150/μL未満              | 症例数                                                    | 35                      |
|                       | 喘息増悪の頻度 (回/年)<br><sup>注1)</sup>                        | 1.20                    |
|                       | プラセボ群に対する比 <sup>注2)</sup><br>[95%信頼区間 <sup>注3)</sup> ] | 0.91<br>[0.44,<br>1.90] |
| 150/μL以上、<br>300/μL未満 | 症例数                                                    | 49                      |
|                       | 喘息増悪の頻度 (回/年)<br><sup>注1)</sup>                        | 0.62                    |
|                       | プラセボ群に対する比 <sup>注2)</sup><br>[95%信頼区間 <sup>注3)</sup> ] | 0.48<br>[0.27,<br>0.86] |
|                       | 症例数                                                    | 45                      |

|                               |                                                |                      |      |
|-------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|------|
| 300/ $\mu$ L以上、500/ $\mu$ L未満 | 喘息増悪の頻度(回/年)<br>注1)                            | 0.78                 | 1.63 |
|                               | プラセボ群に対する比<br>注2)<br>[95%信頼区間 <sup>注1)</sup> ] | 0.48<br>[0.26, 0.89] |      |
| 500/ $\mu$ L以上                | 症例数                                            | 61                   | 60   |
|                               | 喘息増悪の頻度(回/年)<br>注1)                            | 0.47                 | 2.26 |
|                               | プラセボ群に対する比<br>注2)<br>[95%信頼区間 <sup>注1)</sup> ] | 0.21<br>[0.12, 0.36] |      |

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV<sub>1</sub>の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) 本剤100mg群/プラセボ群

表-3 投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

|                               |                                                | 本剤100mg群<br>(194例)   | プラセボ群<br>(191例) |
|-------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|-----------------|
| 150/ $\mu$ L未満                | 症例数                                            | 39                   | 32              |
|                               | 喘息増悪の頻度(回/年)<br>注1)                            | 1.15                 | 1.92            |
|                               | プラセボ群に対する比<br>注2)<br>[95%信頼区間 <sup>注1)</sup> ] | 0.60<br>[0.32, 1.13] |                 |
| 150/ $\mu$ L以上、300/ $\mu$ L未満 | 症例数                                            | 53                   | 51              |
|                               | 喘息増悪の頻度(回/年)<br>注1)                            | 0.67                 | 1.02            |
|                               | プラセボ群に対する比<br>注2)<br>[95%信頼区間 <sup>注1)</sup> ] | 0.66<br>[0.34, 1.29] |                 |
| 300/ $\mu$ L以上、500/ $\mu$ L未満 | 症例数                                            | 34                   | 40              |
|                               | 喘息増悪の頻度(回/年)<br>注1)                            | 0.80                 | 1.66            |
|                               | プラセボ群に対する比<br>注2)<br>[95%信頼区間 <sup>注1)</sup> ] | 0.48<br>[0.23, 1.00] |                 |
| 500/ $\mu$ L以上                | 症例数                                            | 66                   | 66              |
|                               | 喘息増悪の頻度(回/年)<br>注1)                            | 0.54                 | 2.11            |
|                               | プラセボ群に対する比<br>注2)<br>[95%信頼区間 <sup>注1)</sup> ] | 0.25<br>[0.15, 0.43] |                 |

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV<sub>1</sub>の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) 本剤100mg群/プラセボ群

#### 17.1.2 国際共同第II相試験 (6歳以上12歳未満の小児)

6～11歳の小児重症喘息患者（高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/ $\mu$ L以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/ $\mu$ L以上が認められた患者）36例（日本人患者7例を含む）を対象に実施した非対照非盲検試験において、既存治療に上乗せして本剤<sup>注1)</sup>、<sup>注2)</sup>を4週間ごとに12週間皮下投与した。8週間の休薬後、

30例（日本人患者7例を含む）を対象に本剤<sup>注1)</sup>、<sup>注3)</sup>を52週間皮下投与した。52週間の投与期間における喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の頻度（回/年 [95%信頼区間]）は、試験開始前12ヵ月間の発現回数（平均値）<sup>注4)</sup>3.5回/年に対して1.09回/年 [0.63, 1.89]であった。<sup>注5)</sup> [5.2参照]

52週間の投与期間における副作用発現頻度は、本剤群全体で27%（8/30例）であった。主な副作用は、頭痛13%（4/30例）、上腹部痛10%（3/30例）及び発熱7%（2/30例）であった。<sup>注1)</sup>

注1) 本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児では40mgである。

注2) 初回投与時に体重が40kg未満の患者（26例）に対しては本剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対しては本剤100mgを投与した。

注3) 8週間の休薬後に体重が40kg未満の患者（16例）に対しては本剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対しては本剤100mgを投与した。ただし、来院ごとに体重を測定し、体重が40kgを超えた患者（4例）には、以降の投与量を100mgとした。

注4) 全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪の回数と定義した。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

#### 17.1.3 国際共同第III相試験

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136名（日本人患者6例を含む）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口ステロイド薬（プレドニゾン換算で7.5～50mg/日）<sup>注1)</sup>に追加<sup>注2)</sup>して本剤300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した<sup>注3)</sup>。その結果、プラセボ群に比べ本剤300mg群で累積寛解維持期間が有意に長く（表-4）、また投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった（表-5）。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、本剤300mg群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例は本剤300mg群18%（12/68例）、プラセボ群3%（2/68例）であった。<sup>注4)</sup> [7.参照]

本試験の治験薬投与期間及び後観察期間（8週間）における副作用発現頻度は、本剤300mg群で51%（35/68例）であった。主な副作用は、注射部位反応10%（7/68例）、頭痛7%（5/68例）、無力症及び気道感染各6%（各4/68例）であった。

注1) 経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。

注2) 免疫抑制剤（シクロホスファミドを除く）は、併用可能とされた。

表-4 累積寛解維持期間

|                                                                               | 本剤300mg群<br>(68例)                | プラセボ群<br>(68例) |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
| 累積寛解維持期間 <sup>注1)</sup> 別の症例数（割合）                                             |                                  |                |
| 0週                                                                            | 32 (47%)                         | 55 (81%)       |
| 0週～12週未満                                                                      | 8 (12%)                          | 8 (12%)        |
| 12週～24週未満                                                                     | 9 (13%)                          | 3 (4%)         |
| 24週～36週未満                                                                     | 10 (15%)                         | 0              |
| 36週以上                                                                         | 9 (13%)                          | 2 (3%)         |
| プラセボ群に対するオッズ比 <sup>注2)</sup><br>[95%信頼区間] <sup>注3)</sup><br>p値 <sup>注3)</sup> | 5.91<br>[2.68, 13.03]<br>p<0.001 |                |

注1) 52週間の投与期間のうちバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間

注2) 本剤300mg群/プラセボ群

注3) ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表-5 投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

|                                | 本剤300mg群<br>(68例) | プラセボ群<br>(68例) |
|--------------------------------|-------------------|----------------|
| 寛解状態であった症例数（割合） <sup>注1)</sup> | 22<br>(32%)       | 2<br>(3%)      |

|                                  |                        |  |
|----------------------------------|------------------------|--|
| プラセボ群に対するオッズ<br>比 <sup>注2)</sup> | 16.74<br>[3.61, 77.56] |  |
| [95%信頼区間] <sup>注2)</sup>         | p<0.001                |  |
| p値 <sup>注3)</sup>                |                        |  |

注1) BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

注2) 本剤300mg群/プラセボ群

注3) ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

メボリズマブはヒトインターロイキン-5 (IL-5) に対して特異的に結合し、好酸球の細胞表面に発現している IL-5 受容体  $\alpha$  鎖への IL-5 結合を阻害することにより、IL-5 の好酸球増殖作用を抑制する。

### 18.2 好酸球に対する作用

メボリズマブの投与により、カニクイザルのアスカリス抗原誘発喘息モデルにおいて血中及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が減少した<sup>4)</sup>。また、本剤の投与により、重症喘息患者において血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球比率が減少した<sup>2)、5)、6)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メボリズマブ (遺伝子組換え)

本質：Mepolizumab (Genetical Recombination)

メボリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。メボリズマブは、チャイニースハムスター卵巣細胞により産生される。メボリズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ( $\gamma$  1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 ( $\kappa$  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： $C_{9477}H_{10084}N_{1722}O_{2025}S_{46}$  (糖鎖部分を含まない)

分子量：約 149,000

## 20. 取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。また、外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

21.2 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、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。

## 22. 包装

1 バイアル

## 23. 主要文献

- 1) Tsukamoto N, et al. : Clin Pharmacology in Drug Development. 2016;5 (2) : 102-108
- 2) Ortega H, et al. : N Engl J Med. 2014;371 (13) : 1198-207
- 3) Wechsler ME, et al. : N Eng J Med. 2017;376 (20) : 1921-1931
- 4) Hart TK, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2001;108:250-7
- 5) Bel E, et al. : N Engl J Med. 2014;371 (13) : 1189-97
- 6) Pavord ID, et al. : Lancet. 2012;380:651-9

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

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

## 造血幹細胞移植前治療薬

## 注射用チオテパ

製薬  
処方箋医薬品<sup>注</sup>リサイオ<sup>®</sup>点滴静注液100mg  
RETHIO<sup>®</sup> I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存する

有効期間：18箇月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。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。

1.2 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果致命的な感染症及び出血等を引き起こすおそれがあるので、下記につき十分注意すること。[8.1、9.1.1、11.1.1-11.1.3参照]

- ・患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染症薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。
- ・輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重症感染症を合併している患者  
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

|                   |                          |
|-------------------|--------------------------|
| 販売名               | リサイオ点滴静注液100mg           |
| 有効成分 <sup>※</sup> | 1バイアル(2.5mL)中チオテパ100mg   |
| 添加剤 <sup>※</sup>  | 1バイアル(2.5mL)中マクロゴール400適量 |

※本剤は注射液吸引時の損失を考慮して1バイアルからチオテパ100mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

## 3.2 製剤の性状

|                   |                |
|-------------------|----------------|
| 販売名               | リサイオ点滴静注液100mg |
| 性状                | 無色澄明の粘性の液      |
| pH <sup>※</sup>   | 5.9～6.6        |
| 浸透圧比 <sup>※</sup> | 1.2～2.8        |

※本剤1バイアルを生理食塩水20～200mLに溶解した溶液の場合

## 4. 効能又は効果

下記疾患における自家造血幹細胞移植の前治療

悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍

## 6. 用法及び用量

＜悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療＞

ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして1日1回5mg/kgを2時間かけて点滴静注し、これを2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療＞

メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200mg/m<sup>2</sup>を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行

い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎機能等)を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。[1.2、9.1.1、11.1.1-11.1.3参照]

- ・心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うこと。
- ・患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染症薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。
- ・輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

8.2 骨髄抑制、出血、血性性微小血管症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2、11.1.3、11.1.8参照]

8.3 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2、11.1.5参照]

8.4 肝中心静脈閉塞症(VOD)/類洞閉塞症候群(SOS)があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9参照]

