

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品アセリオ静注用1000mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、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可否について
(資料No.1)
- 議題2 医薬品プレナー13水性懸濁注の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、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可否について
(資料No.2)
- 議題3 医薬品細胞培養インフルエンザワクチンH5N1「バクスター」及び細胞培養インフルエンザワクチンH5N1「タケダ」5mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、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可否について
(資料No.3)
- 議題4 医薬品アバスチン点滴静注用100mg/4mL及び同点滴静注用400mg/16mL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
(資料No.4)
- 議題5 医薬品プログラフカプセル0.5 mg及び同カプセル1 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.5)
- 議題6 デノスマブ(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
(資料No.6)
- 議題7 ONO-4538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
(資料No.7)
- 議題8 生物学的製剤基準の一部改正について
(資料No.14)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品タルセバ錠25mg、同錠100mg及び同錠150mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.8)
- 議題2 医薬品ハーセプチン注射用60及び同注射用150の製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.9)
- 議題3 医薬品ハイカムチン注射用1.1mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.10)
- 議題4 医薬品リツキサン注10 mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.11)
- 議題5 優先審査指定品目の審査結果について
(シメプレビル)
(資料No.12)
- 議題6 医療用医薬品の承認条件の解除について
(ドキシル注20mg)
(オレンシア点滴静注用250mg)
(資料No.13-1)
(資料No.13-2)

4. その他

5. 閉会

平成25年5月27日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	アセリオ静注用1000mg	テルモ(株)	製販	承認	アセトアミノフェン	経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱を効能・効果とする新投与経路医薬品	—	6年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	プレバナー13水性懸濁注	ファイザー(株)	製販	承認	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F)による侵襲性感染症の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	(1)細胞培養インフルエンザワクチンH5N1「バクスター」 (2)細胞培養インフルエンザワクチンH5N1「タケダ」5mL	(1)バクスター(株) (2)武田薬品工業(株)	製販 製販	承認 承認	細胞培養インフルエンザワクチン(H5N1株)	新型インフルエンザ(H5N1)の予防を効能・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 製剤:劇薬
審議	アバスチン点滴静注用100mg/4mL 同 点滴静注用400mg/16mL	中外製薬(株)	製販	一変 一変	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	悪性神経膠腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	プログラフカプセル0.5 mg 同 カプセル1 mg	アステラス製薬(株)	製販	一変 一変	タクロリムス水和物	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	タルセバ錠25mg 同 錠100mg 同 錠150mg	中外製薬(株)	製販 製販 製販	一変 一変 一変	エルロチニブ塩酸塩	EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	残余(平成27年10月18日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	ハーセプチン注射用60 同 注射用150	中外製薬(株)	製販	一変 一変	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	HER2過剰発現が確認された乳癌を効能・効果とする新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体:非該当 製剤:非該当
報告	ハイカムチン注射用1.1mg	日本化薬(株)	製販	一変	ノギテカン塩酸塩	小児悪性固形腫瘍の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体:毒薬 製剤:劇薬
報告	リツキサン注10 mg/mL	全薬工業(株)	製販	一変	リツキンマブ(遺伝子組換え)	①免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、②ウェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体:非該当 製剤:非該当

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	デノスマブ(遺伝子組換え)	<p>骨巨細胞腫</p> <p>※骨巨細胞腫は、主として、長管骨の骨端部、脊椎、仙骨などに発現する良性の原発性骨腫瘍で、その増殖は速く、骨の著しい破壊と軟部組織周囲にまで浸潤する特徴がある。</p> <p>1972年～2008年(2004年及び2005年を除く)の国内発症報告は計2541名(全国骨腫瘍患者登録一覧表平成20年)であり、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考えられる。</p> <p>現在のところ、骨巨細胞腫を適応症として承認されている医薬品はない。切除可能な骨巨細胞腫患者にとっては外科的処置が唯一の根治治療となるが、切除不能又は転移性の骨巨細胞腫患者にとっては、根治療法はないため、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>本剤の本効能・効果については、米国、欧州等において既に承認申請されており、国内においても、第Ⅱ相試験を実施中であることから、本剤の開発の可能性は高いと考えられる。</p>	第一三共株式会社

