

平成21年4月27日
厚生労働省専用第22会議室
午後4時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第2部会
議事第2次第

1. 開会

2. 審議事項

無し

3. 報告事項

議題1 医薬品バリキサ錠450mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品アリムタ注射用100mgの製造販売承認及び医薬品アリムタ注射用500mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医薬品ネクサバル錠200mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医療用医薬品の再審査結果について

議題5 希少疾病用医薬品の指定の解除について（IFN β モチダ注射用100万単位、同300万単位、同600万単位）

議題6 優先審査指定品目の審査結果について

4 その他

5 閉会

平成 21 年 4 月 27 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸 入製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬
<報告品目>						
1 バリキサ錠450mg (田辺三菱製薬(株))	製 販 製 販	一 変	バルガンシクロビル 塩酸塩	臓器移植(造血幹細胞移植も 含む)、悪性腫瘍におけるサ イトメガロウイルス感染症 の効能・効果を追加とする新 効能医薬品	残 余 期 間 (2014 年 11月4日 まで)	原体:毒薬 製剤:毒薬
2 アリムタ注射用100mg 同 注射用500mg (日本イーライリリー(株))	製 販 製 販	承 認 一 変	ペメトレキセドナト リウム水和物	切除不能な進行・再発の非小 細胞肺癌の効能・効果を追加 とする新効能・新用量、及び 剤形追加に係る医薬品(アリ ムタ注射用100mg)	残 余 期 間 (2015 年 1月3日 まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬
3 ネクサバール錠200mg (バイエル薬品(株))	製 販	一 変	ソラフェニブトシル 酸塩	切除不能な肝細胞癌の効能 ・効果を追加とする新効能医 薬品 【優先審査】	残 余 期 間 (2016 年 1月24日 まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬

(新聞発表用)

1	販 売 名	バリキサ錠 450mg
2	一 般 名	バルガンシクロビル塩酸塩
3	申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	バリキサ錠 450mg (1錠中にバルガンシクロビル塩酸塩 496.3mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<初期治療> 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900mg (450mg 錠 2錠) を1日 2回、食後に 24時間 経口投与する。 <維持治療> 通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回 900mg (450mg 錠 2錠) を1日 1回、食後に経口投与する。 (—— 部は今回削除)
6	効 能 ・ 効 果	<u>下記におけるサイトメガロウイルス感染症</u> ・ <u>後天性免疫不全症候群</u> ・ <u>臓器移植 (造血幹細胞移植も含む)</u> ・ <u>悪性腫瘍</u> (<u>下線部は今回変更</u>)
7	備 考	本剤は抗サイトメガロウイルス化学療法剤である。



添付文書 (案)

**2009年 月改訂(第4版) D1
*2007年10月改訂

日本標準商品分類番号
87625

貯 法：室温保存、開封後は湿気を避けて保存のこと
 使用期限：外箱、容器に使用期限を表示
 規制区分：毒薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

承認番号	21600AMY00142
薬価収載	2004年11月
販売開始	2004年11月
効能追加	2009年 月
国際誕生	2001年3月

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

バリキサ錠450mg

VALIXA® Tablets 450mg
 (バルガンシクロビル塩酸塩製剤)

【警告】

1) 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血及び骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

2) 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、一時的又は不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと及び妊孕性低下が報告されていること、また、ヒトにおいて精子形成機能障害を起こすおそれがあることを患者に説明し慎重に投与すること（「重要な基本的注意」の項8）参照）。

3) 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、催奇形性、遺伝毒性及び発がん性のあることが報告されているので、本剤も同様の作用があると考えられることを患者に説明し慎重に投与すること（「重要な基本的注意」の項8）参照）。

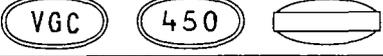
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) 好中球数500/mm³未満又は血小板数25,000/mm³未満等、著しい骨髄抑制が認められる患者〔本剤の投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。〕

2) バルガンシクロビル、ガンシクロビル又は本剤の成分、バルガンシクロビル、ガンシクロビルと化学構造が類似する化合物（アシクロビル、バラシクロビル等）に対する過敏症の既往歴のある患者

3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、催奇形性が認められている。〕

【組成・性状】

販売名	バリキサ錠450mg		
成分・含量 (1錠中)	バルガンシクロビル塩酸塩496.3mg (バルガンシクロビルとして450mg)		
添加物	クロスボビドン、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸、セルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリソルベート80、マクロゴール400		
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	淡赤色		
外形			
サイズ (mm)	長径：17.0	短径：8.0	厚さ：7.0
重さ (g)	0.62		
識別コード	VGC450		

【効能・効果】
 下記におけるサイトメガロウイルス感染症
 ・後天性免疫不全症候群
 ・臓器移植（造血幹細胞移植も含む）
 ・悪性腫瘍

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1) 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- 2) 本剤のサイトメガロウイルス感染予防の使用目的に対する安全性は確立されていない。

**【用法・用量】

<初期治療>

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mg (450mg錠2錠) を1日2回、食後に経口投与する。

<維持治療>

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mg (450mg錠2錠) を1日1回、食後に経口投与する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1) 過量投与にならないよう定められた投与量を投与すること（「過量投与」の項参照）。
- 2) 初期治療について、21日間を超える本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないので、21日間を超える投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに限ること。
- 3) サイトメガロウイルス血症の陰性化を確認した場合には、初期治療を終了すること。
- 4) サイトメガロウイルス網膜炎の投与期間については、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。
- 5) 維持治療は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ行い、不必要な長期投与は避けること。
- 6) 維持治療中に症状が悪化した場合は、初期治療に戻る等考慮すること。
- 7) 本剤投与中、好中球減少(500/mm³未満)、血小板減少(25,000/mm³未満)又はヘモグロビン減少(8g/dL未満)等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄機能が回復するまで休薬すること。これより軽度の好中球減少(500~1,000/mm³)及び血小板減少(25,000~50,000/mm³)の場合は減量すること。
- 8) 本剤は食後に投与すること。外国において、本剤を食後に投与した場合、ガンシクロビルの平均AUC_{0-24h}が約30%、平均C_{max}が約14%上昇したとの報告がある。
- 9) 腎障害のある患者、腎機能の低下している患者では、消失半減期が延長されるので、血清クレアチニン及びクレアチンクリアランスに注意し、本剤の投与量を調整すること。参考までに外国での標準的な本剤の減量の目安を下表に示す。

クレアチニンクリアランス (mL/min)	バリキサ錠450mgの用法・用量	
	初期治療	維持治療
≥60	1回900mgを1日2回	1回900mgを1日1回
40~59	1回450mgを1日2回	1回450mgを1日1回
25~39	1回450mgを1日1回	1回450mgを1日おき(2日に1回)
10~24	1回450mgを1日おき(2日に1回)	1回450mgを週2回

推算クレアチニンクリアランスは血清クレアチニン値を用いた以下の式で算出すること。

$$\text{男性の場合} = \frac{(140 - \text{年齢}[\text{年}]) \times (\text{体重}[\text{kg}])}{(72) \times (\text{血清クレアチニン値} [\text{mg/dL}])}$$

女性の場合 = 0.85 × 男性の値

- 10) クレアチニンクリアランスが10mL/min未満の血液透析を受けている患者には、ガンシクロビル製剤の静脈内投与を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者〔本剤の投与により重篤な好中球減少が認められている。〕
- 2) 免疫抑制剤投与中の患者又は血小板減少（100,000/mm³未満）のある患者〔本剤の投与により重篤な血小板減少が認められている。〕
- 3) 腎障害のある患者〔ガンシクロビルの血中半減期の延長とクリアランスの低下の報告がある。〕
- 4) 肝障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕
- 5) 精神病、思考異常の既往歴のある患者、薬剤による精神病反応又は神経毒性を呈したことがある患者〔精神神経系障害を悪化させるおそれがある。〕
- 6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 7) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

****2. 重要な基本的注意**

- 1) 本剤の投与による重篤な副作用が報告されていること及び本剤がサイトメガロウイルス感染症を完治させる薬剤でないことを念頭におき、本剤の使用にあたっては患者の精神面も含めて治療の要否を慎重に考えること。また、重大な副作用が発現するおそれのあること及びその内容を患者によく説明し同意を得た後投与すること。
- 2) 後天性免疫不全症候群患者においては、ヘモグロビン濃度8g/dL未満の患者における本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、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を行うこと。
- 3) 本剤は、吸収後、速やかに活性代謝物のガンシクロビルに変換される。本剤を投与する場合には、ガンシクロビル点滴静注製剤よりもAUCが高くなることがあるため、ガンシクロビル点滴静注製剤から本剤に変更する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。
- 4) 本剤の投与中は、血球数、血小板数等の血液学的検査を行うこと。投与中に重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少を伴う場合には、造血促進因子を投与するか又は本剤の投与を中止すること。
- 5) 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により腎不全が発現することが報告されているので、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスを慎重に観察すること。
- 6) 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により痙攣、鎮静、めまい、運動失調、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないこと。
- 7) 消化管障害等が合併した患者に本剤を投与する際には、吸収が低下するおそれがあるため、本剤の使用の適否については十分検討すること。
- 8) 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、催奇形性及び遺伝毒性があることが報告されているので、妊娠の可能性のある女性は投与期間中、男性は投与期間中及び投与後90日間は有効な避妊を行わせること。

****3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジドブジンのAUCが17%増加したとの報告がある。また、併用により有意ではないがガンシクロビルの血漿中濃度の低下傾向がみられたとの報告がある。ガンシクロビル及びジドブジンはいずれも好中球減少、貧血の原因となる可能性があるため、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量すること。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させる。
ジダノシン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジダノシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある（ガンシクロビル3g/日、6g/日の経口投与で、ジダノシンのAUCが84%、124%増加、5mg/kg/日、10mg/kg/日の静脈内投与でAUCが38%、67%増加）。併用により、本剤の活性代謝物のガンシクロビルの血漿中濃度が臨床的に有意に増加したとの報告はないが、併用する場合はジダノシンの毒性を注意深く観察すること。	生物学的利用率の増加もしくは代謝の遅延が考えられる。
イミベネム・シラスタチンナトリウム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、痙攣が報告されている。	作用機序不明
骨髄抑制作用のある薬剤及び腎機能障害作用のある薬剤（ジアフェニルスルホン、ピンクリスチン硫酸塩、ピンプラスチン硫酸塩、ドキシソルピシン塩酸塩、ヒドロキシカルバミド、フルシトシン、アムホテリシンB、イセチオン酸ベンタミジン、核酸誘導体等）	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、毒性が増強するおそれがある。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。
ザルシタピン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビルのAUCが13%増加したが、他の薬物動態パラメータに変化はみられなかったとの報告がある。また、併用により、ザルシタピンの血漿中消失速度が僅かに減少したものの、臨床的に重要な変化でないと考えられる。	作用機序不明
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとトリメトプリムの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが16%低下し、血漿中消失半減期が15%延長したとの報告がある。しかし、ガンシクロビルのAUC及びC _{max} に影響はなく臨床的に有意な変化とは考えられなかった。また、トリメトプリムのC _{min} が12%上昇したとの報告がある。	作用機序不明