8.5 皮膚剥離等の皮膚障害があらわれることがあるので、特に小児への本剤投与中は皮膚の保湿・保湿又は皮膚刺激の低減等を行うこと。[11.1.7参照]

## 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 感染症を合併している患者

感染症が増悪し致命的となることがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

## 9.2 腎機能障害患者

腎機能障害が増悪するおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

## 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪するおそれがある。

## 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 性腺に対する影響を考慮すること<sup>1)・4)</sup>。[15.2.2参照]

9.4.2 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。[9.5参照]

9.4.3 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。[15.2.3参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形性(マウス:巨指・欠趾、小顎症、口蓋裂等、ラット:腎形成不全、無尾、減指等)、胎児死亡(マウス、ウサギ)が認められたとの報告がある。[2.3、9.4.2参照]

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。[15.2.3参照]

## 9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 成長障害等が起こる可能性を十分に考慮すること。チオテパを前治療薬とした造血幹細胞移植を施行した小児において、成長障害等を発現したとの報告がある<sup>5)</sup>。

## 10. 相互作用

本剤はCYP2B6の阻害作用を持つ。

### 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                                       |
|-------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| シクロホスファミド<br>[16.7.1参照] | シクロホスファミドの活性代謝物の血中濃度が低下し、シクロホスファミドの有効性が減弱するおそれがある。 | 本剤のCYP2B6阻害作用により、シクロホスファミドの代謝活性化が阻害される可能性がある。 |

## 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 感染症(21.1%)

細菌感染(15.8%)、真菌感染(10.5%)、肺炎(5.3%)、敗血症(頻度不明)等の感染症があらわれることがある。[1.2.8.1、9.1.1参照]

#### 11.1.2 骨髄抑制(78.9%)

発熱性好中球減少症(78.9%)、白血球減少(頻度不明)、血小板減少(頻度不明)、貧血(頻度不明)等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、8.1、8.2参照]

#### 11.1.3 出血(10.5%)

胃腸出血(頻度不明)、肺出血(頻度不明)等の出血があらわれることがある。[1.2、8.1、8.2参照]

#### 11.1.4 肺水腫、浮腫、体液貯留(21.1%)

肺水腫(10.5%)、浮腫(21.1%)、胸水(10.5%)、心嚢液貯留(10.5%)があらわれることがあり、胸水及び心嚢液貯留により心停止に至ったと考えられる症例が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、利尿剤の投与、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.5 腎機能障害(10.5%)

急性腎障害(10.5%)等の腎障害があらわれることがある。[8.3、9.2参照]

#### 11.1.6 胃腸障害(100.0%)

口内炎等の粘膜障害(94.7%)、悪心(84.2%)、嘔吐(68.4%)、下痢(84.2%)、食欲不振(73.7%)等があらわれることがある。

#### 11.1.7 皮膚障害(63.2%)

皮膚色素過剰(21.1%)、皮膚炎(10.5%)、皮膚乾燥(10.5%)、皮膚剥脱(5.3%)、皮膚疼痛(5.3%)、そう痒(5.3%)等の皮膚障害があらわれることがある。[8.5参照]

#### 11.1.8 血栓性微小血管症(頻度不明)

[8.2参照]

#### 11.1.9 肝中心静脈閉塞症(VOD)/類洞閉塞症候群(SOS)(頻度不明)

[8.4参照]

### 11.2 その他の副作用

|    | 20%以上 | 20%未満 | 頻度不明        |
|----|-------|-------|-------------|
| 血液 |       |       | 低ガンマグロブリン血症 |

|       | 20%以上                                             | 20%未満                                                                                        | 頻度不明                                              |
|-------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 肝臓    | ALT上昇(63.2%)、AST上昇(52.6%)、 $\gamma$ -GTP上昇(36.8%) | ALP上昇、血中乳酸脱水素酵素増加                                                                            | 肝障害                                               |
| 腎臓    |                                                   | 尿中ブドウ糖陽性、血尿、蛋白尿                                                                              |                                                   |
| 呼吸器   |                                                   | 呼吸不全、肺高血圧症、鼻閉、咽喉頭痛                                                                           | 咯血、急性呼吸窮迫症候群、呼吸困難、低酸素症                            |
| 循環器   |                                                   | 血圧上昇、心停止、大動脈弁閉鎖不全症、洞性頻脈、毛細血管漏出症候群                                                            | 房室ブロック、心室性期外収縮、心不全                                |
| 消化器   |                                                   | 肛門の炎症、肛門周囲痛、腸炎、腹痛、胃炎、口腔内痛、口内乾燥                                                               | 肛門狭窄、イレウス、消化管浮腫                                   |
| 精神神経系 | 味覚異常(42.1%)                                       | 不安、頭痛、感覚鈍麻、傾眠、譫妄、不眠                                                                          | 痙攣、熱性痙攣、異常行動、意識変容状態、脳症                            |
| 皮膚    | 斑状丘疹、脱毛症                                          | 紫斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群                                                                            | 発疹                                                |
| 眼     |                                                   | 眼そう痒症                                                                                        |                                                   |
| その他   | 血中アルブミン低下(31.6%)、倦怠感                              | 発熱、血中カルシウム低下、血中カリウム低下、陰茎痛、悪寒、血中アミラーゼ増加、血中カリウム上昇、血中ナトリウム上昇、血中ナトリウム低下、血中マグネシウム低下、非心臓性胸痛、血中リン低下 | 口渇、術創の治癒遅延、注射部位疼痛、骨肉腫、甲状腺痛、聴覚障害、ショック、無力症、全身健康状態低下 |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は保存中に凝固することがあるため、常温下で融解したことを確認してから使用すること。

14.1.2 本剤は発がん性を有するおそれがあること、並びに揮発性を有することから、調製時には手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、安全キャビネット内等で調製を行うこと。本剤の溶液が皮膚に付着した場合には石鹼及び多量の水で、粘膜、眼に付着した場合には多量の流水で、直ちによく洗うこと。

14.1.3 患者体重又は体表面積あたりで計算した1日投与量を1バイアルあたり20～200mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に添加し、十分に混和して使用すること。なお、希釈後の薬液は0.5～4.4mg/mLの濃度において室温で26時間までの安定性が確認されている。

14.1.4 希釈調製から26時間以内に投与を終了すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤と配合又は混注しないこと。

14.2.2 孔径0.2 $\mu$ mのインラインフィルターを用いて投与すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 自家造血幹細胞移植の前治療としてチオテパを含むアルキル化剤を投与して二次性悪性腫瘍を発現したとの報告がある<sup>6)</sup>。

また、膀胱癌摘出後(承認外効能・効果)に長期投与した患者で急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある<sup>7)</sup>。

15.1.2 自家造血幹細胞移植の前治療として本剤とブスルファンを投与した患者において、間質性肺疾患が認められたとの報告がある。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスに腹腔内投与したがん原性試験で肺腫瘍、造血器系腫瘍及び扁平上皮癌が、ラットに腹腔内投与したがん原性試験で造血器系腫瘍、扁平上皮癌及び腺癌が、ラットに静脈内投与したがん原性試験で多臓器に腫瘍が発生したとの報告がある<sup>8)~10)</sup>。

- 15.2.2 雄動物(マウス、ラット)に投与した実験で、精子形成異常及び妊娠率の低下が報告されている<sup>11-14)</sup>。[9.4.1参照]
- 15.2.3 遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験等で遺伝毒性が認められたとの報告がある。[9.4.3、9.6参照]

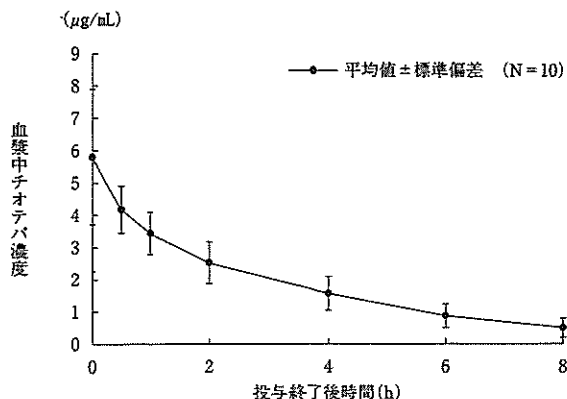
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

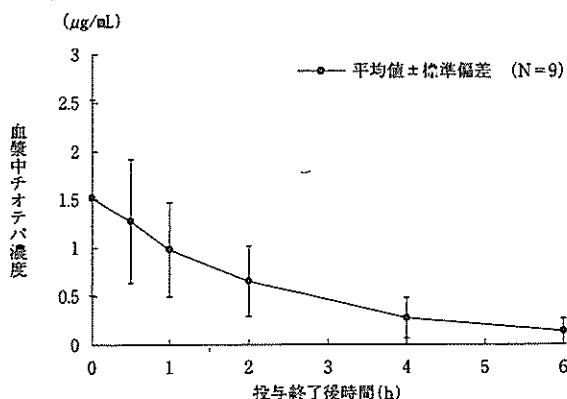
##### (1) 悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療

成人(16歳以上)悪性リンパ腫患者10例に本剤200mg/m<sup>2</sup>/日を2時間かけて静脈内に点滴投与(初回)したとき<sup>15)</sup>の血漿中チオテパ濃度推移(平均値±標準偏差)を図に薬物動態パラメータを表に示した<sup>16)</sup>。



##### (2) 小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療

小児悪性固形腫瘍患者9例に本剤200mg/m<sup>2</sup>/日を24時間かけて静脈内に点滴投与(初回)したときの血漿中チオテパ濃度推移(平均値±標準偏差)を図に薬物動態パラメータを表に示した<sup>17)</sup>。



### 16.3 分布

健康成人及びがん患者におけるチオテパの血清中タンパク結合率は、それぞれ8及び13%であるとの報告がある<sup>12)</sup>(*in vitro*)。

### 16.4 代謝

チオテパの代謝経路はCYP3A4及びCYP2B6による酸化であり、別の代謝経路としてグルタチオン抱合も関与するとの報告がある<sup>13)、14)</sup>(*in vitro*)。

### 16.5 排泄

がん患者1例に放射性標識したチオテパ0.3mg/kgを2時間かけて静脈内投与したとき<sup>18)</sup>、投与24時間後までの投与放射能の尿中排泄率は63%であったとの報告がある<sup>19)</sup>(外国人データ)。また、がん患者6例にチオテパ20mgを静脈内投与したとき<sup>18)</sup>、投与48時間後までの未変化体の尿中排泄率は0.16%であったとの報告がある<sup>16)</sup>(外国人データ)。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 シクロホスファミド

がん患者3例にシクロホスファミド1000又は1500mg/m<sup>2</sup>/日(1時間持続静脈内投与)、カルボプラチン265又は400mg/m<sup>2</sup>/日(1時間持続静脈内投与)及びチオテパ80又は120mg/m<sup>2</sup>/日(30分持続静脈内投与)の

投与順序を変えて投与したとき<sup>20)</sup>、チオテパ投与後にシクロホスファミドを投与した場合の4-水酸化シクロホスファミド(活性代謝物)のC<sub>max</sub>及びAUCは、シクロホスファミド投与後にチオテパを投与した場合と比較して、それぞれ62、及び26%低下したとの報告がある<sup>18)</sup>(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.2 その他