2 ONO-4538	<p>悪性黒色腫</p> <p>※悪性黒色腫は皮膚の色素産生細胞であるメラノサイト又は母斑細胞が悪性化した腫瘍であり、遠隔転移を有する悪性黒色腫の5年生存率は20%以下と極めて予後不良である。</p> <p>厚生労働省による2011年の患者調査結果によると、患者数は約4,000人とされており、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考えられる。</p> <p>本邦では、早期の悪性黒色腫に対しては外科切除が行われるが、切除不能な進行期の悪性黒色腫に対する標準薬物療法は、ダカルバジン単剤療法のみである。しかし、その有益性は満足できるものではなく、また、現時点で予後を有意に改善する薬物療法は存在しないため、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>国内において第Ⅱ相試験が実施中であり、そのうち有効性評価が可能な被験者において、その奏効率及び無増悪生存期間は、他試験で報告されているダカルバジン単剤及び海外で既に承認されている他の医薬品の効果を上回ることから、開発の可能性はありと考えられる。</p>	小野薬品工業株式会社
------------	--	------------

(新聞発表用)

1	販売名	タルセバ錠25mg タルセバ錠100mg タルセバ錠150mg
2	一般名	エルロチニブ塩酸塩
3	申請者名	中外製薬株式会社
4	成分・分量	①タルセバ錠25mg：1錠中にエルロチニブ塩酸塩 27.32 mg (エルロチニブとして25 mg) を含有 ②タルセバ錠100mg：1錠中にエルロチニブ塩酸塩 109.29 mg (エルロチニブとして100 mg) を含有 ③タルセバ錠150mg：1錠中にエルロチニブ塩酸塩 163.93 mg (エルロチニブとして150 mg) を含有
5	用法・用量	①② 1.非小細胞肺癌の場合 通常、成人にはエルロチニブとして150 mg を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の <u>状態</u> により適宜減量する。 2.治癒切除不能な膵癌の場合 ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100 mg を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の <u>状態</u> により適宜減量する。 ③ 通常、成人にはエルロチニブとして150 mg を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の <u>状態</u> により適宜減量する。 <p style="text-align: right;">(下線部は今回変更)</p>
6	効能・効果	①② ○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ○ <u>EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌</u> ○治癒切除不能な膵癌 ③ ○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ○ <u>EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌</u> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
7	備考	「添付文書(案)」は、別紙として添付 本剤は、上皮増殖因子受容体/ヒト上皮増殖因子受容体 I 型 (EGFR/HER1) チロシンキナーゼに対する選択的阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤であり、今回非小細胞肺癌(一次化学療法)に関する効能追加について申請した。

201●年●月改訂(第●版)

201●年●月改訂

規制区分: 劇薬
処方せん医薬品^{※1}

貯法: 室温保存

使用期限: 3年(外箱に表示の
使用期限内に使用
すること)

抗癌性腫瘍剤/
上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

タルセバ錠 25mg

タルセバ錠 100mg

TARCEVA®

エルロチニブ塩酸塩錠

日本標準商品分類番号

874291

	錠 25mg	錠 100mg
承認番号	21900AMX01758	21900AMX01759
薬価収載	2007年12月	2007年12月
販売開始	2007年12月	2007年12月
効能追加		
国際誕生	2004年11月	2004年11月



【警告】

- 本剤は、緊急時に十分に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、添付文書を参照して、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、本剤及び併用薬剤の添付文書を参照して十分に注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報)、非小細胞肺癌、膵癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。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。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
- 膵癌を対象とした本剤とゲムシタピンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率(8.5%)は、海外第Ⅲ相試験(3.5%)や、非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験(5.3%)及び二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)(4.5%)と比べて高いこと等から、膵癌に使用する場合には、【臨床成績】の項の国内臨床試験における対象患者を参照して、本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること(「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照)。
 - 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
 - 本剤投与開始後は、胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		タルセバ錠 25mg	タルセバ錠 100mg
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	エルロチニブ塩酸塩 27.32mg (エルロチニブとして 25mg)	エルロチニブ塩酸塩 109.29mg (エルロチニブとして 100mg)
	添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 400、酸化チタン	
色・剤形		白色～黄白色のフィルムコーティング錠	
識別コード		T25	T100
形状	上面		
	下面		
	側面		
直径		約 6.5mm	約 8.9mm
厚さ		約 3.3mm	約 4.9mm
質量		103.00mg	309.00mg

【効能・効果】

- 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
- EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌
- 治癒切除不能な膵癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 非小細胞肺癌及び膵癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を慎重に行うこと。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【用法・用量】

1. 非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはエルロチニブとして 150mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の**状態**により適宜減量する。

2. 治癒切除不能な膵癌の場合

ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして 100mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 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＞