シクロスポリン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、シクロスポリンの薬物動態に影響を与えたとの報告はないが、血清クレアチニン濃度が上昇するとの報告がある。	作用機序不明
プロベネシド	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが20%低下し、その結果、曝露量が40%上昇したとの報告がある。	腎尿管での分泌が競合する。
ミコフェノール酸 モフェチル	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビル及びミコフェノール酸 モフェチルの代謝物であるグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が上昇するおそれがあるが、ミコフェノール酸 モフェチルの活性代謝物の薬物動態に実質的な変化はないと考えられる。腎機能障害患者に、ミコフェノール酸 モフェチルと本剤(腎機能障害患者への推奨量)を併用する場合は、患者の症状に注意し慎重に投与すること。	腎尿管での分泌が競合する。

*** * 4. 副作用**

本剤の有効成分であるバルガンシクロビルは、ガンシクロビルのプロドラッグであり、経口投与により速やかにガンシクロビルに変換される。従って、ガンシクロビルで認められた副作用は本剤でも発現する可能性がある。

国内及び外国で実施された臨床試験で報告された有害事象の種類と頻度は、ガンシクロビルでこれまでに報告されたものと同様であった。

国内で実施された移植後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者を対象とした臨床試験において、初期治療期間(900mgを1日2回投与)における副作用は、38例中、肝機能異常3例(7.9%)、白血球数減少2例(5.3%)、汎血球減少症2例(5.3%)、倦怠感2例(5.3%)、上腹部痛、胃不快感、肺真菌症、好中球数減少、低蛋白血症、発疹各1例(2.6%)であった(承認時※1)。

外国で実施された後天性免疫不全に伴うサイトメガロウイルス網膜炎患者を対象とした2つの臨床試験で、370例中に初期治療(900mgを1日2回投与)及び維持治療(900mgを1日1回)として本剤が投与された。370例中65%に本剤が9ヵ月以上投与された(最長投与期間:30ヵ月)。主な有害事象は下痢(38%)、悪心(25%)、嘔吐(20%)、口腔カンジダ症(20%)、腹痛(13%)、発熱(26%)、疲労(20%)、頭痛(18%)、好中球減少(24%)、貧血(22%)、皮膚炎(18%)、咳嗽(16%)、鼻咽頭炎(10%)、不眠症(14%)、網膜剥離(13%)、副鼻腔炎(10%)等であった(承認時※2)。

※1:臓器移植における重篤なサイトメガロウイルス感染症

※2:後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療

*** * (1) 重大な副作用**

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

- 1) 骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、白血球減少(いずれも5%未満)、好中球減少、貧血、血小板減少(いずれも頻度不明)
- 2) 血小板減少に伴う重篤な出血(消化管出血を含む)(5%未満)
- 3) 腎不全(頻度不明)
- 4) 肺炎(頻度不明)
- 5) 深在性血栓性静脈炎(頻度不明)
- 6) 痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越(いずれも5%未満)、昏睡(頻度不明)

7) 局所感染、全身感染、敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症(いずれも5%未満)

(注1. 頻度不明とした副作用は本剤の外国の安全性情報或いはガンシクロビル点滴静注製剤の「重大な副作用」の記載に基づく)。

*** * (2) その他の副作用**

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

	頻度不明 ^{※2)}
血液	低色素性貧血、好酸球増多、白血球増加症、リンパ節症(lymphadenopathy)、脾腫
全身症状	発熱、悪寒、疲労、無力症、倦怠感、浮腫、脱水、悪液質、下肢浮腫、疼痛、粘膜障害、胸痛、腹水、腹部腫脹
循環器	不整脈、高血圧、低血圧、片頭痛、静脈炎、頻脈、血管拡張
呼吸器	咳嗽、湿性咳嗽、鼻咽頭炎、上気道感染、呼吸困難、肺炎、気管支炎、ニューモシスティスカリニ肺炎、胸水、副鼻腔うっ血
過敏症	そう痒、発疹、光線過敏性反応、蕁麻疹
消化器	悪心、嘔吐、腹痛、口腔カンジダ症、アフタ性口内炎、潰瘍性口内炎、嚥下障害、舌障害、食道炎、食欲不振、食欲減退、おくび、上腹部痛、消化不良、口渇、胃炎、胃腸障害、腹部膨満、鼓腸放屁、下痢、便秘、便失禁
精神神経系	頭痛、不眠症、眩暈、神経障害、異夢、傾眠、鎮静、思考異常、異常感覚、健忘症、緊張亢進、歩行異常、不安、多幸症、情緒不安、運動失調、運動過多、振戦、せん妄、性欲減退、ミオクロヌス、躁病反応、うつ病、神経質、精神病
皮膚	皮膚炎、寝汗、脱毛、皮膚乾燥、斑状丘疹、ざ瘡、発汗、剥脱性皮膚炎
腎臓	頻尿、尿路感染、血尿
肝臓	AST(GOT)上昇・ALT(GPT)上昇・ALP上昇・LDH上昇等の肝機能障害、黄疸、肝炎、胆管炎
筋・骨格系	関節痛、両下肢直直、筋肉痛、筋無力症、背痛、骨痛、CK(CPK)上昇
感覚器	弱視、網膜剥離、網膜炎、失明、眼痛、結膜炎、緑内障、霧視、眼出血、視覚障害、硝子体混濁、味覚倒錯、副鼻腔炎、耳痛、耳鳴、難聴
その他	体重減少、インポテンズ、高血糖、低血糖、乳房痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、血中マグネシウム減少、蜂巣炎、糖尿病

注2) 本剤の外国の安全性情報或いはガンシクロビル点滴静注製剤の国内の安全性情報に基づくため頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、腎機能障害例への投与(<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)を参考にし、用量を調節するなど、慎重に投与すること。

*** * 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠の可能性のある女性は投与期間中、有効な避妊を行わせること。〔重要な基本的注意〕の項及び〔その他の注意〕の項参照。本剤の活性代謝物のガンシクロビルの動物実験(ウサギ、静脈内投与)で妊孕性低下及び催奇形性(外形異常等)が報告されている。

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

7. 小児等への投与

- 1) 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
- 2) 小児等に投与する必要がある場合には、長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性のあることを慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。

**8. 過量投与

推奨用量の少なくとも10倍以上の用量を数日間投与された腎障害(クレアチニンクリアランス低下)のある患者で、致命的な骨髄抑制(骨髄無形成)がみられた例がある。また、本剤を過量投与した場合、腎毒性が増強される可能性がある。
本剤を過量投与した場合は、血中濃度を下げるために血液透析及び水分補給を行うことが勧められる。

9. 適用上の注意

本剤には催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、錠剤を割らないこと。また、粉碎しないこと。やむを得ず割った場合及び粉碎した場合は、皮膚や粘膜に直接触れないこと。もし、触れた場合は石鹸と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。

10. その他の注意

- 1) 遺伝毒性：バルガンシクロビル及びその活性代謝物であるガンシクロビルにはマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウス細胞を用いた小核試験で遺伝毒性が認められ、さらにガンシクロビルにはヒト細胞を用いた姉妹染色体交換試験で遺伝毒性が認められた。これらの結果は、マウスを用いた試験でガンシクロビルにがん原性が認められたことと符合する。バルガンシクロビルもがん原性があると考えられる。
- 2) がん原性：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルで、マウスに18ヵ月経口投与したががん原性試験において、20mg/kg/日以上での投与量で雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の生殖器及び肝臓、雌雄の前胃等に腫瘍の発生が増加したとの報告がある。
- 3) 妊孕性及び催奇形性：バルガンシクロビルは吸収後速やかにガンシクロビルに変換されるため、バルガンシクロビルの生殖毒性試験は実施されていないが、ガンシクロビルで妊孕性低下及び催奇形性が認められているため、バルガンシクロビルにおいても妊孕性の低下と催奇形性が認められると考えられる。
- 4) 精子形成能：動物実験において、バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは治療濃度域以下の曝露で精子形成機能障害を起こすことが認められているため、バルガンシクロビルにおいても精子形成機能障害が考えられる。
- 5) 胎盤通過性：ex vivoヒト胎盤モデルにおいてバルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは胎盤を透過することが報告されている。ガンシクロビル濃度が1~10µg/mLにおいて、ガンシクロビルの透過に飽和が認められなかったことから、胎盤通過のメカニズムは主として単純拡散によるものと考えられる。
- 6) ヒト骨髄細胞の増殖に対する作用：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルのヒト骨髄細胞の増殖に対する作用をin vitroで検討した結果、ガンシクロビルの骨髄への毒性は10µmol/L以上であらわれており、アシクロビル(ID₅₀≧100µmol/L)より強く、ビダラビン、トリフロロチミジン(ID₅₀=1~10µmol/L)より弱かった。

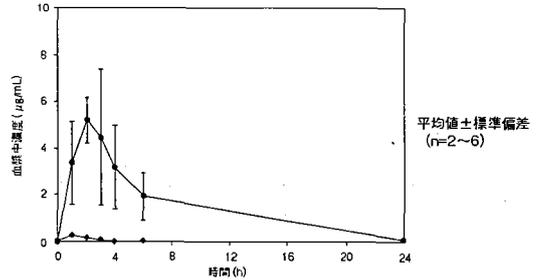
**【薬物動態】

バルガンシクロビルはガンシクロビルのL-バリンエステルであり、経口投与後、主に腸管壁及び肝臓で速やかに加水分解され、ガンシクロビルとして作用を発現する。プロドラッグ化により経口吸収性が大幅に改善され、高いAUCが得られる。なお、バルガンシクロビルの消化管吸収にはペプチドトランスポーター(PEPT1)の関与が示唆されている。