チオテパはP-gpの基質であるとの報告がある<sup>17)</sup>(*in vitro*)。

注) 悪性リンパ腫及び小児悪性固形腫瘍に対して本剤の承認された用量は、それぞれ5mg/kg/日及び200mg/m<sup>2</sup>/日である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅰ相試験

自家造血幹細胞移植の前治療として、悪性リンパ腫患者には、ブスルファンとの併用で本剤200mg/m<sup>2</sup>/日<sup>21)</sup>を自家造血幹細胞移植施行の4及び3日前に2時間かけて静脈内に点滴投与した。また、小児悪性固形腫瘍患者には、メルファンとの併用で本剤200mg/m<sup>2</sup>/日を自家造血幹細胞移植施行の12、11、5及び4日前に24時間かけて静脈内に点滴投与した。結果は下表のとおりであった。

|                                  | 悪性リンパ腫患者<br>(10例) <sup>a)</sup> | 小児悪性固形腫瘍患者<br>(9例) <sup>b)</sup> |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 骨髄抑制率(%) <sup>c)</sup>           | 100                             | 100                              |
| 生存率(%) <sup>d)</sup> [95%信頼区間]   | 100 [69.2~100]                  | 66.7 [29.9~92.5]                 |
| 生存までの日数 <sup>e)</sup> (中央値[範囲])  | 11.0 (10~14)                    | 11.0 (10~23)                     |
| 造血幹細胞移植100日後の生存率(%)<br>[95%信頼区間] | 100 [NE~NE]                     | 77.8 [36.5~93.9]                 |

NE: 算定不能

a) 治療投与後から造血幹細胞移植施行後28日以内に好中球数が500/μL未満となった患者の割合。

b) 治療投与後から造血幹細胞移植施行後28日以内に骨髄抑制が認められ、かつ造血幹細胞移植施行後3日連続で好中球数が500/μL以上であった患者の割合。

c) 治療投与後から造血幹細胞移植施行後28日以内に骨髄抑制が認められ、かつ造血幹細胞移植施行後3日連続で好中球数が500/μL以上になった場合の第1日を生存日と定義し、造血幹細胞移植施行日から生存日までの日数。

d) 組み入れられた悪性リンパ腫の病型は、中重度非ホジキンリンパ腫(9例)及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(1例)であった。

悪性リンパ腫患者における副作用発現頻度は100.0% (10/10例)であり、主な副作用は、発熱性好中球減少症10例(100.0%)、悪心10例(100.0%)、下痢8例(80.0%)、食欲不振7例(70.0%)であった。また、小児悪性固形腫瘍患者における副作用発現頻度は100.0% (9/9例)であり、主な副作用は、口内炎9例(100.0%)、嘔吐9例(100.0%)、下痢8例(88.9%)、食欲不振7例(77.8%)であった<sup>22)</sup>。

注) 悪性リンパ腫に対して本剤の承認された用量は、5mg/kg/日である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

チオテパは、エチレンジミン系のアルキル化剤であり、DNA合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている<sup>14)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 チオテパは、小児悪性固形腫瘍である髄芽腫由来TE-671、D283 MED及びDaoy細胞株並びにラブドイド腫瘍由来BT16細胞株に対して増殖抑制作用を示した<sup>19)、20)</sup>(*in vitro*)。

18.2.2 チオテパは、Daoy細胞株を皮下及び脳内にそれぞれ移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した<sup>19)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: チオテパ(Thiotepa)

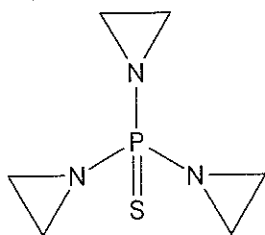
化学名: Tris(aziridin-1-yl)phosphine sulfide

分子式: C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>PS

分子量: 189.22

性状: 白色の結晶又は粉末。アセトン、ジクロロメタン、クロロホルム及びエタノールに極めて溶けやすく、水及びジエチルエーテルに溶けやすい。

化学構造式：



融点：52～57℃

## 20. 取扱い上の注意

本剤は発がん性を有するおそれがあること、並びに揮発性を有することから、医療関係者の曝露防止対策を行うこと。

## 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

2.5mL[1バイアル]

## 23. 主要文献

- 1) Meistrich ML., et al.: Cancer Res. 1982; 42: 122-131
- 2) Evenson DP., et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1986; 82(1): 151-163
- 3) 大鳥 寛: 日本不妊学会雑誌. 1971; 16(2): 146-148
- 4) Jackson H., et al.: Br J Pharmacol Chemother. 1959; 14(2): 149-157
- 5) 中村こずえ他: 小児がん. 2009; 46(3): 331-336
- 6) Waheed F., et al.: Leukemia & Lymphoma. 2004; 45(11): 2253-2259
- 7) Easton DJ., et al.: Can. Med. Assoc. J. 1983; 129: 578-579
- 8) IARC: IARC Monographs. 2012; 100A: 163-169
- 9) Stoner GD., et al.: Cancer Res. 1973; 33: 3069-3085
- 10) National Toxicology Program: Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1978; 58: 1-168
- 11) 大日本住友製薬資料: チオテパの薬物動態試験(2019年3月26日承認、CTD 2.5.3.1, 2.7.3.3, 2.7.6.1.2.2)
- 12) Hagen B., et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 1987; 20: 319-323
- 13) Jacobson PA., et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2002; 49: 461-467
- 14) Maanen MJ., et al.: Cancer Treat Rev. 2000; 26: 257-268
- 15) Mellett LB., et al.: J Lab Clin Med. 1962; 60: 818-825
- 16) Hagen B., et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 1990; 25: 257-262
- 17) Veringa SJ., et al.: PLoS One. 2013; 8(4): e61512
- 18) Huitema AD., et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2000; 46: 119-127
- 19) Friedman HS., et al.: Cancer Res. 1988; 48: 4189-4195
- 20) Lünenbürger H., et al.: Anti-Cancer Drugs. 2010; 21: 514-522

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社  
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター  
TEL 0120-034-389

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

大日本住友製薬株式会社  
大阪市中央区道修町2-6-8

20XX年X月改訂（第X版）

日本標準商品分類番号

874291

抗悪性腫瘍剤（プロテアソーム阻害剤）

貯法：室温保存

有効期間：3年

イキサゾミブクエン酸エステルカプセル

ニンラーロカプセル 2.3mg

ニンラーロカプセル 3mg

ニンラーロカプセル 4mg

NINLARO capsules 2.3mg, 3mg &amp; 4mg

規制区分：毒薬、処方箋医薬品<sup>(註)</sup>

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

|      | ニンラーロ<br>カプセル 2.3mg | ニンラーロ<br>カプセル 3mg | ニンラーロ<br>カプセル 4mg |
|------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 承認番号 | 22900AMX00533       | 22900AMX00534     | 22900AMX00535     |
| 販売開始 | 2017年5月             | 2017年5月           | 2017年5月           |

## 1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と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。

## 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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

| 販売名  | ニンラーロカプセル<br>2.3mg                                 | ニンラーロカプセル<br>3mg                                   | ニンラーロカプセル<br>4mg                                   |
|------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 有効成分 | 1カプセル中<br>イキサゾミブクエン酸エステル<br>3.29mg（イキサゾミブとして2.3mg） | 1カプセル中<br>イキサゾミブクエン酸エステル<br>4.30mg（イキサゾミブとして3.0mg） | 1カプセル中<br>イキサゾミブクエン酸エステル<br>5.73mg（イキサゾミブとして4.0mg） |
| 添加剤  | 結晶セルロース、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム    | 結晶セルロース、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム    | 結晶セルロース、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム    |
|      | 三二酸化鉄                                              | 黒酸化鉄                                               | 三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄                                      |

## 3.2 製剤の性状

| 販売名   | ニンラーロカプセル<br>2.3mg | ニンラーロカプセル<br>3mg | ニンラーロカプセル<br>4mg |
|-------|--------------------|------------------|------------------|
| 剤形    | 硬カプセル剤             | 硬カプセル剤           | 硬カプセル剤           |
| 色調    | 微赤色                | 明るい灰色            | 淡橙色              |
| 識別コード | Ⓐ401               | Ⓐ402             | Ⓐ403             |

| 形状      | Ⓐ401<br>2.3mg | Ⓐ402<br>3mg | Ⓐ403<br>4mg |
|---------|---------------|-------------|-------------|
| 号数      | 4号            | 4号          | 3号          |
| 長径 (mm) | 約 14.3        | 約 14.3      | 約 15.9      |
| 短径 (mm) | 5.3           | 5.3         | 5.8         |
| 質量 (mg) | 約 108         | 約 108       | 約 163       |

## 4. 効能又は効果

○再発又は難治性の多発性骨髄腫

○多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

5.1 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして1日1回4mgを空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。



〈多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法〉

通常、成人には1日1回、本剤を空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量は、4サイクルまではイキサゾミブとして3mg、5サイクル以降はイキサゾミブとして4mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 食後に本剤を投与した場合、本剤の $C_{max}$ 及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]

7.2 新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考に投与の可否を判断すること。

## サイクル開始基準

|       |                           |
|-------|---------------------------|
| 好中球数  | 1,000/mm <sup>3</sup> 以上  |
| 血小板数  | 75,000/mm <sup>3</sup> 以上 |
| 非血液毒性 | ベースライン又はGrade1以下に回復       |

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

- 7.3 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.4 レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 7.5 レナリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 7.6 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。[8.、11.1.1.、11.1.4 参照]

## 本剤の減量ステップ

|              |       |
|--------------|-------|
| 開始用量         | 4mg   |
| ステップ1（1段階減量） | 3mg   |
| ステップ2（2段階減量） | 2.3mg |
| ステップ3        | 投与中止  |

## 休薬・減量・中止基準

| 副作用      | 程度                                 | 処置                                                                                                                                                     |
|----------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血小板減少症   | 血小板数<br>30,000/mm <sup>3</sup> 未満  | 30,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。再び30,000/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合は、30,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。 |
| 好中球減少症   | 好中球数<br>500/mm <sup>3</sup> 未満     | 500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。再び500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合は、500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。          |
| 皮膚障害     | Grade2                             | 対症療法を行い、投与を継続できる。忍容できない場合は、下記「Grade3」参照。                                                                                                               |
|          | Grade3                             | Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。                                                                                                              |
|          | Grade4                             | 投与を中止する。                                                                                                                                               |
| 末梢神経障害   | 疼痛を伴う<br>Grade1又は疼痛を伴わない<br>Grade2 | ベースライン又は疼痛を伴わないGrade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。                                                                                                 |
|          | 疼痛を伴う<br>Grade2又は<br>Grade3        | ベースライン又はGrade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。                                                                                                      |
|          | Grade4                             | 投与を中止する。                                                                                                                                               |
| 上記以外の副作用 | Grade3の非血液毒性                       | ベースライン又はGrade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。                                                                                                      |
|          | Grade4の非血液毒性                       | 投与を中止する。                                                                                                                                               |

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

〈多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法〉

- 7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 7.8 本剤を24ヵ月を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.9 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。[8.、11.1.1.、11.1.4 参照]