- 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mg ずつ減量すること。
- 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUC が増加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。
- 非小細胞肺癌では、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。
- 治癒切除不能な膵癌では、本剤をゲムシタピン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
- 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、膵癌を対象とした国内第 II 相臨床試験 (JO20302 / JO21097 試験) の基準を目安として、休業、減量又は中止を考慮すること。

膵癌を対象とした国内第 II 相臨床試験における
休業減量基準 (一部改変)

非血液毒性

副作用	Grade	休業基準 ^{a)}	投与再開時の用量
間質性肺疾患	Grade は問わない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休業、その後 CT 検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開
角膜炎	2	2 週間以上継続する場合は Grade 1 以下になるまで休業	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。
	3	Grade 1 以下になるまで休業	50mg で再開
下痢	2	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休業	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。
	3	Grade 1 以下になるまで休業	50mg で再開
発疹 (ざ瘡 / ざ瘡様)	2	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休業	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。
	3	Grade 1 以下になるまで休業。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開
AST 又は ALT	3	Grade 2 以下になるまで休業	50mg で再開

上記以外の非血液毒性	2	4 週間以上継続した場合は Grade 1 以下になるまで休業。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開
	3	Grade 1 以下になるまで休業。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開
全ての非血液毒性 ^{b)}	4	投与の中止	—

血液毒性

副作用	休業基準 ^{a)}	投与再開時の用量
Grade 4 の血液毒性	Grade 2 以下になるまで休業	同一用量で再開

Grade は CTCAE v3.0 により評価

本剤減量後の増量は行わない。

50mg で再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には、投与を中止する。

a) いずれの場合も 3 週間以上の連続した休業で回復しない場合には、投与を中止する。

b) 重篤又は致死的可能性がないと主治医が判断した場合は除く。

【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)

- 非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等) の患者又はその既往歴のある患者。肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が増悪することがある (「重大な副作用」の項参照)。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]
- 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者 [消化管穿孔があらわれることがある (「重大な副作用」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。
- 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状 (息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無) を十分に観察し、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)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DL_{CO}) 等の検査を行うこと (「重大な副作用」の項参照)。
- 本剤の投与により ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は

定期的に肝機能検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。

- (5) 肺癌では、ゲムシタピンとの併用により、骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現するため、投与中は定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、肝チトクローム P450 (主に CYP3A4、CYP1A2) によって代謝される（【薬物動態】の 3.代謝の項参照）。また、*in vitro* 試験において UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1 の阻害が認められたため、消失過程で主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある（「その他の注意」の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC (中央値) が 86%、Cmax (中央値) が 69% 上昇した。	CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC (中央値) が 69% 低下した。	CYP3A4 誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、本剤の AUC (幾何平均値) が 39%、Cmax (幾何平均値) が 17% 上昇した。	CYP1A2 及び CYP3A4 を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC (幾何平均値) が 46% 低下した。	持続的な胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、本剤の AUC (幾何平均値) が 33% 低下した。	胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR 増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間又は INR 等）を行うこと。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タバコ (喫煙)	喫煙により本剤の AUC (平均値) が 64% 低下した。	喫煙による CYP1A2 の誘導により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の国内第 II 相臨床試験（一次化学療法） (103 例)、国内第 I 相臨床試験 (15 例)、国内第 I 相継続試験及び非小細胞肺癌 （二次治療以降） を対象とした国内第 II 相臨床試験 (108 例) において本剤単独療法を受けた安全性評価対象例 226 例中、226 例 (100.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 221 例 (97.8%)、下痢 173 例 (76.5%)、皮膚乾燥 161 例 (71.2%)、そう痒症 143 例 (63.3%) 等であった。

（非小細胞肺癌一次化学療法効能・効果追加承認時）

非小細胞肺癌 （二次治療以降） を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例 3,488 例中 2,852 例 (81.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹 2,199 例 (63.0%)、下痢 819 例 (23.5%) 等であった。間質性肺疾患は 158 例 (4.5%) に認められ、そのうち死亡に至った症例は 55 例 (1.6%) であった。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は 34.8% (55/158 例) であった。(2010 年 5 月集計時)

肺癌を対象とした国内第 II 相臨床試験において本剤とゲムシタピンとの併用療法を受けた安全性評価対象例 106 例中、105 例 (99.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹 99 例 (93.4%)、白血球減少 85 例 (80.2%)、血小板減少、食欲不振各 77 例 (72.6%)、ヘモグロビン減少 76 例 (71.7%)、ヘマトクリット減少、好中球減少各 73 例 (68.9%) 等であった。（肺癌効能・効果追加承認時）