<日本人における成績>

1. サイトメガロウイルス網膜炎を発症している後天性免疫不全症候群(エイズ)患者における成績

サイトメガロウイルス網膜炎を発症しているエイズ患者にバルガンシクロビルを初期治療期間(1回900mg、1日2回)または維持治療期間(1回900mg、1日1回)に反復経口投与した時の血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、速やかにガンシクロビルに代謝された。



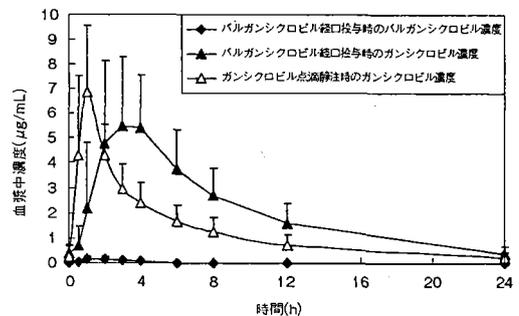
CMV網膜炎を発症しているエイズ患者にバルガンシクロビル900mgを1日1回反復経口投与した時の血漿中濃度推移(◆:バルガンシクロビル, ●:ガンシクロビル)

投与量	薬物動態パラメータ			
	初期治療期間		維持治療期間	
投与量	1回900mg 1日2回		1回900mg 1日1回	
測定対象	バルガンシクロビル	ガンシクロビル	バルガンシクロビル	ガンシクロビル
AUC _{0-6h} (µg·h/mL)	0.492**	32.3**	0.427 ± 0.0981	19.9 ± 6.41
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	—	—	0.494**	31.2 ± 18.5
C _{max} (µg/mL)	0.261**	8.06**	0.281 ± 0.0717	6.03 ± 2.31
消失半減期 (h)	—	2.73*	—	2.95 ± 0.438

—:算出せず
*:n=1, **:n=2, **:n=2, 他は平均値±標準偏差(n=6)で示す。

2. 臓器移植患者における成績

移植(造血幹細胞、肝、腎移植)後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビルを反復経口投与した時の血漿中バルガンシクロビルはほとんど検出されず、速やかに活性代謝物であるガンシクロビルに代謝された。バルガンシクロビルを経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのC_{max}はガンシクロビルを静脈内投与した時のC_{max}より小さかったが、AUC_{0-24h}はガンシクロビル静脈内投与時の1.6倍であった。



移植後CMV感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビル(900mg)を反復経口投与又はガンシクロビル(5mg/kg)を反復静脈内投与した時の血漿中バルガンシクロビル及びガンシクロビル濃度推移(推定クレアチニンクリアランスによる補正のため投与量を450mg(バルガンシクロビル)と2.5mg/kg(ガンシクロビル)に調整した腎移植患者を含む)

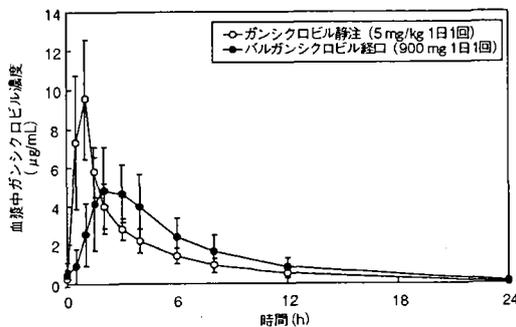
薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)			
	バルガンシクロビル 経口投与		ガンシクロビル 静脈内投与
	バルガンシ クロビル	ガンシ クロビル	ガンシクロビル
投与量	900(又は450)mg 1日1回		5(又は2.5)mg/kg 1日1回
AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	0.520 ± 0.258	51.1 ± 18.4	32.4 ± 11.5
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.206 ± 0.121	6.74 ± 2.58	7.17 ± 2.75
生物学的利用率 (%)	—	69 ± 14	—
消失半減期 (h)	—	5.13 ± 1.12	5.16 ± 1.31

<外国人における成績(参考)>

1. 吸収

1) 血漿中濃度

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人にバルガンシクロビル900mgを経口投与した時、バルガンシクロビルは主に腸管壁及び肝臓で活性代謝物であるガンシクロビルに速やかに代謝された。血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、そのAUC_{0-24h}及びC_{max}は血漿中ガンシクロビルの値のそれぞれ約1%及び約3%であった。バルガンシクロビル900mgを経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUC_{0-24h}はガンシクロビル5mg/kgを静脈内投与した時のAUC_{0-24h}と同程度であったが、C_{max}はガンシクロビル5mg/kgを静脈内投与時の約60%であった。



CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者にバルガンシクロビルを反復経口投与又はガンシクロビルを反復静脈内投与した時の血漿中濃度推移

ガンシクロビルの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)		
	バルガンシクロビル 経口投与	ガンシクロビル 静脈内投与
投与量	900mg 1日1回 食後	5 mg/kg 1日1回
AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	29.1 ± 9.7	26.5 ± 5.9
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5.61 ± 1.52	9.46 ± 2.02
生物学的利用率 (%)	59.4 ± 6.1	—
消失半減期 (h)	4.08 ± 0.76	3.81 ± 0.71
腎クリアランス (mL/min/kg)	3.21 ± 0.75	2.99 ± 0.67

健康成人、HIV陽性患者、CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者及びCMV網膜炎を発症していないHIV/CMV陽性患者に単回又は反復投与した時の薬物動態パラメータ(複数試験結果)

2) 生物学的利用率

健康成人及びHIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロビル900mgを食後に経口投与した時の生物学的利用率は約60%であった。

3) 用量比例性¹⁾

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロビルを食後に経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUCは450~2625mgの投与量範囲において用量比例性を示した。

4) 食事の影響¹⁾

バルガンシクロビルを1日1回3日間、食後に875mg経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのAUC及びC_{max}は、空腹時の投与と比較してそれぞれ約30%及び約14%増加した。最高血漿中濃度到達時間は変わらなかった。

5) 吸収過程における薬物相互作用(ラットでの成績)

バルガンシクロビルの吸収過程にはペプチドトランスポーター(PEPT1)の関与が示唆されている。ラット小腸にバルガンシクロビル10mMを含む緩衝液を灌流した時、バルガンシクロビルの小腸透過係数に対するバラシクロビル、シクロスポリン、オメプラゾール、ネルフィナビル及びミコフェノール酸 モフェチルの影響は認められなかった。

これら薬剤をヒトにおいてバルガンシクロビルと併用投与した時の相互作用は不明である。

2. 分布

ガンシクロビルを静脈内投与した時の定常状態時の分布容積は0.680±0.161L/kgであった。活性代謝物ガンシクロビルの血漿蛋白結合率は0.5~51µg/mLの濃度範囲において1~2%であった。

3. 代謝・排泄

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人にバルガンシクロビル900mgを単回経口投与した時、主な排泄経路は糸球体濾過及び尿管管分泌による尿中排泄であった。静脈内投与されたガンシクロビルの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ3.07±0.64mL/min/kg及び2.99±0.67mL/min/kgであり、腎クリアランスは全身クリアランスの大部分を占めていた。

血漿中には主に活性代謝物ガンシクロビルとして存在し、バルガンシクロビルは僅かに検出されたものの速やかに消失した。血漿中にはガンシクロビル以外の代謝物は検出されなかった。¹⁴C-ガンシクロビルを単回経口投与した時の尿及び糞中代謝物量はいずれも排泄量の1~2%程度であった。

4. 腎機能障害患者における薬物動態²⁾

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス70mL/min以下)にバルガンシクロビル900mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に伴ってガンシクロビルの血漿からの消失は遅延し、AUCは増加した。クレアチニンクリアランスとガンシクロビルの経口クリアランスとの間に相関が認められ、患者の腎機能に対応する本剤の減量の目安を算出した([用法・用量]の項参照)。血液透析により血漿中に存在するガンシクロビルの約50%が除去された。なお、血液透析患者(クレアチニンクリアランス<10mL/min)では1日量が450mg未満となるので本剤を服用できない。

クレアチニン クリアランス (mL/min)	例数	ガンシクロビルの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)		
		経口クリアランス (mL/min)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	消失半減期 (h)
51~70	6	249 ± 99	49.5 ± 22.4	4.85 ± 1.4
21~50	6	136 ± 64	91.9 ± 43.9	10.2 ± 4.4
11~20	6	45 ± 11	223 ± 46	21.8 ± 5.2
≤ 10	6	12.8 ± 8	366 ± 66	67.5 ± 34

a) 最終測定可能時点までのAUC

****【臨床成績】**

1. HIV陽性患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療(外国人における成績)

本剤の外国における臨床試験はエイズのサイトメガロウイルス網膜炎患者において実施され、ガンシクロビルの静脈内投与による初期治療と同様の効果が認められた。

1) 初期治療³⁾

外国において、新たにサイトメガロウイルス網膜炎と診断されたHIV陽性患者160例を対象とし、本剤を経口投与した群(900mgを1日2回3週間、その後900mgを1日1回1週間投与、80例)とガンシクロビルを静脈内投与した群(5mg/kgを1日2回3週間、その後1日1回1週間投与、80例)との比較試験が実施された。投与4週間までにサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は、本剤投与群及びガンシクロビル投与群でそれぞれ、9.9%(7/71)及び10.0%(7/70)でほぼ同率であった。

2) 維持治療^{3,4)}

(1)上記の4週間の治療(初期治療3週間、その後維持治療1週間に引き続き、本剤900mgを1日1回経口投与する維持治療)に移行した。サイトメガロウイルス網膜炎進行までの平均時間は、初期治療で本剤を投与された群で226日(中央値160日)、初期治療でガンシクロビルを静脈内投与された群で219日(中央値125日)であった。

(2)外国において、最低4週間抗サイトメガロウイルス療法を受けていたHIV陽性患者212例に本剤900mgを1日1回経口投与したオープン試験が実施された。試験期間中にサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は17%(36/212)であった。

2. 臓器移植における重篤なサイトメガロウイルス感染症(日本人における成績)

国内において実施された移植後サイトメガロウイルス感染又は感染症患者を対象とした臨床薬理試験の結果、サイトメガロウイルス抗原血症検査の陽性細胞数は本剤投与によって減少した(下表参照)。