## 本剤の減量ステップ

|                     | 1～4 サイク<br>ル | 5 サイクル以降 |
|---------------------|--------------|----------|
| 通常用量                | 3mg          | 4mg      |
| ステップ 1 (1 段階減<br>量) | 2.3mg        | 3mg      |
| ステップ 2 (2 段階減<br>量) | 投与中止         | 2.3mg    |
| ステップ 3              | 二            | 投与中止     |

## 休薬・減量・中止基準

| 副作用          | 程度                                              | 処置                                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 血小板減少症       | 血 小 板 数<br>50,000/mm <sup>3</sup> 未満            | 75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復する<br>まで、休薬する。回復後、1<br>段階減量して投与を再開で<br>きる。   |
| 好中球減少症       | 好 中 球 数<br>750/mm <sup>3</sup> 未満               | 1,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するま<br>で、休薬する。回復後、1 段<br>階減量して投与を再開でき<br>る。   |
| 皮膚障害         | Grade2                                          | 対症療法を行い、投与を継<br>続できる。忍容できない場<br>合は、1 段階減量して投与す<br>る。                     |
|              | Grade3                                          | Grade1 以下に回復するま<br>で、休薬する。回復後、1 段<br>階減量して投与を再開でき<br>る。                  |
|              | Grade4                                          | 投与を中止する。                                                                 |
| 末梢神経<br>障害   | 疼 痛 を 伴 う<br>Grade1 又は疼痛<br>を 伴 わ な い<br>Grade2 | ベースライン又は疼痛を伴<br>わない Grade1 以下に回復<br>するまで、休薬する。回復後、<br>同一用量で投与を再開でき<br>る。 |
|              | 疼 痛 を 伴 う<br>Grade2 又は<br>Grade3                | ベースライン又は Grade1 以<br>下に回復するまで、休薬す<br>る。回復後、1 段階減量して<br>投与を再開できる。         |
|              | Grade4                                          | 投与を中止する。                                                                 |
| 上記以外<br>の副作用 | Grade3 の非血液<br>毒性                               | ベースライン又は Grade1 以<br>下に回復するまで、休薬す<br>る。回復後、1 段階減量して<br>投与を再開できる。         |
|              | Grade4 の非血液<br>毒性                               | 投与を中止する。又は治療<br>上の有益性を考慮し、1 段階<br>減量して投与を再開でき<br>る。                      |

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

## 8. 重要な基本的注意

血小板減少症があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.6、7.9、11.1.1 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.2 腎機能障害患者

## 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。

[16.6.1 参照]

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者（総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。

[16.6.2 参照]

## 9.4 生殖能を有する者

## 9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

## 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットにおいて AUC 比較で臨床曝露量を下まわる用量で精巣毒性が認められた。

## 9.5 妊婦

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。ウサギにおいて、AUC 比較で臨床曝露量の 1.8 倍に相当する用量で催奇形性（胎児の尾椎異常及び短尾）が認められた。[2.2、9.4.1 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。ヒト乳汁中への移行は不明である。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

## 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                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| CYP3A 誘導剤<br>リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等<br>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等<br>[16.7.1 参照] | 本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。 | リファンピシンの薬物代謝酵素（CYP3A 等）に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。 |

## 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 血小板減少症（19.5%）

[7.6、7.9、8. 参照]

## 11.1.2 重度の下痢（3.3%）

## 11.1.3 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

## 11.1.4 末梢神経障害

末梢性感覚ニューロパチー（10.7%）、末梢性ニューロパチー（7.4%）、多発ニューロパチー（3.2%）、末梢性感覚運動ニューロパチー（1%未満）等があらわれることがある。

[7.6、7.9 参照]

## 11.1.5 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、血圧上昇、頭痛、意識変容、視覚障害等）があらわれることがある。

## 11.1.6 感染症（27.2%）

帯状疱疹（5.4%）、肺炎（4.2%）等があらわれることがある。

## 11.2 その他の副作用

|         | 10%以上  | 5～10%未満 | 5%未満                  |
|---------|--------|---------|-----------------------|
| 血液／リンパ系 | 好中球減少症 | 貧血      | 白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症 |

|     |                                   |      |                                                                    |
|-----|-----------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------|
| 神経系 |                                   |      | 浮動性めまい、錯感覚、味覚異常、頭痛、振戦、感覚鈍麻、傾眠、注意力障害、嗜眠、味覚減退、神経痛                    |
| 眼   |                                   |      | 白内障、霧視、眼乾燥、結膜炎、眼刺激                                                 |
| 血管  |                                   |      | 高血圧、深部静脈血栓症、潮紅、低血圧                                                 |
| 呼吸器 |                                   |      | 咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、肺塞栓症、鼻出血、口腔咽頭痛                                       |
| 消化器 | 下痢（26.0%）、<br>悪心（25.6%）、<br>嘔吐、便秘 |      | 上腹部痛、腹痛、消化不良、口内炎、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、胃炎、腹部不快感、放屁、口腔内潰瘍形成            |
| 肝臓  |                                   |      | ALT 増加、ALP 増加、<br>γ-GTP 増加                                         |
| 皮膚  | 発疹                                | そう痒症 | 紅斑、薬疹、そう痒性皮膚疹、多汗症、紅斑性皮膚疹、剥脱性皮膚炎、全身性そう痒症、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）、脱毛症 |

|     |    |                           |                                                                                                                                                            |
|-----|----|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| その他 | 疲労 | 不眠症、筋痙縮、無力症、末梢性浮腫、発熱、食欲減退 | 関節痛、筋力低下、倦怠感、筋肉痛、体重増加、高血糖、体重減少、四肢痛、激越、気分変化、低カリウム血症、末梢腫脹、顔面浮腫、背部痛、易刺激性、インフルエンザ様疾患、挫傷、錯乱状態、クッシング様症状、うつ病、不安、血中クレアチニン増加、低カルシウム血症、気分動揺、動悸、腎不全、耳鳴、回転性めまい、疼痛、関節腫脹 |
|-----|----|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

本剤は血液透析により除去されない。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

調剤時に脱カプセルをしないこと。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 吸湿を防ぐためPTP包装のまま保存し、服用時にPTPシートから取り出すように指導すること。

14.2.2 カプセルはつぶしたり、噛んだり、開けたりせず、そのまま水とともに服用するように指導すること。

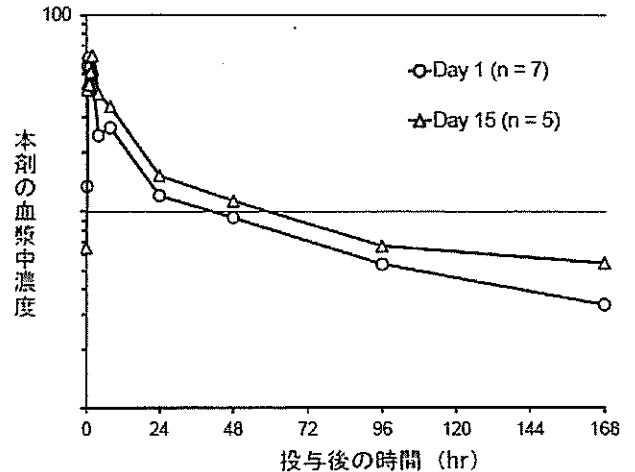
### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単独投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にイキサゾミブとして1日1回4mgを週1回、3週間経口投与时<sup>1)</sup>の本剤の血漿中濃度を測定した。1日目及び15日目共に、本剤の血漿中濃度は投与後約2時間までに最高値に達し、その後多相性の指数関数的な消失プロファイルを示した。投与15日目に

における本剤の終末相半減期は約6日であり、また、平均蓄積比は約2であった<sup>1)</sup>。



本剤の血漿中濃度推移（平均値）

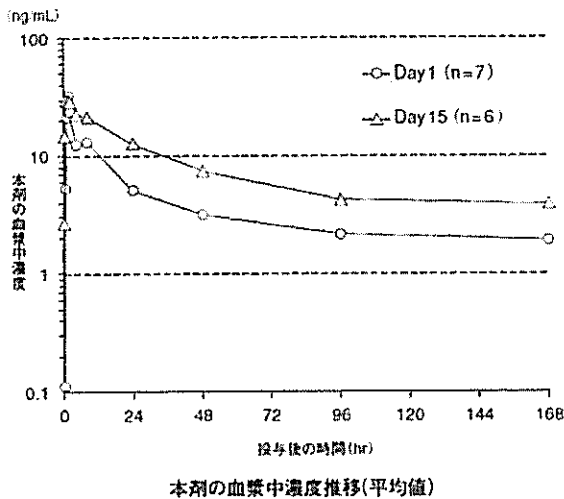
#### 本剤の薬物動態パラメータ

| パラメータ                           | 1日目              | 15日目             |
|---------------------------------|------------------|------------------|
| N                               | 7                | 5                |
| Tmax (hr) <sup>注)</sup>         | 1.08 (0.48-7.17) | 1.83 (0.25-3.25) |
| Cmax (ng/mL)                    | 65.3 (61)        | 68.8 (68)        |
| AUC <sub>0-168</sub> (ng·hr/mL) | 1071 (79)        | 1588 (60)        |

幾何平均 (%変動係数)、注)：中央値(最小値, 最大値)、AUC<sub>0-168</sub>：投与後168時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：Cmax到達時間

#### 16.1.2 併用投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にレナリドミド及びデキサメタゾン併用下、イキサゾミブとして1日1回4mgを週1回、3週間経口投与时の本剤の血漿中濃度を測定した。1日目及び15日目共に、本剤の血漿中濃度は投与後約2時間までに最高値に達し、その後多相性の指数関数的な消失プロファイルを示した。投与15日目ににおける本剤の終末相半減期は5.2日であり、また、平均蓄積比は1.78であった<sup>1)</sup>。



本剤の薬物動態パラメータ

| パラメータ                           | 1日目              | 15日目             |
|---------------------------------|------------------|------------------|
| N                               | 7                | 6                |
| T <sub>max</sub> (hr) 注)        | 1.45 (1.00-7.17) | 1.38 (0.47-7.08) |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)        | 32.9 (52)        | 34.5 (95)        |
| AUC <sub>0-168</sub> (ng・hr/mL) | 564 (41)         | 1086 (54)        |

幾何平均 (%変動係数)、注)：中央値 (最小値, 最大値)、AUC<sub>0-168</sub>：投与後 168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、T<sub>max</sub>：C<sub>max</sub>到達時間

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

本剤 4mg<sup>注1)</sup> を進行がん患者 15 例に高脂肪食摂取後に投与した時の C<sub>max</sub> 及び AUC は、空腹時投与時と比較してそれぞれ 69%、28%減少した<sup>2)</sup> (外国人データ)。[7.1 参照]

## 16.3 分布

本剤は高い血漿蛋白結合率 (99%) を示した。また、本剤は赤血球に多く分布し、AUC に基づく血液-血漿分配比は約 10 であった<sup>3)</sup> (外国人データ)。