(1) 重大な副作用^{注 2)}

- 1) 間質性肺疾患（非小細胞肺癌 4.6%、肺癌 8.5%）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- 2) 肝炎、肝不全（以上頻度不明）、肝機能障害（非小細胞肺癌 2.2%、肺癌 12.3%）：ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 重度の下痢（非小細胞肺癌 1.1%、肺癌 0.9%）：下痢があらわれることがあるので、患者状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお、重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。
- 4) 急性腎不全（非小細胞肺癌 0.1%、肺癌頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（非小細胞肺癌 0.1%未満、肺癌頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、多形紅斑（非小細胞肺癌 0.1%未満、肺癌頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重

篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 6) 消化管穿孔 (非小細胞肺癌 0.1%未満、肺癌頻度不明)、消化管潰瘍 (非小細胞肺癌 0.2%、肺癌頻度不明)、消化管出血 (非小細胞肺癌 0.1%、肺癌 0.9%) : 消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血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、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 7) 角膜穿孔 (頻度不明)、角膜潰瘍 (非小細胞肺癌 0.1%未満、肺癌頻度不明) : 角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注 2) 非小細胞肺癌における頻度は EGFR 遺伝子変異陽性例の国内第 II 相臨床試験 (一次化学療法)、国内第 I 相臨床試験、国内第 I 相継続試験及び国内第 II 相臨床試験 (二次治療以降)、特定使用成績調査 (全例調査) (二次治療以降) に基づき記載した。肺癌における頻度は、国内第 II 相臨床試験に基づき記載した。海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{註 2)}

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

非小細胞肺癌

(頻度不明は※)

	5%以上又は 頻度不明	1%以上 5%未満	1%未満
皮膚 ^{註 3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹 (65.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (11.0%)、爪囲炎等の爪の障害 (10.1%)、そう痒症 (7.4%)、男性型多毛症 [*]	紅斑、皮膚剥脱、脱毛	皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症
眼 ^{註 4)}		結膜炎	角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、眼脂、霧視
肝臓		ビリルビン上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	γ-GTP 上昇
腎臓		クレアチニン上昇	尿潜血陽性、BUN 上昇、尿沈渣異常
血液		貧血	白血球増加、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、好中球増加、好中球減少
消化器	下痢 (26.7%)、口内炎 (11.4%)、食欲不振 (8.2%)	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛、便秘	口内乾燥、胃炎、アミラーゼ増加、腸炎、食道炎、胸やけ
呼吸器			鼻出血、咳嗽、呼吸困難、咯血、口腔咽頭痛
精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい

	5%以上又は 頻度不明	1%以上 5%未満	1%未満
その他		感染症、発熱、倦怠感、疲労、電解質異常、CRP 上昇、体重減少	血中アルブミン減少、血糖値上昇、総蛋白減少、血圧上昇、浮腫、筋肉痛、筋痙攣・筋痙攣

注 3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注 4) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

肺癌 (ゲムシタピンとの併用療法)

(頻度不明は※)

	20%以上又は 頻度不明	10%以上 20%未満	10%未満
皮膚 ^{註 3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹 (93.4%)、そう痒症 (53.8%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (46.2%)、脱毛、男性型多毛症 [*] 、光線過敏症 [*]	爪囲炎等の爪の障害	皮膚剥脱、皮膚色素沈着
眼 ^{註 4)}			結膜炎、角膜炎、睫毛/眉毛の異常、眼乾燥、眼瞼炎、眼脂、霧視
肝臓	ALT (GPT) 上昇 (55.7%)、AST (GOT) 上昇 (53.8%)、γ-GTP 上昇 (33.0%)、Al-P 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇	
腎臓		尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、BUN 上昇	クレアチニン上昇
血液	白血球減少 (80.2%)、血小板減少 (72.6%)、ヘモグロビン減少 (71.7%)、好中球減少 (68.9%)、ヘマトクリット減少 (68.9%)、赤血球減少 (67.9%)、リンパ球減少 (43.4%)	単球減少、血小板増加	好酸球減少、貧血、白血球増加
消化器	食欲不振 (72.6%)、悪心 (52.8%)、下痢 (49.1%)、口内炎 (35.8%)、嘔吐、便秘、鼓腸 [*]	血中アミラーゼ増加	口唇炎、腹痛、消化不良、口内乾燥、食道炎、胃炎、腸炎
呼吸器			咳嗽、鼻出血、鼻咽頭炎、呼吸困難
精神神経系	味覚異常		不眠症、頭痛、ニューロパシー、うつ病、浮動性めまい
その他	疲労 (52.8%)、体重減少 (50.0%)、血中アルブミン減少 (33.0%)、発熱 (30.2%)、CRP 上昇、総蛋白減少、血中カリウム等の電解質異常	倦怠感	血圧上昇、血中コレステロール減少、血糖値上昇、KL-6 増加、浮腫、感染症 (肺炎、蜂巣炎等)、悪寒