適応疾患		例数	中央値	最小値	最大値
造血幹細胞移植	初期開始時	9	43.0	14	125
	初期8日目	9	2.0	0	19
	初期15日目	1	0.0	0	0
	初期最終評価日	9	1.0	0	11
腎移植	初期開始時	19	36.0	1	1978
	初期8日目	19	2.0	0	4116
	初期15日目	13	0.0	0	632
	初期最終評価日	19	0.0	0	260
肝移植	初期開始時	9	31.0	8	334
	初期8日目	9	0.0	0	11
	初期15日目	2	0.5	0	1
	初期最終評価日	9	0.0	0	7

CMV抗原陽性細胞数の推移(初期治療期間)

****【薬効薬理】**

1. 抗ウイルス作用⁵⁻¹⁰⁾

1)ヒトサイトメガロウイルスの標準株(AD169, Towne, Major, BT 1943, Davis)に対するin vitroにおけるガンシクロビルのIC₅₀値は、0.4~7.0μmol/Lであった。また、臨床分離株(後天性免疫不全症候群、ヒトサイトメガロウイルス単核症及び腎移植患者等からの分離株)に対するin vitroでのガンシクロビルのIC₅₀値は、0.08~14μmol/Lであった。

2)マウスにマウスサイトメガロウイルスを接種し、感染後6時間目より、1~50mg/kgを1日2回、5日間皮下投与した実験では、ガンシクロビル投与群の生存率は25mg/kg以上の用量で75%以上であったが、対照(生理食塩液)群では10%であった。

2. 作用機序¹¹⁻¹³⁾

バルガンシクロビルは、ガンシクロビルのL-バリンエステル(pro-drug)であり、経口投与されたのち、腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかにガンシクロビルに変換される。ガンシクロビルはサイトメガロウイルス感染細胞内においてウイルス由来のプロテインキナーゼ(UL97)にリン酸化されてガンシクロビルリン酸になり、さらにウイルス感染細胞に存在するプロテインキナーゼにリン酸化されて活性型のガンシクロビル三リン酸になる。ガンシクロビル三リン酸はウイルスDNAポリメラーゼの基質であるデオキシジグアノシン三リン酸(dGTP)の取り込みを競合的に阻害し、ガンシクロビル三リン酸がDNAに取り込まれ、ウイルスDNAの延長を停止又は制限することによってDNA鎖の複製を阻害する。

3. 薬剤耐性¹⁴⁻¹⁹⁾

免疫機能の低下した患者に発症したサイトメガロウイルス感染症の治療のためにバルガンシクロビルを長期投与した場合、ガンシクロビルに対する耐性ウイルスが検出される場合がある。耐性ウイルスには、ガンシクロビルのモノリン酸化に関与するウイルスキナーゼ(UL97)遺伝子又はウイルスDNAポリメラーゼ(UL54)遺伝子の変異がみられる。UL97遺伝子変異したウイルスは、ガンシクロビルに対してのみ耐性を示し、一方、UL54遺伝子変異したウイルスは、類似的作用機序を持つ他の抗ウイルス剤にも交差耐性を示す。

サイトメガロウイルス網膜炎と診断されたAIDS患者にバルガンシクロビルが投与され、148名の患者から分離した多形核白血球について、サイトメガロウイルスの遺伝子型変異解析を実施した結果、3、6、12、18ヵ月後のUL97耐性変異体の発現率は、それぞれ2.2%、6.5%、12.8%及び15.3%であった。

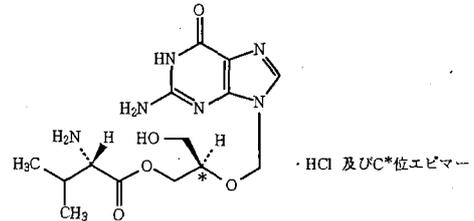
固形臓器移植患者に移植後10日以内から100日までバルガンシクロビルが経口投与され、移植後100日目に採血できた198名の血液サンプルから分離した多形核白血球について、遺伝子型変異解析を実施した結果、UL97耐性変異体は検出されなかった。また、移植後12ヵ月までにサイトメガロウイルス感染症が疑われた患者55名についても、UL97耐性変異体は検出されなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名: バルガンシクロビル塩酸塩

(Valganciclovir Hydrochloride)

○化学名: (2*RS*)-2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)methoxy]-3-hydroxypropyl(2*S*)-2-amino-3-methylbutanoate monohydrochloride



C₁₄H₂₂N₆O₅ · HCl : 390.82

○性状:

- ・白色～灰白色の粉末である。
- ・水、*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。
- ・0.001mol/L塩酸試液に溶ける。

【取扱い上の注意】

プラスチック瓶(容器)のキャップの開け方の様にキャップを瓶本体に強く押しつけたまま(カチカチ音がしない状態まで)左に回して開けて下さい。



****【承認条件】**

1. 治療にあたっては、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。
2. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

【包装】

バリキサ錠450mg：60錠(バラ)

****【主要文献】**

- 1) Brown F et al : Clin Pharmacokinet 37 167(1999)
- 2) Czock D et al : Clin Pharmacol Ther 72 142(2002)
- 3) Martin D F et al : N Engl J Med 346 1119(2002)
- 4) Lalezari J et al : J Acquir Immune Defic Syndr 30 392(2002)
- 5) Cheng Y et al : Proc Natl Acad Sci USA 80 2767(1983)
- 6) Freitas V R et al : Antimicrob Agents Chemother 28 240(1985)
- 7) Plotkin S A et al : J Infect Dis 152 833(1985)
- 8) Field A K et al : Proc Natl Acad Sci USA 80 4139(1983)
- 9) Smith K O et al : Antimicrob Agents Chemother 22 55(1982)
- 10) Tocci M J et al : Antimicrob Agents Chemother 25 247(1984)
- 11) Ashton W T et al : Biochem Biophys Res Commun 108 1716(1982)
- 12) Smee D F et al : Mol Cell Biochem 69 75(1985)
- 13) Mar E C et al : J Virol 53 776(1985)
- 14) Tatarowicz W A et al : J Infect Dis 166 904(1992)
- 15) Smith I L et al : J Infect Dis 176 69(1997)
- 16) Erice A et al : J Infect Dis 175 1087(1997)
- 17) Jabs D A et al : J Infect Dis 183 333(2001)
- 18) Boivin G et al : J Infect Dis 184 1598(2001)
- 19) Boivin G et al : J Infect Dis 189 1615(2004)

***【文献請求先】**

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

提携

エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社
スイス・バーゼル

*



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

1101 1
4-747401

(新聞発表用)

1	販売名	アリムタ注射用 100 mg、アリムタ注射用 500 mg
2	一般名	ペメトレキセドナトリウム水和物
3	申請者名	日本イーライリリー株式会社
4	成分・含量	<p>アリムタ注射用 100 mg 1バイアル中 ペメトレキセドナトリウム水和物 151.7 mg (ペメトレキセドとして 108.5 mg を含有)</p> <p>アリムタ注射用 500 mg 1バイアル中 ペメトレキセドナトリウム水和物 713 mg (ペメトレキセドとして 510 mg を含有) (下線部は今回追加)</p>
5	用法・用量	<p>1. <u>悪性胸膜中皮腫</u> シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m² (体表面積) を10分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コースとし、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>2. <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> 通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m² (体表面積) を10分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コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部は今回追加、変更)</p>
6	効能・効果	<p>悪性胸膜中皮腫、<u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>添付文書(案)を別紙として添付 本剤は葉酸代謝拮抗剤に分類される抗悪性腫瘍剤である。</p>

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せん
により使用すること)

アリムタ®注射用 100mg^①
アリムタ®注射用 500mg^②

Alimta® Injection

注射用ベメトレキセドナトリウム水和物

	①	②
承認番号		21900AMX00002
薬価収載		2007年1月
販売開始		2007年1月
国際誕生	2004年2月	2004年2月

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示(2年)

0012

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB₁₂の投与のもとに本剤を投与すること。[<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照]
3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[[慎重投与]の項参照]
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、適宜、体腔液を排出すること。[他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。]
5. 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[[重要な基本的注意]の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 高度な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。]

【組成・性状】

販売名	アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
成分・含量 (1バイアル中)	ベメトレキセドナトリウム 水和物151.7mg (ベメトレキセドとして108.5mg)	ベメトレキセドナトリウム 水和物713mg (ベメトレキセドとして510mg)
添加物 (1バイアル中)	D-マンニトール 106.4mg pH調節剤 適量	D-マンニトール 500mg pH調節剤 適量
性状・剤形	白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末(注射剤)	
pH	6.6～7.8 25mg/mL(生理食塩液)	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1 1mg/mL(生理食塩液)	約1 5mg/mL(生理食塩液)

【効能・効果】

悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 悪性胸膜中皮腫においては、がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌においては、扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと(「臨床成績」の項参照)。

【用法・用量】

1. 悪性胸膜中皮腫

シスプラチンとの併用において、通常、成人にはベメトレキセドとして、1日1回500mg/m²(体表面積)を10分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コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはベメトレキセドとして、1日1回500mg/m²(体表面積)を10分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コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB₁₂を投与すること。
 - (1) 葉酸: 本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
 - (2) ビタミンB₁₂: 本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミンB₁₂として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと(3コースごと)に1回投与する。
2. シスプラチ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。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m²(体表面積)を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。
3. 悪性胸膜中皮腫に対して、本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
4. 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。減量に関する推奨事項- 一回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間を

かけるために投与を延期してもよい。回復時には、表1、2、3のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する場合いずれにも適用する。

表1) 本剤(単剤又は併用)及びシスプラチンの用量調節－血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m ²)
最低好中球数<500/mm ³ 及び最低血小板数≥50,000/mm ³	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の50%

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2) 本剤(単剤又は併用)及びシスプラチンの用量調節－非血液毒性 (注1)、(注2)

	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75%	前回の用量の75%
入院を要する下痢(グレードは問わない)又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%

注1) 米国国立癌研究所共通毒性規準(CTC)
注2) 神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表3) 本剤(単剤又は併用)及びシスプラチンの用量調節－神経毒性

CTCグレード	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
0~1	前回の用量の100%	前回の用量の100%
2	前回の用量の100%	前回の用量の50%

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

(注射液の調製法)