## 16.4 代謝

16.4.1 本剤の放射性標識体を経口投与した時、血漿中に認められた放射能の 70% を未変化体が占めていた<sup>4)</sup> (外国人データ)。

16.4.2 臨床用量における血漿中濃度付近のイキサゾミブの代謝には主に CYP 以外の蛋白が関与し、特定の CYP 分子種が関与しないことが示唆された。臨床用量における血漿中濃度よ

り高いイキサゾミブ濃度 (10 μmol/L) では、各 CYP 分子種の寄与率は CYP3A4 が 42.3%、1A2 が 26.1%、2B6 が 16.0%、2C8 が 6.0%、2D6 が 4.8%、2C19 が 4.8%、2C9 が 1%未満であった (in vitro)<sup>5)</sup>。

## 16.5 排泄

本剤の放射性標識体を進行がん患者 5 例に単回経口投与した時、投与後 34 日までに投与した放射能の 62% が尿中に、22% が糞中に排泄された。また、投与後 7 日までに尿中に回収された未変化体は投与量の 3.2% であった<sup>4)</sup> (外国人データ)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

本剤 3mg<sup>注1)</sup> を重度腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満) を有する患者 14 例又は血液透析を要する末期腎不全を有する患者 6 例に投与時の非結合型の AUC は、本剤 3mg を腎機能正常患者 (クレアチニンクリアランスが 90mL/min 以上) 18 例に投与した時と比較して 38%高かった。また、本剤は血液透析により除去されないことが示唆された<sup>7)</sup> (外国人データ)。[9.2.1 参照]

### 16.6.2 肝機能障害患者

本剤 2.3mg<sup>注1)</sup> を中等度肝機能障害 (総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下) を有する患者 13 例及び本剤 1.5mg<sup>注1)</sup> を重度肝機能障害 (総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍超) を有する患者 18 例に投与時の用量補正した非結合型の AUC は、本剤 4mg を肝機能正常患者 12 例に投与した時と比較してそれぞれ 32%及び 23%高かった<sup>6)</sup> (外国人データ)。[9.3.1 参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 リファンピシン

リファンピシン 600mg を進行がん患者 16 例に 1 日 1 回反復投与時に、本剤 4mg<sup>注1)</sup> を併用投与した時、本剤の C<sub>max</sub> が 54%、AUC が 74%減少した<sup>2)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.2 その他の薬剤

クラリスロマイシン 500mg を進行がん患者 15 例に 1 日 2 回反復投与時に、本剤 2.5mg<sup>注1)</sup> を併用投与した時、本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC に対する明確な影響は認められなかった (本剤の C<sub>max</sub> が 4%減少、AUC が 11%増加した。) <sup>2)</sup> (外国人データ)。

注 1) 本剤の承認用法・用量はレナリドミド及びデキサメタゾンと

の併用の場合は1日1回4mgを週1回、3週間経口投与の後、13日間休薬、単独投与の場合は最初の4サイクルは1日1回3mg、5サイクル以降は1日1回4mgを週1回、3週間経口投与の後、13日間休薬である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

1～3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、レナリドミド<sup>注1)</sup>及びデキサメタゾン<sup>注2)</sup>の併用下で、プラセボを対照としてイキサゾミブとして4mg<sup>注3)</sup>を経口投与した。なお、レナリドミド又はプロテアソーム阻害剤に難治性の患者は対象から除外した。

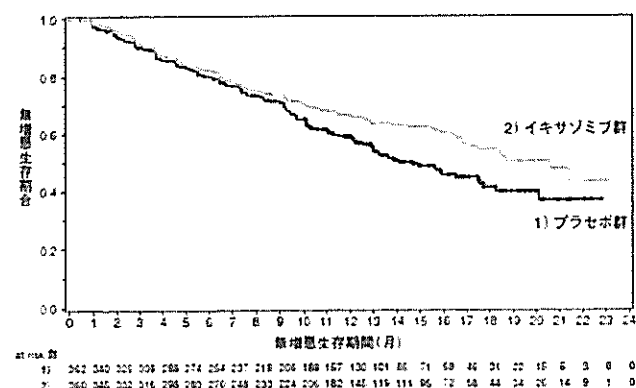
合計722例（日本人41例を含む）が無作為割付され、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）は盲検化された独立評価委員会（IRC）により中央検査結果に基づき評価され、イキサゾミブ投与群において有意な延長が認められた

（2014年10月30日データカットオフ）。

注1) レナリドミドの用法・用量：28日間を1サイクルとし、1日1回25mgを1～21日目に連日経口投与した後、7日間（22～28日目）休薬した。

注2) デキサメタゾンの用法・用量：28日間を1サイクルとし、1日1回40mgを1、8、15、22日目に経口投与した。

注3) イキサゾミブの用法・用量：28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを1、8、15日目に経口投与した。



IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(ITT)  
(2014年10月30日データカットオフ)

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験における有効性解析の要約

|                                | イキサゾミブ群<br>(n=360)                 | プラセボ群<br>(n=362)      |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| PFS イベント数                      | 129                                | 157                   |
| 無増悪生存期間の中央値 (月)<br>(95%信頼区間)   | 20.6<br>(17.02～NE <sup>注6)</sup> ) | 14.7<br>(12.91～17.58) |
| p 値 <sup>注4)</sup> (有意水準)      | 0.012 (0.02268)                    |                       |
| ハザード比 (95%信頼区間) <sup>注5)</sup> | 0.742 (0.587～0.939)                |                       |

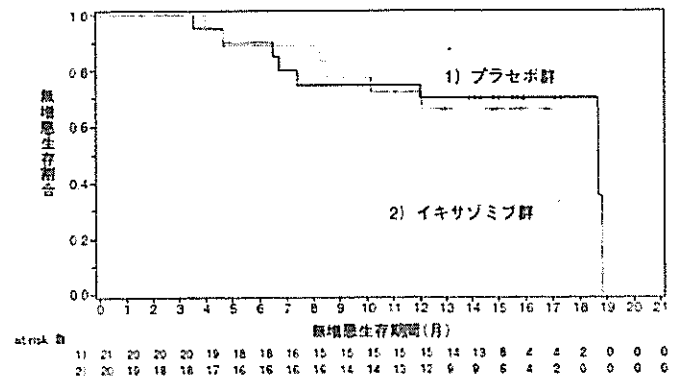
注4) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定

注5) 無作為化の層別因子による層別 Cox 比例ハザードモデル

注6) NE: Not Estimable (推定不能)

また、副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析（2015年7月12日データカットオフ）の時点でOSイベント数はイキサゾミブ投与群で81件、プラセボ投与群で90件であり、OSは両群とも中央値に到達していない（ハザード比：0.868、95%信頼区間：0.642～1.175、p=0.359）（2015年7月12日データカットオフ）。

日本人部分集団41例（イキサゾミブ投与群20例、プラセボ投与群21例）における2015年7月12日データカットオフ時点のPFSイベント数はイキサゾミブ投与群で7件、プラセボ投与群で8件であり、PFSの中央値（95%信頼区間）は、イキサゾミブ投与群で17.0ヵ月（10.18～推定不能）、プラセボ投与群で18.7ヵ月（7.43～18.83）であった（ハザード比：1.323、95%信頼区間：0.443～3.954）（2015年7月12日データカットオフ<sup>8)</sup>）。



IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(日本人部分集団)  
(2015年7月12日データカットオフ)

副作用発現頻度は、イキサゾミブ投与群で93% [335/361例（日本人20例含む）]であった。主な副作用（20%以上）は、下痢 [30% (110例)]、好中球減少症 [26% (93例)]、

血小板減少症〔21%（77例）〕、疲労〔21%（75例）〕、便秘〔20%（71例）〕であった（2015年7月12日データカットオフ）。

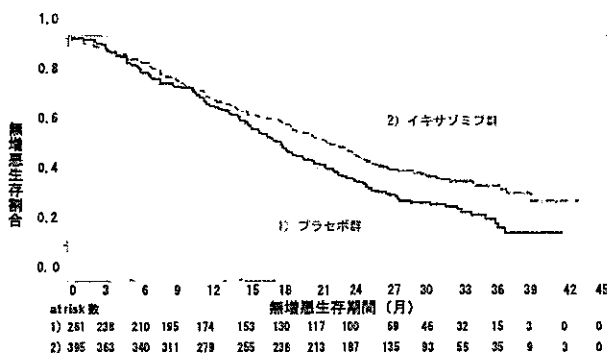
#### 〈多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法〉

##### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

自家造血幹細胞移植（ASCT）後の初発の多発性骨髄腫患者を対象に<sup>注7）</sup>、プラセボを対照としてイキサゾミブを経口投与した<sup>注8）</sup>。なお、多発性骨髄腫が一次療法施行後に再発した患者、又は一次療法に無反応であった患者（ASCT施行後に奏効が得られなかった患者を含む）は対象から除外した。合計656例（日本人22例を含む）が3：2の割合でイキサゾミブ又はプラセボに無作為割付され、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）は盲検化された独立評価委員会（IRC）により中央検査結果に基づき評価され、イキサゾミブ投与群において有意な延長が認められた（2018年4月16日データカットオフ<sup>9）</sup>）。

注7）初回治療として緩解導入療法に続いて大量メルフalan療法及びASCTが実施され、部分奏効以上の奏効が得られた患者を対象とした。

注8）イキサゾミブの用法・用量：28日間を1サイクルとし、最初の4サイクルは、イキサゾミブ3mgを週1回（28日サイクルの1、8及び15日目）経口投与し、最初の4サイクル中に忍容性が認められれば、サイクル5の1日目に4mgへと増量した。なお、イキサゾミブ又はプラセボは、最長で約24ヵ月間、又は病勢進行若しくは忍容不能な毒性が確認されるまで（いずれか早い方まで）投与した。



IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線（IIT）  
（2018年4月16日データカットオフ）

#### 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験における有効性解析の要約

|  | イキサゾミブ群 | プラセボ群 |
|--|---------|-------|
|--|---------|-------|

|                                 | (n=395)               | (n=261)               |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| PFS イベント数                       | 198 (50%)             | 156 (60%)             |
| 無増悪生存期間の中央値 (月)<br>(95%信頼区間)    | 26.5<br>(23.69~33.81) | 21.3<br>(17.97~24.67) |
| p 値 <sup>注9)</sup> (有意水準)       | 0.002 (0.05)          |                       |
| ハザード比 (95%信頼区間) <sup>注10)</sup> | 0.720 (0.582~0.890)   |                       |

注9）無作為化の層別因子による層別ログランク検定

注10）無作為化の層別因子による層別 Cox 比例ハザードモデル

副作用発現頻度は、イキサゾミブ投与群で78%〔307/394例（日本人13例含む）〕であった。主な副作用（10%以上）は、悪心〔31%（124例）〕、下痢〔22%（86例）〕、嘔吐〔22%（86例）〕及び疲労〔11%（45例）〕であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

イキサゾミブは20Sプロテアソームのβ5サブユニットに結合し、キモトリプシン様活性を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍増殖を抑制すると考えられている<sup>10, 11)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 ヒト多発性骨髄腫（MM）由来細胞株（MM 1S、NCI-H929、RPMI-8226 等）及びMM 患者由来のMM 細胞に対し増殖抑制作用を示した（*in vitro*）<sup>10, 11)</sup>。