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を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、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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物実験では、流産（ウサギ）、胚致死及び生存胎児数減少（ウサギ、ラット）が報告されている。また、胎児中（ラット）に移行することが報告されている。]
- (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されていない。また、動物実験（ラット）で乳汁中に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。

8. 過量投与

過量投与時に重度の下痢、発疹、ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇等が発現することがある。このような場合には、本剤の投与を休業し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- (1) 国内で実施した非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果、喫煙歴有、ECOG Performance Status : 2-4、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。（2010年5月集計時）
- (2) 海外において、*EGFR* 遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン）と本剤の同時併用にて臨床的有用性は示されなかったとの報告がある。
- (3) 海外において、NSAID_sとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。
- (4) ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。
- (5) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。

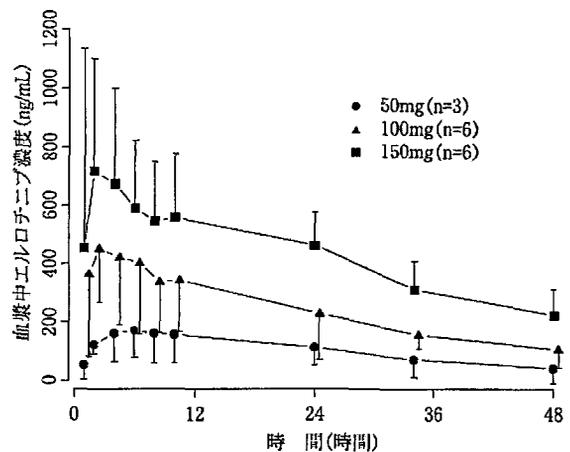
- (6) ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) <日本人における成績> [1]

固形癌患者15例に本剤50、100又は150mgを単回経口投与したときの、血漿中エルロチニブ濃度の推移を以下の図に示した。単回投与に引き続き3日目から23日目まで50、100又は150mgを1日1回の用量で反復経口投与を実施した時の薬物動態パラメータを単回投与の結果と併せて表に示した。単回投与時の薬物動態パラメータから、エルロチニブの体内動態には線形性が認められた。



単回投与後の血漿中エルロチニブ濃度推移
(平均値±標準偏差)

単回又は反復投与時のエルロチニブの薬物動態パラメータ

		AUC ₀₋₂₄ (hr・ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
50mg/日*	1日目 ^{注5)}	3266 (54)	194 (44)	5.0 (72)	14.8 (71)
	23日目 ^{注5)}	15844 (50)	820 (42)	4.3 (114)	23.6 (67)
100mg/日	1日目 ^{注6)}	7705 (46)	571 (47)	6.0 (150)	18.0 (62)
	23日目 ^{注7)}	14623 (48)	1023 (31)	3.0 (67)	15.6 (56)
150mg/日	1日目 ^{注6)}	12845 (29)	958 (48)	6.0 (149)	25.9 (36)
	23日目 ^{注6)}	42679 (48)	2384 (39)	1.8 (22)	27.2 (33)

平均値 (CV%)

注5) n=3

注6) n=6

注7) n=5

※承認された用法・用量は、非小細胞肺癌では150mgを1日1回、膀胱癌では100mgを1日1回である。

(2) 母集団薬物動態解析の成績

<外国人における成績>

海外において591例の固形癌患者に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響を及ぼす因子ではなかった。[2]

(3) バイオアベイラビリティ [3]

<外国人における成績>

健康成人18例に本剤を経口投与後のバイオアベイラビリティは約59%と推定された。

(4) 食事の影響^[4]

＜外国人における成績＞

健康成人 20 例に本剤 150mg を食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与した時、空腹時投与に比べ、エルロチニブの AUC はほぼ 2 倍に増加した。