本剤1バイアルに日局生理食塩液を、アリムタ注射用100mgの場合4.2mL、アリムタ注射用500mgの場合20mLを注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25mg/mL(実測値)である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して100mLとして用いる。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 骨髄抑制のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
 - 間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
 - 胸水又は腹水が認められる患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
 - 腎障害のある患者〔本剤は主として腎より排泄される。腎障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニン・クリアランスが45mL/min未満の患者については十分なデータがない。〕
 - 肝障害のある患者〔安全性についての十分なデータがない。〕
 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤とシスプラチンとの併用療法の国内使用経験は限られていることから、入院又は入院環境に準じた管理下で実施すること。
- 発疹が高頻度にかかるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- 胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので、多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。
- 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。
- 動物実験で催奇形性(マウス)及び雄性生殖器に対する影響(マウス:精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ:精細管上皮の変性あるいは壊死)が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

4. 副作用

＜国内臨床試験成績＞

悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用第I/II相試験において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心(96.0%)、ヘモグロビン減少(96.0%)、食欲不振(88.0%)、好中球減少(84.0%)、赤血球減少(84.0%)、白血球減少(80.0%)、嘔吐

(72.0%)、リンパ球減少(64.0%)、倦怠感(56.0%)、血中尿素増加(52.0%)であった。
非小細胞肺癌に対する第Ⅱ相試験において、本剤(500mg/m²又は1,000mg/m²投与)との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は、AST(GOT)上昇(76.9%)、発疹(73.8%)、白血球減少(71.6%)、ALT(GPT)上昇(71.6%)、好中球減少(64.4%)、食欲不振(56.9%)、ヘモグロビン減少(54.2%)、悪心(53.8%)、LDH上昇(52.0%)、リンパ球減少(51.1%)であった。

注)本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(体表面積)である。【用法・用量】の項参照]

<外国臨床試験成績>

第Ⅲ相試験の本剤とシスプラチンとの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例1065例中12例に認められ、そのうち3例は葉酸及びビタミンB₁₂が併用投与とされていない症例であった。安全性評価対象1007例(葉酸及びビタミンB₁₂併用群)中に認められた主な副作用は、悪心(60.5%)、疲労(43.5%)、嘔吐(42.5%)、好中球減少(33.5%)、ヘモグロビン減少(31.9%)、食欲不振(25.5%)、白血球減少(23.6%)であった。

第Ⅲ相試験の本剤単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は、疲労(34.0%)、悪心(30.9%)、食欲不振(21.9%)であった。

(1) 重大な副作用^{注1)}

- 1) 骨髄抑制:白血球減少(71.6%)、好中球減少(64.4%)、ヘモグロビン減少(54.2%)、リンパ球減少(51.1%)、血小板減少(46.2%)、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎(3.6%):間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 重度の下痢(1.3%):重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 脱水(1.3%):脱水があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全:クレアチニン上昇(7.1%)、腎不全、クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

注)非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められた副作用については発現頻度を記載した。

(2) その他の副作用^{注1)}

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	20%以上又は頻度不明 (頻度不明には*)	5-20%	5%未満
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害 ^{注2)}	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、煩眠、運動神経障害 ^{注2)}
眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎
循環器			血圧上昇、心臓液貯留、動悸、不整脈 ^{注2)}
血管障害		ほてり	潮紅
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症

副作用分類	20%以上又は頻度不明 (頻度不明には*)	5-20%	5%未満
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、大腸炎 ^{注3)}	便秘、下痢、口内炎、咽頭粘膜炎 ^{注3)} 、消化不良 ^{注3)}	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、血中LDH上昇、血中ALP上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	尿中ウロビリゲン陽性
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑 ^{注3)} 、蕁麻疹 ^{注3)}
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN上昇	総蛋白増加
その他	倦怠感、発熱、CRP上昇、放射線照射リコー反応 ^{注3)}	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感胃様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、感染 ^{注3)} 、アレルギー反応/過敏症 ^{注3)}

注1)非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した。

注2)外国臨床試験で認められた事象

注3)外国での市販後の報告による

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行については不明である。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候・症状:過量投与時に報告されている主な症状は、骨髄抑制(好中球減少、血小板減少、貧血)、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。
処置:過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 2) 本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。
- 3) 溶解後は室温(15~30℃)又は冷蔵にて保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

(2) 投与時

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

10. その他の注意

遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300~1,200mg/m²の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は2.74時間(範囲:2.28~3.62時間)であった。このときの血漿クリアランスは61.4~109mL/min、定常状態分布容積は10.6~14.8Lであった。第1コース及び第2コース間で血漿中濃度に差は認められなかった¹⁾。

注)本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(体表面積)である。【用法・用量】の項参照]

アリムタ注射用 100mg
アリムタ注射用 500mg (4)

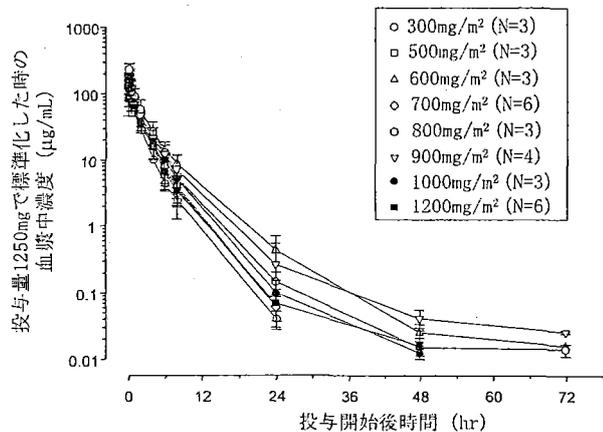


図1) ペマトレキセド投与後の血漿中濃度推移(平均±標準偏差) 外国人におけるデータの薬物動態解析から、葉酸とビタミンB₁₂の併用は、本剤の単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時とも本剤の血漿クリアランスに影響を与えないことが示された。また、本剤とシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった²⁾。

2. 分布 (参考)

マウスに¹⁴C標識体20mg/kgを単回静注したとき、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布した。投与1時間後には、尿、胆の内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、本剤が投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された³⁾。

3. 蛋白結合率

本剤のヒト蛋白結合率は約81%であった。また、本剤のヒト蛋白結合率は腎機能障害による影響をほとんど受けなかった⁴⁾。(in vitro)

4. 代謝

本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから¹⁾、代謝をほとんど受けないと推察された。

5. 排泄

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300~1,200mg/m²¹⁾の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。本剤は点滴静注後24時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は75.2% (64.5%~82.7%)であった¹⁾。

注) 本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(体表面積)である。【用法・用量】の項参照

6. 薬物動態に与える腎機能の影響

日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析により、本剤の薬物動態に与える腎機能の影響を評価した。日本人の腎機能低下患者(クレアチニン・クリアランス45mL/min)に本剤500mg/m²を投与した場合、腎機能が正常な患者(クレアチニン・クリアランス90mL/min)に比較して、本剤の血漿クリアランスが32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)が48%増大すると予測された⁵⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第I/II相試験において、本剤及びシスプラチンを投与された症例の奏効率は36.8% (19例中PR7例)であった。

(2) 非小細胞肺癌患者(化学療法既治療)を対象に国内で実施した第II相試験において、本剤を投与された症例の奏効率は18.5% (108例中PR20例)であった。

2. 外国臨床試験

(1) 悪性胸膜中皮腫患者(化学療法未治療)を対象に米国ほか20ヶ国で実施された第III相試験における、本剤及びシスプラチン併用投与群及びシスプラチン単剤投与群(未承認)¹⁾の成績は、次表のとおりであった⁶⁾。なお、本試験は優越性を検証することを主要目的として実施した。

表1) 外国第III相試験における悪性胸膜中皮腫患者に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群	シスプラチン単剤投与群 ¹⁾
N ¹⁾	226	222
生存期間中央値(月)	12.1	9.3
p値=0.020 ²⁾		

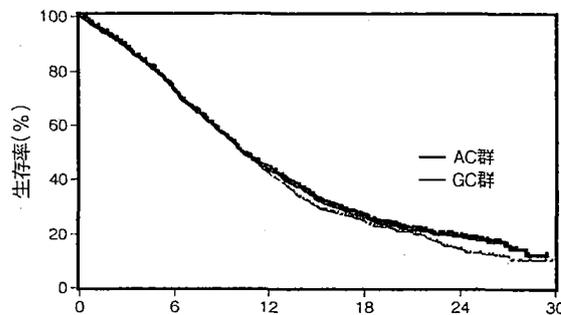
注1) シスプラチン単剤投与群(未承認): 21日を1コースとして第1日目に、シスプラチン75mg/m²を投与
注2) 薬物を投与された症例(葉酸、ビタミンB₁₂の併用なし症例を含む)
注3) ログランク検定(優越性に関する検定)

(2) 非小細胞肺癌患者(化学療法未治療)を対象に米国ほか26ヶ国で実施された第III相試験における、本剤及びシスプラチン併用投与群とゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群の成績は、次表及び図のとおりであった⁷⁾。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表2) 外国第III相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法未治療)に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群 ¹⁾	ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群 ²⁾
N ¹⁾	862	863
生存期間中央値(月)	10.3	10.3
(95%信頼区間)	(9.8~11.2)	(9.6~10.9)
ハザード比	0.94(0.84-1.05) ³⁾	
(95%信頼区間)	p値<0.0001 ⁴⁾	

注1) 本剤及びシスプラチン併用投与群: 21日を1コースとして第1日目に、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²を投与
注2) ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群: 21日を1コースとして第1日目、8日目に、ゲムシタビン1250mg/m²(国内未承認用法・用量)及び第1日目にシスプラチン75mg/m²を投与
注3) すべての無作為割付された症例
注4) 共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比
注5) ワールド検定(非劣性に関する検定)



リスク集団 (at risk)	生存期間(月)					
AC群	862	598	341	146	45	0
GC群	863	590	327	139	34	0

図1) 外国第III相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法未治療)に対する生存率の推移

AC群: 本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群: ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す。

表3) 外国第III相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法未治療)に対する組織型別の効果

組織型別部分集団	生存期間中央値(月)		ハザード比 ¹⁾	(95%信頼区間)
	本剤及びシスプラチン併用投与群	ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群		
扁平上皮癌(N=473)	9.4 (8.4-10.2)	10.8 (9.5-12.1)	1.23	(1.00-1.51)
腺癌(N=847)	12.6 (10.7-13.6)	10.9 (10.2-11.9)	0.84	(0.71-0.99)
大細胞癌(N=153)	10.4 (8.6-14.1)	6.7 (5.5-9.0)	0.67	(0.48-0.96)
その他 ²⁾ (N=252)	8.6 (6.8-10.2)	9.2 (8.1-10.6)	1.08	(0.81-1.45)