18.2.2 MM 1S 細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）<sup>10)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イキサゾミブクエン酸エステル（Ixazomib Citrate）〔JAN〕

化学名：2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-Dichlorobenzoyl)amino]acetyl}amino)-3-methylbutyl]

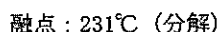
-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>

分子量：517.12

性状：イキサゾミブクエン酸エステルは白色～ほとんど白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリル又は酢酸エチルに極めて溶けにくい。

化学構造式：



### 〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

患者さん用パッケージ付き PTP 1 カプセル×1

(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.1) (社内資料)

(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.7) (社内資料)

(2017年3月30日承認, CTD 2.7.2) (社内資料)

(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.9) (社内資料)

續 (2017 年 3 月 30 日承認, CTD 2.6.4.5) (社内資料)

(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.10) (社内資料)

(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.8) (社内資料)

(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.5) (社内資料)

9) イキサゾミブクエン酸エステルの第 III 相試験成績②(申請時, CTD 2.7.6.1) (社内資料)

10) イキサゾミブクエン酸エステル<sup>1)</sup>の非臨床薬理試験成績

(2017年3月30日承認, CTD 2.6.2) (社内資料)

11) Chauhan D. et al. : Clin. Cancer Res. 2011;17 (16) : 5311-5321.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

## 26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪府中央区道修町四丁目1番1号



## 造血幹細胞移植前治療薬

## 注射用ブスルファン

劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**ブスルフェクス<sup>®</sup>点滴静注用 60mg**  
**Busulfex<sup>®</sup> injection 60mg**

## 1. 警告

- 1.1 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、適切と判断される患者にのみ実施すること。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 本剤を小児に投与する場合には、小児のがん化学療法に十分な知識と経験をもつ医師のもとで実施すること。
- 1.3 本剤の使用にあたっては、慎重に患者を選択すること。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある。〕[11.1.2 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

| 販売名                  | 有効成分                     | 添加剤                                                  |
|----------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|
| ブスルフェクス<br>点滴静注用60mg | 1バイアル10mL中<br>ブスルファン60mg | ポリエチレングリコール400<br>6.67mL<br>N,N-ジメチルアセトアミド<br>3.33mL |

## 3.2 製剤の性状

本剤は、無色澄明の液である。

## 4. 効能又は効果

- 同種造血幹細胞移植の前治療
- ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療

## 6. 用法及び用量

〈同種造血幹細胞移植の前治療、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人にはA法又はB法、小児にはC法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人にはA法又はB法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

|    |                                                                                                                   |              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 成人 | A法：ブスルファンとして1回0.8mg/kgを2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。<br>B法：ブスルファンとして1回3.2mg/kgを3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回、4日間投与する。 |              |
| 小児 | C法：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。                                                         |              |
|    | 実体重                                                                                                               | 本剤投与量(mg/kg) |
|    | 9kg未満                                                                                                             | 1.0          |
|    | 9kg以上16kg未満                                                                                                       | 1.2          |
|    | 16kg以上23kg以下                                                                                                      | 1.1          |
|    | 23kg超34kg以下                                                                                                       | 0.95         |
|    | 34kg超                                                                                                             | 0.8          |

## 7. 用法及び用量に関連する注意

## 〈効能共通〉

7.1 肥満患者(BMIが25以上)では投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。

〈同種造血幹細胞移植の前治療、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉

7.2 シクロホスファミド、メルファラン又はフルダラビンとの併用以外での有効性及び安全性は確立されていない。[17.1.1-17.1.3 参照]

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎等)を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。

- ・本剤の投与中は心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、投与後は定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)及び尿量のモニター等を行うこと。
- ・本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
- ・本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

8.2 本剤の投与により痙攣を起こす可能性があるため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮するなどの適切な措置を講ずること。[11.1.4 参照]

8.3 静脈閉塞性肝疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、静脈閉塞性肝疾患の症状としてあらわれる体重増加、肝腫大又は肝の圧痛、腹水、黄疸等に注意すること。[9.3、11.1.1 参照]

8.4 本剤をB法で使用する際には、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：ブスルファン(新用法・用量の追加)」<sup>1)</sup>)等を熟読すること。

8.5 本剤を悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療に使用する際には、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：ブスルファン(悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療)」<sup>2)</sup>)等を熟読すること。

## 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 心機能障害のある患者

心機能障害が増悪するおそれがある。

#### 9.1.2 肺障害のある患者

肺障害が増悪するおそれがある。

#### 9.1.3 感染症を合併している患者

感染症が増悪し致命的となることがある。[11.1.2 参照]

### 9.2 腎機能障害患者

腎機能障害が増悪するおそれがある。

### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.3、11.1.1 参照]

### 9.4 生殖能を有する者

#### 9.4.1 妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

#### 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.1 参照]

#### 9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

### 9.5 妊婦

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。動物実験(マウス、ラット、ウサギ)で胎児あるいは出生児において筋骨格系の異常、性腺の発育障害、体重・体長の減少及び生殖機能への影響が認められたとの報告がある<sup>3)</sup>。[2.3、9.4.1 参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行については不明である。また、非臨床試験等のデータはなく、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。[15.2.1 参照]

### 9.7 小児等

本剤を前治療薬として用いた造血幹細胞移植を小児に施行するにあたっては、歯牙形成不全を含む成長障害等<sup>4,5)</sup>の可能性を十分に考慮した上で行うこと。小児55例(年齢0～18歳未満)を対象とした海外臨床試験において、小児に特徴的な副作用と考えられる症状等は認められなかった。[17.1.3 参照]

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 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   |
|------------------------|-------------------------------|-----------|
| イトラコナゾール <sup>6)</sup> | 本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。 | 機序は不明である。 |
| メトロニダゾール <sup>7)</sup> | 本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。 | 機序は不明である。 |

## 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 静脈閉塞性肝疾患(7.5%)

[8.3、9.3 参照]

#### 11.1.2 感染症(22.5%)、出血(頻度不明)等

本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果感染症及び出血等を引き起こし、致命的となることがあるので、本剤の投与後は患者の状態を十分に把握して適切な処置を行うこと。[2.1、9.1.3 参照]

#### 11.1.3 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

#### 11.1.4 痙攣(頻度不明)

ブスルファンは髄液移行性が高く、あらかじめ抗痙攣薬が投与されていない場合は10%以上の患者で痙攣が起これとの報告がある<sup>8)</sup>。国内及び海外臨床試験(成人)ではあらかじめフェニトインが投与され、132例中1例に痙攣が発現した。海外臨床試験(小児)ではあらかじめベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬が投与され、55例中2例に痙攣が発現した。[8.2 参照]

#### 11.1.5 肺出血・咯血(2.1%)、急性呼吸窮迫症候群(1.6%)、間質性肺炎(1.1%)、呼吸不全(1.1%)

#### 11.1.6 心筋症(頻度不明)

#### 11.1.7 胃腸障害

口内炎・舌炎(84.0%)、嘔吐(71.1%)、悪心(68.4%)、食欲不振(56.1%)、下痢・軟便(54.5%)が高頻度にあられる。

### 11.2 その他の副作用

|     | 20%以上                      | 5～20%未満           | 5%未満                                                                                         | 頻度不明 |
|-----|----------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 肝臓  | ALT上昇(32.1%)、ビリルビン上昇、AST上昇 | γ-GTP上昇、ALP上昇、肝腫大 | LDH上昇、肝機能異常、黄疸、肝臓痛、門脈圧亢進症、門脈狭窄                                                               |      |
| 血液  |                            | 発熱性好中球減少症         | APTT延長、脾腫、FDP上昇、プロトロンビン時間延長、アンチトロンビンⅢ低下、凝血異常、血栓性微小血管症、血中フィブリノゲン上昇、血中フィブリノゲン低下、白血球増多、有熱性骨髄無形成 |      |
| 免疫  |                            | 移植片対宿主病           | 免疫グロブリン低下、生着症候群、骨髄移植拒絶反応                                                                     |      |
| 呼吸器 |                            | 咽喉頭疼痛、鼻出血         | 咽頭紅斑、咳嗽、呼吸困難、ラ音、鼻閉、胸水、鼻漏、咽喉頭不快感、呼吸音減弱、咽喉乾燥、上気道炎、鼻乾燥、頻呼吸、副鼻腔うっ血、副鼻腔不快感、無気肺、嚔声、嚥下性肺炎           |      |
| 循環器 |                            |                   | 頻脈、血圧上昇、血圧低下、起立性低血圧、心拡大、徐脈                                                                   |      |

|            | 20%以上                               | 5～20%未満                                                 | 5%未満                                                                                                                                                                                                                                           | 頻度不明                                                                   |
|------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 消化器        | 腹痛                                  | 消化不良、<br>肛門周囲の<br>異常、腹水                                 | 腹部膨満、吐血、<br>しゃっくり、舌苔、<br>腹部不快感、便秘、<br>痔核、食道炎、直<br>腸炎、嚥下障害、<br>口腔内痛、口腔粘<br>膜出血、唾液過多、<br>胃炎、鼓腸、直腸<br>出血、マロリー・<br>ワイス症候群、メ<br>レナ、胃酸過多、<br>胃前庭部毛細血管<br>拡張症、胃腸出血、<br>口内乾燥、口内水<br>疱、歯肉出血、出<br>血性胃炎、食道痛、<br>食道不快感、蛋白<br>漏出性胃腸症、腸<br>炎、腸椎音異常、<br>裂肛、肺炎 |                                                                        |
| 精神・<br>神経系 |                                     | 頭痛、情動<br>不安、めま<br>い                                     | 不眠症、錯乱状態、<br>振戦、しびれ感、<br>悪夢、肝性脳症、<br>激越、失見当識、<br>脳出血、譫妄                                                                                                                                                                                        |                                                                        |
| 腎臓・<br>泌尿器 |                                     | 血清クレア<br>チニン上昇、<br>乏尿                                   | 血尿、出血性膀胱<br>炎、排尿困難、<br>BUN上昇、腎機能<br>障害、蛋白尿、膀<br>胱炎、BUN低下、<br>前立腺炎、多尿、<br>尿意切迫、尿閉、<br>膀胱痛                                                                                                                                                       |                                                                        |
| 皮膚         |                                     | 脱毛、発疹、<br>紅斑、皮下<br>出血                                   | 色素沈着、そう痒<br>症、皮膚落屑、皮<br>膚障害、皮脂欠乏<br>症、皮膚乾燥                                                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| 代謝         | 血清マグ<br>ネシウム<br>低下、血<br>清カリウ<br>ム低下 | 血糖上昇、<br>血清カルシ<br>ウム低下、<br>血清アルブ<br>ミン低下、<br>血清リン低<br>下 | 血清総蛋白低下、<br>体液貯留、血清ナ<br>トリウム低下、血<br>清リン上昇、血清<br>カリウム上昇、ト<br>リグリセリド上昇、<br>血清クロール上昇、<br>血清クロール低下、<br>血清ナトリウム上<br>昇、脱水、電解質<br>失調、尿酸上昇                                                                                                             |                                                                        |
| 筋骨格        |                                     |                                                         | 関節痛、筋痛、背<br>部痛、筋痙攣、四<br>肢痛、頸部痛、顎<br>痛、顔面痛、骨痛、<br>股部痛                                                                                                                                                                                           |                                                                        |
| 感覚器        |                                     | 味覚異常                                                    | 口内異常感、耳痛、<br>耳鳴                                                                                                                                                                                                                                |                                                                        |
| 眼          |                                     |                                                         | 霧視、角膜炎、眼<br>そう痒、眼球乾燥、<br>眼充血、眼瞼炎、<br>強膜浮腫、結膜炎、<br>結膜出血、羞明                                                                                                                                                                                      |                                                                        |
| その他        | 発熱<br>(38.5%)、<br>倦怠感               | 浮腫、脱力、<br>体重増加                                          | 体重減少、ほて<br>り・潮紅、悪寒、<br>CRP上昇、不正子<br>宮出血、灼熱感、<br>腔出血、圧迫感、<br>胸痛、胸部不快感、<br>粘膜過形成、白血<br>球AI-P上昇、冷<br>感、疼痛                                                                                                                                         | 無月経、早<br>発閉経、卵<br>巣機能不全、卵巣障<br>害、性腺機<br>能低下、乏<br>精子症、無<br>精子症、精<br>巢萎縮 |