2. 分布

エルロチニブは血漿中のアルブミン及び α1-酸性糖蛋白と結合する。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、3.8µg/mL の濃度において約 95%であった。^[5] また、ワルファリン及びプロプラノロールの共存によっても結合率の変化は認められなかった。^[5] なお、エルロチニブの血球移行率の計算値は、ヘマトクリットが 0.48 の時 34.2%であった。^[6]

（参考 動物実験^[7]）

白色系ラットにおける、¹⁴C-エルロチニブ経口投与後の放射能は、各組織に比較的速やかに分布したが、脳への移行は少なかった。最高濃度到達後の組織中の放射能は速やかに消失し、投与後 72 時間ではほとんどの組織において定量限界以下となった。

有色系ラットにおける ¹⁴C-エルロチニブ経口投与後の放射能分布は白色系ラットに類似したが、メラニン色素を含む組織（ブドウ膜系、有色皮膚）において放射能が高かった。

3. 代謝

In vitro 試験の結果、エルロチニブの代謝には主として肝臓中の CYP3A4 が寄与することが示唆され、CYP1A2 の関与も認められた。^[8]、^[9] エルロチニブの代謝経路は主に 3 経路であり、1)キナゾリン環側鎖の O-脱メチル化とそれに続くカルボン酸への酸化、2)アセチレン側鎖の酸化とそれに続くアリルカルボン酸への加水分解、及び 3)フェニルアセチレン部分の芳香族水酸化等が推定された。^[10] 主代謝経路の O-脱メチル化による代謝物の体内動態はエルロチニブと類似し、その血漿中濃度はエルロチニブの 10%以下で推移した。^[11]

4. 排泄^[10]

＜外国人における成績＞

健康成人 4 人に ¹⁴C-エルロチニブ 100mg*を単回経口投与後 264 時間（11 日間）で、投与放射能のうち約 91% が回収され、尿中に 8%、糞中に 83%の放射能が排泄された。また、尿及び糞中に排泄されたエルロチニブは投与量の 2%未満であった。

※承認された用法・用量は、非小細胞肺癌では 150mg を 1 日 1 回、膀胱癌では 100mg を 1 日 1 回である。

【臨床成績】

＜日本人における成績＞^[12]、^[13]、^[14]、^[15]

1. 非小細胞肺癌

【化学療法未治療の非小細胞肺癌】

○本剤の単独投与試験（JO22903）

化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19 の欠失変異又は Exon 21 の L858R 変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の内第 II 相臨床試験（JO22903）における有効性評価対象例 102 例の成績を以下に示す。

非小細胞肺癌を対象とした国内第 II 相臨床試験（JO22903）

成績

項目 ^[8]	JO22903 (102 例)
無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	11.8 カ月 (9.7 カ月－推定不能)
奏効率 ^[9]	78.4% (80/102 例)
病勢コントロール率 ^[10]	95.1% (97/102 例)
奏効期間中央値 (95%信頼区間)	11.1 カ月 (9.4 カ月－推定不能)

注 8) カットオフ日：2011 年 9 月 1 日

注 9) RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

注 10) RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR+SD)

【化学療法既治療の非小細胞肺癌】

○本剤の単独投与試験（JO16565、JO18396）

少なくとも前化学療法 1 レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の内第 II 相臨床試験（JO16565、JO18396）における有効性評価対象例、それぞれ 60 例、46 例の成績を以下に示す。

非小細胞肺癌を対象とした国内第 II 相臨床試験（JO16565、JO18396）成績

項目	JO16565 (60 例)	JO18396 (46 例)
奏効率 ^[9]	28.3% (17/60 例)	28.3% (13/46 例)
病勢コントロール率 ^[10]	50.0% (30/60 例)	47.8% (22/46 例)
奏効期間中央値 (95%信頼区間)	278 日 (203 日－422 日)	推定不能
無増悪期間中央値 (95%信頼区間)	77 日 (55 日－166 日)	75 日 (56 日－推定不能)

2. 膀胱癌

切除不能膀胱癌を対象とした、本剤とゲムシタピンとの併用療法の内第 II 相臨床試験（JO20302/JO21097）における有効性評価対象例 106 例の成績を以下に示す。なお、本試験では ECOG Performance Status (PS) : 0-2 の患者（実際に投与された患者の PS は 0、1 であった）、間質性肺疾患の合併又は既往歴のない患者を対象とした。