注1) ハザード比が1を下回る場合は本剤及びシスプラチン群がゲムシタビン及びシスプラチン群に比較して生存期間が良いことを示す
注2) 共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比
注3) その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるの不明らかでなかった症例等を含む

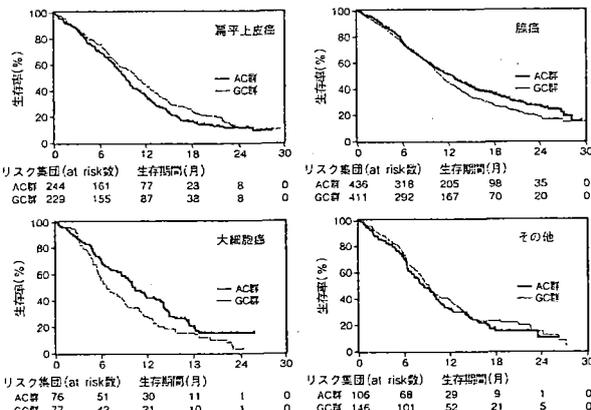


図2) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法未治療)に対する組織型別生存率の推移

AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

(3) 非小細胞肺癌患者(化学療法既治療)を対象に米国ほか23カ国で実施された第Ⅲ相試験における、本剤投与群及びドセタキセル投与群(国内未承認用量)²³⁾の成績は、次表及び図のとおりであった⁸⁾。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表4) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法既治療)に対する効果

	本剤投与群	ドセタキセル投与群 ²³⁾
N ²⁴⁾	283	288
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.3 (7.0~9.4)	7.9 (6.3~9.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.99(0.82-1.20) p値=0.251 ²⁵⁾	

注1)ドセタキセル投与群(国内未承認用量):21日を1コースとして第1日目に、ドセタキセル75mg/m²を投与
注2)すべての無作為割付された症例
注3)ワルド検定(非劣性に関する検定)

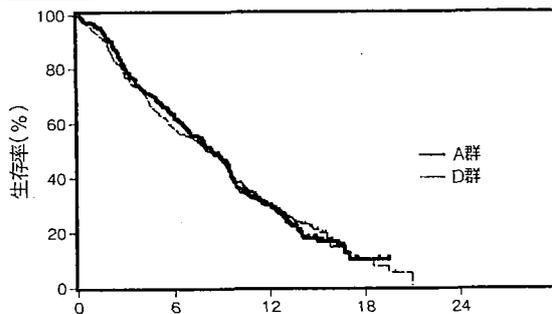


図3) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法既治療)に対する生存率の推移

A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す。

表5) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法既治療)に対する組織型別の効果

組織型別部分 集団	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)		ハザード比 ²⁶⁾ (95%信頼区間)
	本剤投与群	ドセタキセル群	
扁平上皮癌 (N=172)	6.2 (4.9-8.0)	7.4 (5.6-9.5)	1.56 (1.08-2.26)
腺癌(N=301)	9.0 (7.6-9.6)	9.2 (7.5-11.3)	0.92 (0.69-1.22)
大細胞癌 (N=47)	12.8 (5.8-14.0)	4.5 (2.3-9.1)	0.27 (0.11-0.63)
その他 ²⁶⁾ (N=51)	9.4 (6.0-10.1)	7.9 (4.0-8.9)	0.57 (0.27-1.20)

注1)ハザード比が1を下回る場合は本剤投与群がドセタキセル群に比較して生存期間が長いことを示す
注2)共変量としてECOG PS、前化学療法からの期間、性別、病期を用い調整したハザード比
注3)その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのかわからなかった症例等を含む

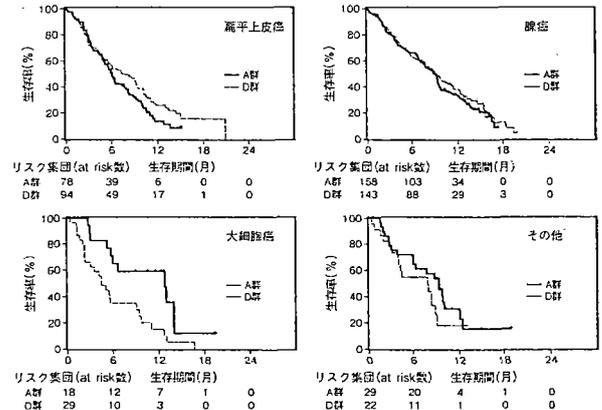


図4) 外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者(化学療法既治療)に対する組織型別生存率の推移

A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

なお、発疹の発現及び重症化を軽減するため、外国臨床試験では、本剤投与前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾン⁹⁾を1回4mg、1日2回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回の本剤投与時から外国臨床試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

(1) In vitro試験

本剤はヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し⁹⁾、更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果の増強がみられた。また、各種ヒト由来非小細胞肺癌株(細気管支肺胞上皮癌、腺癌、大細胞肺癌、扁平上皮癌)に対しても濃度に依存して腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁰⁾。

(2) In vivo試験

本剤は、腹側皮下にヒト由来非小細胞肺癌(H2122腺癌)を移植した異所移植ヌードマウスの腫瘍増殖を有意に抑制した。また、同細胞株を左肺に移植した同所移植ヌードラットにおいて延命作用を示した¹⁰⁾。

2. 作用機序

ペメトレキセドは、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。本剤は細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け^{11)、12)}、チミジル酸シンターゼ(TS)、ジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)、グリシニアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ(GARFT)などを阻害する¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ペメトレキセドナトリウム水和物(JAN)

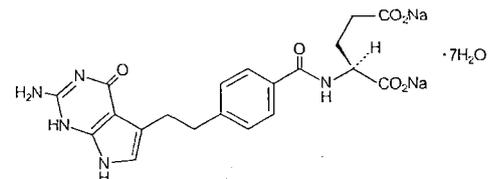
Pemetrexed Sodium Hydrate

化学名: Disodium N-[4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-glutamate heptahydrate

分子式: C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆·7H₂O

分子量: 597.48

構造式:



性状: 白色の粉末又は塊である。

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

【承認条件】

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

アリムタ注射用 100mg
アリムタ注射用 500mg (6)

【包装】

注射剤100mg:1バイアル
注射剤500mg:1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Nakagawa, K. et al.: Br. J. Cancer, 95, 677(2006)
- 2) 社内資料:薬物動態学的相互作用
- 3) 社内資料:マウスにおける組織分布
- 4) 社内資料:ヒト血漿における *in vitro* 蛋白結合率
- 5) 社内資料:クリアランスと腎機能との関連
- 6) Vogelzang, N. J. et al.: J. Clin. Oncol., 21, 2636 (2003)
- 7) 社内資料:非小細胞肺癌患者(化学療法未治療)に対するシスプラチンとの併用第Ⅲ相比較試験
- 8) Hanna, N. et al.: J. Clin. Oncol., 22, 1589(2004)
- 9) Britten, C. D. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 44, 105(1999)
- 10) Chan, D. C. et al.: Proc Amer Assoc Cancer Res., 47, 1278(2006)
- 11) Habeck, L. L. et al.: Mol. Pharmacol., 48, 326 (1995)
- 12) Zhao, R. et al.: Clin. Cancer Res., 6, 3687(2000)
- 13) Shih, C. et al.: Cancer Res., 57, 1116(1997)

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間:月～金 8:45～17:30

®:登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PB0012JJAP

(新聞発表用)

1	販 売 名	ネクサバル錠 200mg
2	一 般 名	ソラフェニブトシル酸塩
3	申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
4	成分・含量	ネクサバル錠 200mg [1 錠中にソラフェニブトシル酸塩 274mg (ソラフェニブとして 200mg) を含有]
5	用法・用量	通常、成人にはソラフェニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効能・効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、 <u>切除不能な肝細胞癌</u>
7	備 考	本剤は、キナーゼ阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤である。

貯法: 気密容器・室温保存
(取扱い上の注意の項参照)

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^注

ネクサバル錠 200mg

使用期限: 外箱に表示

(ソラフェニブトシル酸塩錠)



Nexavar® 200mg

承認番号	22000AMX00014
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年4月
効能追加	
国際誕生	2005年12月

■ 警告

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

■ 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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

■ 組成・性状

販売名	ネクサバル錠 200mg
成分・含量	1錠中、ソラフェニブ 200mg (ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg) 含有
添加物	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 4000、酸化チタン、三二酸化鉄
色・剤形	赤色のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)	200  
直径 (mm)	10
厚さ (mm)	4.5
重さ (mg)	349.85

■ 効能・効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して
 - (1) サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕
 - (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 切除不能な肝細胞癌に対して
 - (1) 局所療法 (経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等) の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - (3) 肝細胞癌患者に本剤を使用する場合には、肝機能障害の程度、局所療法の適応の有無、全身化学療法歴等について、「臨床成績」の項の内容に準じて、適応患者の選択を行うこと。

■ 用法・用量

通常、成人にはソラフェニブとして1回 400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕
- (2) 肝細胞癌に対する局所療法との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (4) 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回 400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回 400mgを1日1回経口投与
2段階減量	1回 400mgを隔日経口投与

皮膚毒性

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード 1: 手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。
グレード 2: 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7日以内に改善が見られない場合	グレード0~1に軽快するまで休薬する。
	あるいは2回目又は3回目	本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。(400mg1日1回又は400mg隔日1回)
	4回目	本剤の投与を中止する。
グレード 3: 手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる程度の不快な症状	1回目又は2回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する。
	3回目	本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。(400mg1日1回又は400mg隔日1回)
	3回目	本剤の投与を中止する。

血液学的毒性

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード 0~2	投与継続	変更なし
グレード 3	投与継続	1段階減量 ^b
グレード 4	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 ^a	1段階減量 ^b

- a. 30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
 b. 2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

非血液学的毒性^a

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード 0~2	投与継続	変更なし
グレード 3	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 ^b	1段階減量 ^c
グレード 4	投与中止	投与中止