注)同種・自家移植を対象とした国内第Ⅱ相試験 (KRN246/01-A01)、自家移植を対象とした海外第Ⅱ相試験(OMC-BUS-3)、同種移植を対象とした海

外第Ⅱ相試験(OMC-BUS-4)及び小児における同種・自家移植を対象とした海外第Ⅱ相試験 (F60002IN101G0)の集計。

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

ブスルファンは透析により除去可能であるとの報告があることから、過量投与の場合透析を考慮すること<sup>2)</sup>。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、十分に注意すること。皮膚、粘膜、眼等に本溶液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗うこと。

14.1.2 本剤は10倍量の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用すること。

14.1.3 本剤は希釈後、安定性が低下するので、室温(約25℃)で用時調製し、調製から8時間以内に投与を終了すること。

14.1.4 調製後に混濁又は結晶が認められる場合は使用しないこと。

14.1.5 ポリカーボネート製の容器・シリンジ等及びポリエーテルスルホン製のシリンジフィルターは使用しないこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。

14.2.2 インラインフィルターを用いて、又は点滴用セットにフィルターを装着して本剤を投与する場合は、ポリエーテルスルホン製、ポリスルホン製又はポリエステル製のフィルターを使用すること。

14.2.3 ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

14.2.4 直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすことがあるので、必ず中心静脈からの点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。中心静脈カテーテルを留置して投与すること。

14.2.5 本剤の投与においては希釈調製された全量が1回2時間(A法及びC法)又は1回3時間(B法)で投与されるよう、持続注入ポンプを用いて点滴静脈注射すること。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 添加剤であるN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)は、海外臨床試験において、肝トランスアミナーゼの上昇を伴う肝毒性及び幻覚等の神経毒性が報告されている<sup>10)</sup>。

15.1.2 ブスルファンを投与した患者に二次発がんが認められたとの報告がある<sup>11)</sup>。

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ブスルファンは、遺伝毒性が報告されている<sup>2)</sup>。[9.4.2、9.6 参照]

15.2.2 動物実験(ラット)でのDMA 2g/kgの単回腹腔内投与、1g/kgの経皮投与において胎児への催奇形性が認められたとの報告がある<sup>12)</sup>。

15.2.3 ブスルファン投与により、動物実験において雄ラットの不妊の誘発、精子形成阻害、また、マウスの卵母細胞の減少が認められたとの報告がある<sup>2)</sup>。

15.2.4 ブスルファン投与により、動物実験(マウス、ラット)においてがん原性が示唆されたとの報告がある<sup>13)</sup>。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回及び反復投与

##### (1) 成人

悪性腫瘍患者に、1回0.8mg/kgの用量で6時間毎に1日4回、4日間静脈内投与した時、血漿中未変化体濃度は、投与時間の経過とともに上昇し、投与終了直前でC<sub>max</sub>が観察され、投与終了後速やかに減少した(図16-1)。

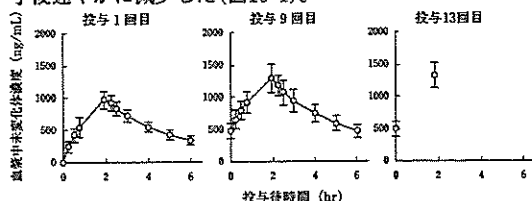


図16-1 血漿中ブスルファン濃度の推移(平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータは表16-1のとおりであり、反復投与による薬物動態の変動はみられなかった。他の報告においても、同様の薬物動態パラメータの値が示されている<sup>13,14)</sup>。

表16-1 ブスルファンの薬物動態パラメータ

| 投与回数 | 例数               | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sup>a)</sup><br>(μmol・min/L) | CL/ABW <sup>b)</sup><br>(mL/min/kg) | V <sub>z</sub> /ABW<br>(L/kg) |
|------|------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 1回目  | 29               | 994±123                     | 2.66±0.40                | 1171±220                          | 2.66±0.44                           | 0.60±0.05                     |
| 9回目  | 28 <sup>c)</sup> | 1311±192                    | 2.86±0.38                | 1242±206                          | 2.46±0.37                           | 0.60±0.07                     |

(平均値±標準偏差)

a) 投与1回目はAUC<sub>0-∞</sub>を、投与9回目はAUC<sub>0-24</sub>をそれぞれ示す。

b) ABWは実体重を示す。

c) 投与9回目のC<sub>max</sub>については29例である。

##### (2) 小児

悪性腫瘍又は非悪性腫瘍患者に、1回0.8~1.2mg/kgの用量で6時間毎に1日4回、4日間静脈内投与した時、血漿中未変化体濃度を用いて算出した薬物動態パラメータは表16-2のとおりである。反復投与による薬物動態の変動はみられなかった<sup>15)</sup>(外国人データ)。

表16-2 ブスルファンの薬物動態パラメータ

| 体重               | 投与量<br>(mg/kg) | 例数 | 投与回数 | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC<br>(μmol・min/L) | CL/ABW <sup>a)</sup><br>(mL/min/kg) | V <sub>z</sub> /ABW <sup>b)</sup><br>(L/kg) |
|------------------|----------------|----|------|--------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| 体重<9kg           | 1.0            | 8  | 1回目  | 2.08±0.242               | 1132±263            | 3.74±0.734                          | 0.68±0.182                                  |
|                  |                |    | 9回目  | 2.36±0.357               | 1270±253            | 3.30±0.559                          | 0.68±0.182                                  |
|                  |                |    | 13回目 | 2.35±0.263               | 1292±375            | 3.33±0.742                          | 0.68±0.182                                  |
| 9kg≤<br>体重<16kg  | 1.2            | 14 | 1回目  | 1.98±0.284               | 1152±176            | 4.31±0.693                          | 0.73±0.079                                  |
|                  |                |    | 9回目  | 2.18±0.300               | 1269±204            | 3.92±0.658                          | 0.73±0.079                                  |
|                  |                |    | 13回目 | 2.19±0.409               | 1277±248            | 3.93±0.744                          | 0.73±0.079                                  |
| 16kg≤<br>体重≤23kg | 1.1            | 14 | 1回目  | 2.27±0.277               | 1171±177            | 3.89±0.524                          | 0.76±0.066                                  |
|                  |                |    | 9回目  | 2.46±0.385               | 1273±234            | 3.61±0.597                          | 0.76±0.066                                  |
|                  |                |    | 13回目 | 2.51±0.426               | 1301±272            | 3.56±0.627                          | 0.76±0.066                                  |
| 23kg<<br>体重≤34kg | 0.95           | 6  | 1回目  | 2.27±0.246               | 1110±64             | 3.42±0.108                          | 0.67±0.069                                  |
|                  |                |    | 9回目  | 2.52±0.291               | 1230±97             | 3.09±0.170                          | 0.67±0.069                                  |
|                  |                |    | 13回目 | 2.61±0.234               | 1281±104            | 2.97±0.201                          | 0.67±0.069                                  |
| 体重>34kg          | 0.8            | 13 | 1回目  | 2.67±0.401               | 1213±178            | 2.73±0.398                          | 0.62±0.053                                  |
|                  |                |    | 9回目  | 2.93±0.513               | 1323±177            | 2.49±0.298                          | 0.62±0.053                                  |
|                  |                |    | 13回目 | 2.95±0.508               | 1338±215            | 2.49±0.377                          | 0.62±0.053                                  |

(平均値±標準偏差)

母集団解析で得られた推定値を示した。

a) ABWは実体重を示す。

b) 母集団解析時に時間間変動を考慮していないため、いずれの投与回においても同一の値を示した。

## 16.4 代謝

ブスルファンは、グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)によるグルタチオン抱合を第一段階とする代謝あるいは内因性物質との非特異的アルキル化による共有結合生成によって不活化される<sup>16,17)</sup>(外国人データ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (同種造血幹細胞移植の前治療)

##### 17.1.1 国内第Ⅱ相試験

・造血器腫瘍患者28例(小児3例を含む)を対象とした非盲検試験において、本剤0.8mg/kgを点滴静注により6時間毎に計16回、移植施行日(day0)のday-7からday-4に4日間連日投与し、その後シクロホスファミド60mg/kgを1日1回、day-3からday-2に2日間連日投与した後(BU/CY2レジメン)、day0に造血幹細胞が輸注された。27例中8例が非血縁ドナーからの移植であったほかは、血縁ドナーからの移植であった。HLA適合度は、血清型では全例一致していたが、1例のみ遺伝子型一座不一致非血縁ドナーからの移植であった。また、27例中10例が末梢血幹細胞移植であり、その他の症例は骨髓移植であった。

同種移植における患者背景を表17-1、主要な有効性に関する臨床試験成績を表17-2に示す<sup>18)</sup>。

表17-1 国内臨床試験の原疾患

| 原疾患      | 同種移植     |
|----------|----------|
| 合計(%)    | 27(100)  |
| 急性白血病    | 16(59.3) |
| 慢性骨髄性白血病 | 5(18.5)  |
| 悪性リンパ腫   | 3(11.1)  |
| 骨髄異形成症候群 | 3(11.1)  |

表17-2 国内臨床試験成績

|                       | 同種移植          |
|-----------------------|---------------|
| 骨髄抑制率                 | 100%(27/27例)  |
| 生着率                   | 96.3%(26/27例) |
| 生着日数 <sup>a)</sup>    | 14日(9~20日)    |
| 100日生存率 <sup>b)</sup> | 96.0%         |

a) 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値(範囲)

b) Kaplan-Meier推定

副作用発現頻度は、27例中27例(100%)であった。主な副作用は、嘔吐18例(66.7%)、下痢18例(66.7%)、悪心17例(63.0%)、口内炎17例(63.0%)、食欲不振17例(63.0%)及び倦怠感14例(51.9%)であった。[7.2 参照]