膀胱癌を対象とした国内第 II 相臨床試験（JO20302/JO21097）成績

項目	JO20302/JO21097 ^[11]
全生存期間中央値 (95%信頼区間)	9.23 カ月 (8.31 カ月－10.78 カ月)
無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	3.48 カ月 (2.63 カ月－3.78 カ月)
奏効率 ^[9]	20.3% (13/64 例)

注 11) JO21097 試験は JO20302 試験の継続試験

＜外国人における成績＞^[16]、^[17]、^[18]

1. 非小細胞肺癌

【化学療法未治療の非小細胞肺癌】

○本剤と化学療法^[12]の無作為化第 III 相臨床試験（ML20650）化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19 の欠失変異又は Exon 21 の L858R 変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象に本剤投与群と化学療法^[12]群を比較した第 III 相臨床試験（ML20650）における有効性評価対象例 153 例の成績を以下に示す。

非小細胞肺癌を対象とした無作為化第 III 相臨床試験（ML20650）成績

項目 ^[13]	本剤投与群	化学療法群	HR (ハザード比) ^[14]	p 値
			[95%信頼区間]	
無増悪生存期間 (中央値)	9.4 カ月 (77 例)	5.2 カ月 (76 例)	0.42 [0.27-0.64]	<0.0001 ^[15]
奏効率 ^[9]	54.5% (42/77 例)	10.5% (8/76 例)	—	<0.0001 ^[16]

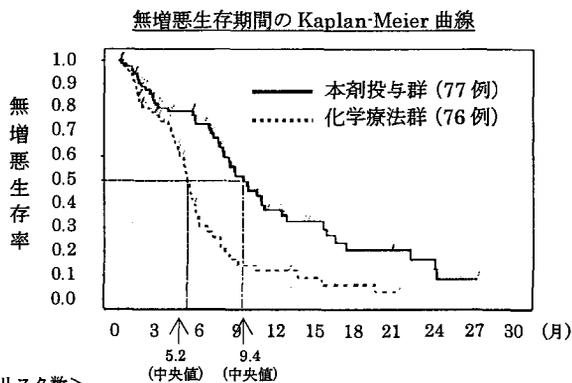
注 12) 化学療法：シスプラチン+ドセタキセル又はシスプラチン+ゲムシタピン（シスプラチンをカルボプラチンへ変更しても良い。）

注 13) カットオフ日：2010 年 8 月 2 日

注 14) 層化調整しない Cox 回帰モデルにおけるハザード比

注 15) 非層別 Log-rank 検定

注 16) カイ 2 乗検定



<リスク数>	76	40	14	7	5	3	2	1	0	0	0
化学療法群	76	40	14	7	5	3	2	1	0	0	0
本剤投与群	77	53	42	26	17	11	7	5	2	0	0

【化学療法既治療の非小細胞肺癌】

○本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第III相臨床試験 (BR.21)

少なくとも前化学療法 1 レジメンが無効であった非小細胞肺癌 731 例を対象に本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第 III 相臨床試験 (BR.21) の成績を以下に示す。

非小細胞肺癌を対象とした無作為化二重盲検第 III 相臨床試験 (BR.21) 成績

項目	本剤投与群	プラセボ投与群	HR (ハザード比) 注 17) [95%信頼区間]	p 値注 18)
全生存期間 (中央値)	6.67 カ月 (488 例)	4.70 カ月 (243 例)	0.73 [0.60-0.87]	0.001
1 年生存率 (488 例)	31.2%	21.5%	—	—
無増悪生存期間 (中央値)	9.71 週 (488 例)	8.00 週 (243 例)	0.61 [0.51-0.73]	<0.001
奏効率注 19)	8.9% (38/427 例)	0.9% (2/211 例)	—	—
奏効期間 (中央値)	34.3 週 (38 例)	15.9 週 (2 例)	—	—

注 17) 層別 Cox 回帰モデルにおけるハザード比 (層別因子: ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR 蛋白発現状況)

注 18) 層別 Log-rank 検定 (層別因子: ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR 蛋白発現状況)

EGFR 蛋白発現状況に関する全生存期間の部分集団解析の結果は、EGFR 蛋白発現陽性 (本剤群 117 例、プラセボ群 68 例) HR=0.68 (95%信頼区間; 0.49-0.94)、EGFR 蛋白発現陰性 (本剤群 93 例、プラセボ群 48 例) HR=0.93 (95%信頼区間; 0.63-1.36)、EGFR 蛋白発現不明 (本剤群 278 例、プラセボ群 127 例) HR=0.77 (95%信頼区間; 0.61-0.98) であった。