- a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
 b. 30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
 c. 2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [使用経験がない.]
- 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある.]
- 血栓塞栓症の既往のある患者 [心筋虚血，心筋梗塞などがあられるおそれがある.]
- 脳転移のある患者 [脳出血があられるおそれがある.]
- 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 血圧の上昇が認められることがあるので，本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧があられた場合には，降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。重症，持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があられた場合には，投与の中止を考慮すること。 [「重大な副作用」の項参照]
- 創傷治癒を遅らせる可能性があるため，手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。
- 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があられることがあるので，本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。 [「重大な副作用」の項参照]
- 手足症候群，剥脱性皮膚炎，多形紅斑があられることがあるので，必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること。 [「重大な副作用」の項参照]
- AST (GOT)，ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害，黄疸があられることがあるので，本剤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。 [「重大な副作用」の項参照]
- 急性肺障害，間質性肺炎があられることがあるので，本剤の投与にあたっては，呼吸困難，発熱，咳嗽等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害，間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 また，呼吸困難，発熱，咳嗽等の症状があられた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。 [「重大な副

作用」の項参照]

(7) リンパ球減少があられることがあるので，定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，感染症の発現に留意すること。

3. 相互作用

In vitro 試験において，本剤は薬物代謝酵素チトクローム P4503A4 (CYP3A4) による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素 (UGT1A9) によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので，本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には，注意して投与すること。また，*in vitro* 試験で，本剤の UGT1A1，UGT1A9，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP2C8 に対する阻害活性が示されており，これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の AUC がそれぞれ 26~42% 及び 67~120% 増加するとの報告がある ¹⁾ 。	本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することにより，SN-38 の代謝を阻害し，血中濃度を上昇させる可能性がある。
ドキシソルピシン	ドキシソルピシンの AUC が 21% 増加したとの報告がある ²⁾ 。	機序不明
CYP3A4 誘導薬（リファンピシン，フェノバルビタール，フェニトイン，カルバマゼピン，デキサメタゾン等）及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	リファンピシンとの併用により本剤の AUC が 37% 減少したとの報告がある ³⁾ 。CYP3A4 誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	<i>In vitro</i> 試験において，本剤は CYP3A4 によって代謝されることが示唆されている。
ワルファリン	ワルファリンを併用した症例において，出血又はプロトロンビン時間の延長 (INR 値の上昇) の報告がある ⁴⁾ 。本剤とワルファリンを併用する場合には，定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニタリングを行うこと。	機序不明
ドセタキセル	ドセタキセルの AUC が 36~80% 増加したとの報告がある ⁵⁾ 。	機序不明

4. 副作用

腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験⁶⁾及び肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験⁷⁾において、145例中141例(97.2%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、リパーゼ上昇85例(58.6%)、手足症候群80例(55.2%)、アミラーゼ上昇59例(40.7%)、発疹59例(40.7%)、脱毛53例(36.6%)、下痢51例(35.2%)、高血圧40例(27.6%)、疲労23例(15.9%)、食欲不振21例(14.5%)、痒痒21例(14.5%)、体重減少18例(12.4%)、嘔声16例(11.0%)、AST(GOT)上昇15例(10.3%)等であった。(肝細胞癌効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 手足症候群(10%以上)、剥脱性皮膚炎(1~10%未満)、多形紅斑(0.1~1%未満)：手足症候群、剥脱性皮膚炎、多形紅斑があらわれることがあるので、皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。
- 2) 高血圧クリーゼ(0.1~1%未満)：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 可逆性後白質脳症(0.1~1%未満)：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、可逆性後白質脳症が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) 消化管穿孔(0.1~1%未満)：消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、消化管穿孔が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 出血(消化管出血、気道出血、脳出血、口腔内出血、鼻出血、爪床出血、血腫)(10%以上)：消化管出血、気道出血、脳出血等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 心筋虚血・心筋梗塞(0.1~1%未満)：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) うっ血性心不全(0.1~1%未満)：うっ血性心不全があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 肝機能障害・黄疸(0.1~1%未満)：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 膵炎(0.1~1%未満)：膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には、本剤を休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 急性肺障害、間質性肺炎(頻度不明)：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満
過敏症			過敏性反応(皮膚反応及び蕁麻疹を含む)
血液	リンパ球減少	白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血	INR上昇、プロトロンビン時間延長
皮膚	発疹、脱毛、痒痒、紅斑	皮膚乾燥、瘡瘍、皮膚落屑	湿疹
精神神経系		うつ、末梢感覚神経障害、耳鳴	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	
呼吸器		嘔声	鼻漏
循環器	高血圧		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	便秘、口内炎(口内乾燥及び舌痛を含む)、消化不良、嚥下障害、食欲不振	胃食道逆流性疾患、胃炎
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇、Al-P上昇、胆嚢炎、胆管炎
その他	疲労、疼痛(口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む)、低リン酸血症	無力症、発熱、インフルエンザ様症状、体重減少、勃起不全	毛包炎、感染、女性化乳房、甲状腺機能低下、低ナトリウム血症、脱水

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導すること。[動物実験(ラット、ウサギ)でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている^{8) 9)}]
- (2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット、経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[小児等に対する使用経験がない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている¹⁰⁾。]

8. 過量投与

国外臨床試験において投与された最高用量は、800mg 1日2回である。この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

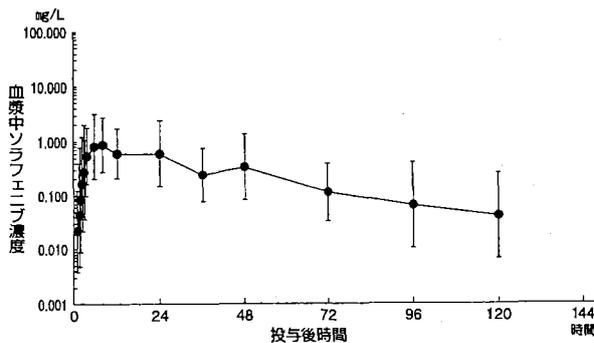
- (1) 本剤投与後にケラトアkantoma、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。
- (2) 反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等、ラットにおいて黄体の中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている^{11)~13)}。

■ 薬物動態

1. 血中濃度¹⁴⁾

(1) 日本人固形癌患者に本剤 400mg を単回投与した際の血漿中濃度

日本人固形癌患者 6 例に本剤 400mg を単回経口投与した際の血漿中濃度は、投与 8 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) 1.21mg/L に達した。消失半減期 ($t_{1/2}$) は 25.5 時間であり、血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) は 35.4mg·h/L であった。



日本人固形癌患者に本剤 400mg を単回経口投与した際の血漿中濃度推移 (n=6, 幾何平均値/幾何標準偏差, 片対数表示)

日本人固形癌患者に本剤 400mg を単回投与した際の薬物動態学的パラメータ [n=6, 幾何平均値 (幾何標準偏差)]

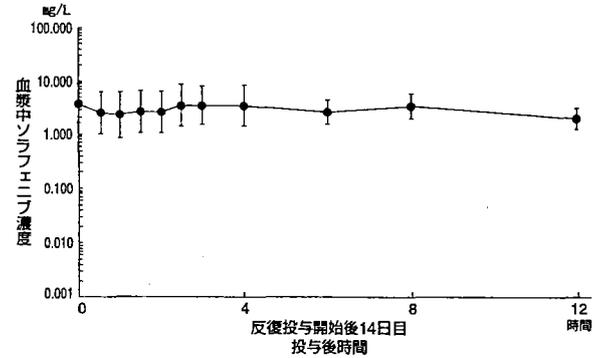
投与量	AUC _{0-∞} (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
400mg	35.4 (3.50)	1.21 (3.57)	8 [3~24]	25.5 (1.47)	11.3 (3.50)

※: 中央値 [範囲]

t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間 CL/F: 全身クリアランス

(2) 日本人固形癌患者に本剤 400mg を 1日2回反復投与した際の血漿中濃度

日本人固形癌患者 6 例に本剤 400mg を 1日2回反復投与した際、投与開始後 10 日後には定常状態に達した。定常状態における血漿中濃度推移は平坦であり、一定の濃度を維持していた。反復投与開始から 14 日後の C_{max} 及び AUC は、それぞれ、4.9mg/L 及び 36.7mg·h/L であった。



日本人固形癌患者に本剤 400mg を 1日2回反復投与した際の血漿中濃度推移 (n=6, 幾何平均値/幾何標準偏差, 片対数表示)

日本人固形癌患者に本剤 400mg を 1日2回反復投与した際の薬物動態学的パラメータ [n=6, 幾何平均値 (幾何標準偏差)]

投与量	AUC ₀₋₁₂ (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)
400mg	36.7 (1.92)	4.9 (1.96)

2. 食事の影響 (外国人における成績)¹⁵⁾

健康成人 15 例に、高脂肪食 (約 900~1000kcal, 脂肪含量 50~60%) 摂取直後、中脂肪食 (約 700kcal, 脂肪含量 30%) 摂取直後及び空腹時に本剤 400mg を単回経口投与した場合、中脂肪食後に投与した際の AUC は、空腹時と比較し 14% 増加し、高脂肪食後に投与した際は 29% 低下した。

3. 腎機能障害を伴う被験者における薬物動態 (外国人における成績)¹⁶⁾

軽度の腎機能障害 (クレアチンクリアランス (Ccr) 50~80mL/min)、中等度の腎機能障害 (Ccr 30~<50mL/min) 及び、重度の腎機能障害 (Ccr <30mL/min) を有する被験者に、本剤 400mg を経口投与した場合、腎機能低下による本剤の薬物動態への影響は見られなかった。なお、腎透析を受けている患者における検討は行っていない。

4. 肝機能障害を伴う固形癌患者における薬物動態⁷⁾

日本人固形癌患者において、軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) 患者 6 例及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) 患者 6 例に本剤 400mg を 1日2回経口投与した場合、本剤の AUC は、それぞれ、33.47mg·h/L 及び 29.45mg·h/L であり、肝機能障害のない固形癌患者と比較し、それぞれ 9% 及び 20% 減少した。なお、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者での検討は行っていない。

5. 代謝^{14, 17, 18)}

マスバランス試験の結果、8 種の代謝物が同定され、うち 5 種が血漿中に検出された。日本人固形癌患者に本剤を 1日2回反復投与した際、定常状態における未変化体 AUC が占める割合は、総 AUC に対して約 74~90% であった。血漿中主代謝物 (ピリジン基の N-酸化体) の定常状態における AUC は総 AUC の約 6~12% であった。

6. 排泄 (外国人における成績)¹⁸⁾

健康成人 4 例に 14C 標識ソラフェニブ 100mg を溶液にて単回経口投与した場合、投与 14 日目までに糞中に 77%、尿中に 19% が回収され合計 96% が排泄された。糞中には未変化体として 50.7% が、カルボン酸体として 19.1% が排泄された。尿中にはソラフェニブのグルクロン酸抱合体が 14.8%、ピリジン基の N-酸化体のグルクロン酸抱合体が 2.7% 排泄された。