・同試験に組み入れられた18歳未満の小児3例の試験成績を表17-3に示す<sup>19)</sup>。本試験での本剤の投与量は、0.8mg/kg/回であった。

表17-3 国内臨床試験成績(小児)

| 原疾患      | 体重                   | 移植種  | 骨髄抑制 | 生着日数 <sup>b)</sup> | 生存日数 <sup>c)</sup> |
|----------|----------------------|------|------|--------------------|--------------------|
| 急性骨髄性白血病 | 43.2kg               | 同種移植 | -3日  | 13日                | 50日+               |
| 急性骨髄性白血病 | 17.8kg <sup>d)</sup> | 同種移植 | 0日   | 15日                | 100日+              |
| 慢性骨髄性白血病 | 46.7kg               | 同種移植 | 2日   | — <sup>c)</sup>    | 28日+               |

a) 当該症例における本剤の投与量は、小児に対する実体重別の承認用法・用量(1.1mg/kg/回)とは異なる。

b) 造血幹細胞移植後生着までに要した日数

c) 移植後28日時点で生着不全と判断された。

d) 最終観察日を記載した。

骨髄移植拒絶反応(生着不全)が重篤な副作用として3例中1例(33.3%)に認められた。[7.2 参照]

##### 17.1.2 海外第Ⅱ相試験

造血器腫瘍患者61例を対象とした非盲検試験において、本剤の有効成分であるブスルファン0.8mg/kgを点滴静注により6時間毎に計16回、移植施行日(day0)のday-7からday-4に4日間連日投与し、その後シクロホスファミド60mg/kgを1日1回、day-3からday-2に2日間連日投与した後(BU/CY2レジメン)、day0に造血幹細胞が輸注された。全例とも血縁ドナーからの移植であり、HLA適合度は、血清型では全例一致していた。また、61例中34例が末梢血幹細胞移植であり、その他の症例は骨髓移植であった。

同種移植における患者背景を表17-4、主要な有効性に関する臨床試験成績を表17-5に示す<sup>19)</sup>。

表17-4 海外臨床試験の原疾患

| 原疾患      | 同種移植     |
|----------|----------|
| 合計(%)    | 61(100)  |
| 急性白血病    | 26(42.6) |
| 慢性骨髄性白血病 | 17(27.9) |
| 悪性リンパ腫   | 9(14.8)  |
| 骨髄異形成症候群 | 9(14.8)  |

表17-5 海外臨床試験成績

|                       | 同種移植          |
|-----------------------|---------------|
| 骨髄抑制率                 | 100%(61/61例)  |
| 生着率                   | 98.4%(60/61例) |
| 生着日数 <sup>a)</sup>    | 13日(9~29日)    |
| 100日生存率 <sup>b)</sup> | 81.5%         |

a) 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値(範囲)

b) Kaplan-Meier推定

副作用発現頻度は、61例中61例(100%)であった。主な副作用は、嘔気57例(93.4%)、白血球減少症56例(91.8%)、血小板減少症55例(90.2%)、嘔吐54例(88.5%)、貧血53例(86.9%)、粘膜の炎症49例(80.3%)、食欲不振40例(65.6%)、下痢38例(62.3%)、顆粒球減少症32例(52.5%)及び低マグネシウム血症32例(52.5%)であった。[7.2 参照]

(同種造血幹細胞移植の前治療、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療)

## 17.1.3 海外第Ⅱ相試験

造血器腫瘍患者58例(同種及び自家造血幹細胞移植：年齢0~18歳未満)を対象とし本剤の目標AUC値を900~1350  $\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$ と設定し、シクロホスファミド又はメルファランを併用した前治療の非盲検試験が実施された。

同種移植は、28例中5例が非血縁ドナーからの移植であったほかは、血縁ドナーからの移植であった。HLA適合度は、26例で一致していたが、1例が二座不一致血縁ドナーであり、残る1例は一座不一致非血縁ドナーからの移植であった。

同種移植では、本剤の有効成分であるブスルファン0.8~1.2mg/kg(承認用法・用量と同一の体重別投与量設定)を点滴静注により6時間毎に計16回、移植施行日(day0)のday-9からday-6に4日間連日投与し、その後シクロホスファミド50mg/kgを1日1回、day-5からday-2に4日間連日投与した後(BU/CY4レジメン)、day0に造血幹細胞が輸注された。自家移植では、ブスルファン0.8~1.2mg/kg(承認用法・用量と同一の体重別投与量設定)を点滴静注により6時間毎に計16回、移植施行日(day0)のday-6からday-3に4日間連日投与し、その後メルファラン140mg/m<sup>2</sup>を1回、day-1に投与した後(BU/L-PAMレジメン)、day0に造血幹細胞が輸注された。同種移植では28例中27例が骨髄移植であり、残る1例は末梢血幹細胞移植であった。自家移植では全例が末梢血幹細胞移植であった。

本試験の患者背景を表17-6、主要な有効性に関する臨床試験成績を表17-7に示す<sup>13)</sup>。

なお、自家移植27例の観察期間中央値は16.9ヵ月(範囲：5.4~26.5ヵ月)であり、神経芽細胞腫24例での2年再発率<sup>14)</sup>及び無事象生存率<sup>15)</sup>は、それぞれ31%及び50%、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍3例での1年再発率<sup>16)</sup>及び無事象生存率<sup>17)</sup>は、0%及び67%であった。

注) Kaplan-Meier推定

表17-6 海外臨床試験の原疾患

| 原疾患                | 同種移植     | 自家移植     |
|--------------------|----------|----------|
| 合計(%)              | 28(100)  | 27(100)  |
| 急性骨髄性白血病           | 14(50.0) | —        |
| 急性リンパ性白血病          | 1(3.6)   | —        |
| 慢性骨髄性白血病           | 3(10.7)  | —        |
| 骨髄異形成症候群           | 1(3.6)   | —        |
| 鎌状赤血球症             | 5(17.9)  | —        |
| サラセミア              | 1(3.6)   | —        |
| Wiskott-Aldrich症候群 | 2(7.1)   | —        |
| 白血球接着不全症           | 1(3.6)   | —        |
| 神経芽細胞腫             | —        | 24(88.9) |
| ユーイング肉腫            | —        | 3(11.1)  |

表17-7 海外臨床試験成績

|                       | 同種移植         | 自家移植         |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 骨髄抑制率                 | 100%(28/28例) | 100%(27/27例) |
| 生着率                   | 100%(28/28例) | 100%(27/27例) |
| 生着日数 <sup>a)</sup>    | 21日(12~47日)  | 11日(10~15日)  |
| 100日生存率 <sup>b)</sup> | 100%         | 100%         |

a) 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値(範囲)

b) Kaplan-Meier推定

副作用発現頻度は、同種移植で28例中19例(67.9%)、自家移植で27例中27例(100%)であった。主な副作用は、同種移植で口内炎12例(42.9%)、食欲不振9例(32.1%)、ALT上昇9例(32.1%)、 $\gamma$ -GTP上昇8例(28.6%)、AST上昇8例(28.6%)及び嘔吐6例(21.4%)、自家移植で口内炎26例(96.3%)、嘔吐19例(70.4%)、食欲不振18例(66.7%)、発熱性好中球減少症17例(63.0%)、下痢16例(59.3%)、AST上昇15例(55.6%)、ALT上昇14例(51.9%)及び腹痛14例(51.9%)であった。[7.2、9.7 参照]

## 18. 薬効薬理

## 18.1 作用機序

細胞内に取り込まれた後にDNA鎖間又はDNA鎖内架橋形成などを介して細胞増殖を抑制し、骨髄抑制作用や抗腫瘍作用を示す。

## 18.2 骨髄抑制作用

マウスにおいて好中球、リンパ球を含む血球数及び骨髄中造血細胞数の減少を認め<sup>18,19)</sup>、イヌにおいても血球数の減少を認めた。

## 18.3 抗腫瘍作用

種々のヒト腫瘍細胞株に対して増殖抑制を認めた<sup>20-23)</sup> (*in vitro*)。急性リンパ性白血病細胞移植マウスに10及び20mg/kgを3日間腹腔内投与したところ腫瘍増殖を抑制し、対照群と比較してそれぞれ25%及び36%の平均生存期間を延長させた<sup>24)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブスルファン〔Busulfan(JAN)〕

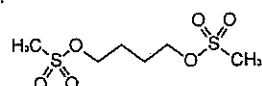
化学名：Tetramethylenedimethanesulfonate

分子式： $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}_2$ 

分子量：246.30

性状：白色の結晶性の粉末である。ジエチルエーテルに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融点：115~118℃

## 22. 包装

10mL×1バイアル

## 23. 主要文献

- 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：ブスルファン(新用法・用量の追加)
- 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：ブスルファン(悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療)
- Bishop, J. B. et al. : Mutat Res. 1986 ; 168(1) : 15-45.
- Nishimura, S. et al. : Eur J Cancer Care. 2013 ; 22(3) : 353-360.
- Dai, Q. Y. et al. : Bone Marrow Transplant. 2004 ; 34(8) : 667-673.
- Buggia, I. et al. : Anticancer Res. 1996 ; 16(4A) : 2083-2088.
- Nilsson, C. et al. : Bone Marrow Transplant. 2003 ; 31(6) : 429-435.
- Santos, G. W. : Bone Marrow Transplant. 1989 ; 4(Suppl.1) : 236-239.
- Stein, J. et al. : Bone Marrow Transplant. 2001 ; 27(5) : 551-553.

- 10) Weiss, A. J. et al. : Cancer Chemother Rep. 1962 ; 16 : 477-485.
- 11) IARC Monographs. 1987 ; Suppl.7 : 137-139.
- 12) Kennedy, G. L. Jr. : Critical Rev Toxicol. 1986 ; 17(2) : 129-182.
- 13) 社内資料 : 国内臨床試験成績 (2006年10月20日承認、CTD2.7.6.2)
- 14) Andersson, B. S. et al. : Biol Blood Marrow Transplant. 2002 ; 8(3) : 145-154.
- 15) 社内資料 : 海外臨床試験 (小児) 成績 (2006年10月20日承認、CTD2.7.6.2)
- 16) Hassan, M. et al. : Drug Metab Dispos. 1987 ; 15(3) : 399-402.
- 17) Hassan, M. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1989 ; 36(5) : 525-530.
- 18) Gibson, F. M. et al. : Int J Exp Pathol. 2003 ; 84(1) : 31-47.
- 19) Fried, W. et al. : Exp Hematol. 1985 ; 13(Suppl.16) : 49-56.
- 20) Hoffman, R. et al. : Br J Cancer. 1989 ; 59(3) : 347-348.
- 21) Sanderson, B. J. S. et al. : Environ Mol Mutagen. 1991 ; 17(4) : 238-243.
- 22) Teicher, B. A. et al. : Cancer Res. 1986 ; 46(9) : 4379-4383.
- 23) Pacheco, D. Y. et al. : Cancer Res. 1990 ; 50(23) : 7555-7558.
- 24) Fichtner, I. et al. : Eur J Cancer. 2003 ; 39(6) : 801-807.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4  
品川グランドセントラルタワー  
電話 0120-189-840  
FAX 03-6717-1414

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

 大塚製薬株式会社  
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9