7. 薬物間相互作用 (in vitro 試験及び外国人における成績)

本剤は CYP3A4 及び UGT1A9 により代謝されるが、健康成人 16 例に、ケトコナゾール (400mg) を 1日1回 7 日間反復投与中に、本剤 50mg を単回経口投与した際の AUC に変化は認められなかった¹⁹⁾。

本剤は CYP2C19, 2D6 及び 3A4 を Ki 値 17, 22 及び 29µM で阻害したが^{20, 21)}、それぞれのプローブ基質であるミダゾラム、デキストロメトランフェン及びオメプラゾールを本剤 400mg 1日2回 28 日間反復投与時に併用しても、これら薬物の曝露量に変化は認められなかった²²⁾。本剤は CYP2C9 を Ki 値 7~8µM で阻害したが^{20, 21)}、CYP2C9 の基質であるワルファリンを併用投与した患者の PT-INR の最大変化率は、プ

ラセボ群を超えるものではなかった⁴⁾。

本剤は、CYP2B6及びCYP2C8をKi値5-6 μ M及び1-2 μ Mで阻害した^{20, 21, 23, 24)}。

8. 蛋白結合率

本剤は血漿蛋白と高い結合能を示し、ヒト血漿蛋白結合率は99.5%であった。主にアルブミンと結合し、その他に α -グロブリン、 β -グロブリン及び低比重リポ蛋白(LDL)にも結合した^{25, 26)}。

■ 臨床成績

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

1. 国内データ

第II相臨床試験⁶⁾はサイトカイン製剤(インターフェロン α , インターフェロン γ , インターロイキン2)及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象とし、RECISTによる奏効率を有効性の主要評価項目として実施した。本試験における有効性評価対象例129例のうち、組織型分類では淡明細胞癌が112例(86.8%)であり、Motzerリスク分類では低リスク患者が52例(40.3%)、中等度リスク患者が77例(59.7%)であった。腫瘍評価判定委員会により16例が奏効と判定された(奏効率:12.4% [95%信頼区間:7.3-19.4%])。

2. 外国データ

全身投与による治療1レジメン(インターフェロン α , インターロイキン2等)の治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、全生存期間(OS)を主要評価項目、無増悪生存期間(PFS)、奏効率等を副次的評価項目とする第III相臨床試験²⁷⁾が実施された。有効性評価対象となったのは、769例(ソラフェニブ群384例、プラセボ群385例)であり、組織型分類では、ソラフェニブ群377例(98.2%)、プラセボ群380例(98.7%)が淡明細胞癌であった。Motzerリスク分類では、ソラフェニブ群の200例(52.1%)、プラセボ群の194例(50.4%)が低リスク患者であり、他は中等度リスク患者であった。有効性評価対象例において、PFSの中央値はプラセボ群で84日、ソラフェニブ群で168日であった。PFSに関する解析はMotzerリスク分類及び国による層別Log-rank検定により行い、その結果、ソラフェニブのPFSに対する効果は有意であった($p < 0.000001$)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.51(95%信頼区間:0.43-0.60)であった。また、OSについて、イベント(死亡)数が220にて中間解析を行った結果、層別Log-rank検定のp値は0.015であり、中間解析の有意水準として設定された0.0005には至らなかったものの、ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.71(95%信頼区間:0.54-0.94)であり、ソラフェニブ群ではプラセボ群に比して39%の延長を示した。

<切除不能な肝細胞癌>

1. 外国データ

全身化学療法歴のない切除又は局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線治療等)が適用されない、Child-Pugh分類Aの肝細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、OS等を主要評価項目、TTP(time to progression)等を副次的評価項目とする第III相臨床試験²⁸⁾が実施された。有効性評価対象となったのは、602例(ソラフェニブ群299例、プラセボ群303例)であった。OSの中央値はプラセボ群241日、ソラフェニブ群324日であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なOSの延長が認められた($p = 0.000583$)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.6931(95%信頼区間:0.5549-0.8658)であった。

■ 薬効薬理

1. 抗腫瘍効果²⁹⁻³¹⁾

本剤は腎細胞癌細胞株(RENCA, 786-O)及び肝細胞癌細胞株(PLC/PRF/5)を移植したマウスにおいて腫瘍の増殖を抑制した。さらに、*k-ras*又は*b-raf*の変異を有するヒト由来腫瘍の他、EGFR等の増殖因子受容体を過剰発現している腫瘍の担癌マウスにおいても、腫瘍増殖を抑制した。

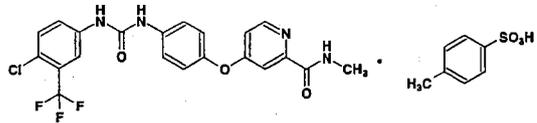
2. 作用機序²⁹⁻³¹⁾

*In vitro*試験において、本剤は腫瘍進行に関与するC-Raf、正常型及び変異型B-Rafキナーゼ活性、並びにFLT-3、c-KITなどの受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。さらに、本剤は腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子(VEGF)受容体、血小板由来成長因子(PDGF)受容体などのチロシンキナーゼ活性を阻害した。

*In vivo*試験では、本剤は腎細胞癌及び肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスにおいて、腫瘍組織中の血管新生を抑制した。また、肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスでは、腫瘍細胞のアポトーシス、及びERKリン酸化も抑制した。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: ソラフェニブチル酸塩 (Sorafenib Tosilate) JAN (Sorafenib) INN

化学名: 4-[4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido]phenoxy]-*N*-methylpyridine-2-carboxamide mono (4-methylbenzenesulfonate)

分子式: $C_{21}H_{16}ClF_3NaO_3 \cdot C_7H_8O_3S$

分子量: 637.03

融点: 223-231 $^{\circ}$ C

性状: 本品は白色一わずかに黄褐色を帯びた白色の粉末である。

本品はジメチルスルホキシド又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数: 本品はオクタノール/水及びオクタノール/リン酸塩緩衝液にほとんど溶けないため、分配係数を測定することはできなかった。

■ 取扱い上の注意

アルミ袋の開封後は吸湿により製剤の溶出性が低下することがあるので、湿気を避けて保存すること。

■ 承認条件

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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

■ 包装

錠剤 PTP包装 56錠 (28錠 \times 2)

■ 主要文献

- 1) Mross, K. et al. : *Eur. J. Cancer*, 43, 55 (2007)
- 2) Christensen, O. et al. : バイエル薬品社内資料 (2007)
- 3) Lettieri, J. et al. : バイエル薬品社内資料 (2006)
- 4) Anderson, S. et al. : バイエル薬品社内資料 (2007)
- 5) Christensen, O. et al. : バイエル薬品社内資料 (2005)
- 6) 中島圭子他 : バイエル薬品社内資料 (2007)
- 7) Furuse, J. et al. : *Cancer Sci.*, 99 (1), 159 (2008)
- 8) Klaus, A. M. et al. : バイエル薬品社内資料 (2004)
- 9) Langewische, F. W. et al. : バイエル薬品社内資料 (2004)
- 10) Ruf, J. et al. : バイエル薬品社内資料 (2000)
- 11) Renhof, M. et al. : バイエル薬品社内資料 (2000)
- 12) Wahle, B. S. : バイエル薬品社内資料 (2003)
- 13) Wetzig, H. et al. : バイエル薬品社内資料 (2004)
- 14) 中島圭子他 : バイエル薬品社内資料 (2006)
- 15) Smith, W. B. : バイエル薬品社内資料 (2003)

- 16) Mazzu, A. et al. : バイエル薬品社内資料 (2006)
- 17) 中島圭子他 : バイエル薬品社内資料 (2006)
- 18) Christensen, O. et al. : バイエル薬品社内資料 (2005)
- 19) Lathia, C. et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 57 (5) , 685 (2006)
- 20) Stresser, D. M. : バイエル薬品社内資料 (2000)
- 21) Radtke, M. : バイエル薬品社内資料 (2004)
- 22) Lathia, C. et al. : バイエル薬品社内資料 (2005)
- 23) Radtke, M. : バイエル薬品社内資料 (2000)
- 24) Radtke, M. : バイエル薬品社内資料 (2005)
- 25) Kohlsdorfer, C. et al. : バイエル薬品社内資料 (2004)
- 26) Kohlsdorfer, C. : バイエル薬品社内資料 (2004)
- 27) Escudier, B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 356, 125 (2007)
- 28) Llovet, J. M. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 359, 378 (2008)
- 29) Wilhelm, S. et al. : *Cancer Research*, 64, 7099 (2004)
- 30) Chang, Y. S. et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 59 (5) , 561 (2007)
- 31) Liu, L. et al. : *Cancer Research*, 66, 11851 (2006)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ・ 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田二丁目4番9号

希少疾病用医薬品の指定の取り消しについて

【医薬品第二部会】

No.	指定番号	医薬品の名称	効能又は効果	製造販売元	指定日	承認日
1	(6薬)第46号	INFβモチダ注射用100万単位 同 100万単位 同 100万単位 (インターフェロン ベータ)	亜急性硬化性全脳炎患者におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制 ※ 変異麻疹ウイルスによる遅発性ウイルス感染症で、重篤な中枢神経症状を呈する予後不良の疾患。本剤による薬物治療は、同効能をもつインターフェロン製剤であるスミフェロン300に代替可能。 本製剤の主な用途であったC型肝炎関連の効能について、PEG-INF+リバビリンが治療の主流となり、使用量の減少のため、本製剤の販売中止予定について届出された。 指定の取消しは、製造販売業者の届出に基づくもの。 その他の効能は以下のとおり ・ 皮膚悪性黒色腫、膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫 ・ HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 ・ C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善	持田製薬株式会社	平成6年7月1日	平成11年3月12日 (効能追加)

平成21年4月27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	再審査期間	承認年月日
1	アリミデックス錠1mg	アストラゼネカ(株)	アナストロゾール	閉経後乳癌	6年	平成12年12月22日
2	クリキシバンカプセル200mg	萬有製薬(株)	硫酸インジナビル エタノール付加物	○後天性免疫不全症候群(エイズ) ○治療前のCD4リンパ球数500/mm ³ 以下の症候性及び無症候性HIV感染症	10年	平成9年3月28日