無作為化二重盲検第 III 相臨床試験 (BR.21) の安全性評価対象例における Grade3/4 の副作用注 19)

	本剤投与群 (485 例)			プラセボ投与群 (242 例)		
	全 Grade 発現率 (%)	Grade3 発現率 (%)	Grade4 発現率 (%)	全 Grade 発現率 (%)	Grade3 発現率 (%)	Grade4 発現率 (%)

全副作用発現率	85	20	3	51	5	<1
皮膚						
発疹	73	8	<1	15	0	0
そう痒症	11	<1	-	4	0	-
皮膚障害	1	<1	0	<1	0	0
眼						
結膜炎	11	<1	-	2	0	-
角膜炎	2	<1	0	1	0	0
涙液増加	2	<1	-	0	0	-
消化器						
下痢	46	5	<1	14	<1	0
悪心	21	2	-	12	<1	-
食欲不振	19	2	0	13	<1	0
嘔吐	14	1	<1	7	<1	0
口内炎	14	<1	0	2	0	0
腹痛	4	<1	0	<1	0	0
消化不良	3	<1	-	<1	0	-
便秘	3	<1	0	3	0	0
胃腸出血	1	<1	<1	0	0	0
呼吸器						
呼吸困難	2	1	<1	<1	<1	<1
肺浸潤	1	<1	0	<1	0	<1
肺炎	<1	0	<1	<1	0	<1
精神神経系						
頭痛	5	<1	<1	3	<1	0
ニューロパシー	2	<1	<1	<1	0	0
意識レベルの低下	<1	<1	0	0	0	0
その他						
疲労	16	2	<1	7	<1	0
脱水	2	1	0	<1	<1	0
発熱	2	<1	0	1	0	0
筋痛	1	<1	0	<1	0	0
男性型多毛症	<1	<1	0	0	0	0
血栓症	<1	0	<1	<1	<1	0
プロトロンビン時間延長	<1	<1	-	0	0	-

注 19) 本剤投与群において 2 例以上に認められた副作用を集計。

また、Grade は NCI-CTC (Ver.2.0) による。

2. 膀胱癌

切除不能な局所進行又は転移性膀胱癌 569 例 (登録患者数) を対象に本剤 (100mg 投与群 261 例、150mg 投与群 24 例) 又はプラセボ (284 例) をゲムシタピン (GEM) と併用した無作為化二重盲検第 III 相臨床試験 (PA.3) の成績を以下に示す。なお、本試験における GEM の第一サイクルの投与スケジュールは国内で承認されている用法・用量及び国内第 II 相臨床試験 (JO20302/JO21097) の用法・用量とは異なり、最初の 8 週間は 7 週投与、1 週休薬であった。

膀胱癌を対象とした無作為化二重盲検第 III 相臨床試験 (PA.3) 成績注 20)

項目	本剤+GEM 群	プラセボ+GEM 群	HR (ハザード比) 注 21) [95%信頼区間]	p 値注 22)
全生存期間中央値	6.37 カ月 (285 例)	5.91 カ月 (284 例)	0.79 [0.66-0.95]	0.011
無増悪生存期間中央値	3.75 カ月 (285 例)	3.55 カ月 (284 例)	0.77 [0.64-0.92]	0.004
奏効率注 19)	8.6% (23/268 例)	8.0% (21/262 例)	—	0.875

注 20) 国内外で承認された用法・用量は、膀胱癌では 100mg を 1 日 1 回である。

注 21) 層別 Cox 回帰モデルにおけるハザード比 (層別因子: ECOG PS、疾患の進行度)

注 22) 全生存期間と無増悪生存期間の比較は層別 Log-rank 検定 (層別因子: ECOG PS、疾患の進行度)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

In vitro 系において、エルロチニブはヒト由来大腸癌細胞株 DiFi 及び頭頸部癌細胞株 HN5 の増殖を阻害した [DiFi 細胞株での IC₅₀: 100nM, HN5 での 100%阻害: 250nM] [19]。ヒト由来頭頸部癌細胞株 HN5、外陰部癌細胞株 A431、膀胱癌細胞株 HPAC 及び非小細胞肺癌細胞株 (H460a、A549) を用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系において、エルロチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した [20]、[21]、[22]。また、膀胱癌細胞株 HPAC を用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系ではエルロチニブにゲムシタピンを併用することにより、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた [22]。

2. 作用機序

エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (EGFR-TK) を選択的に阻害した。IC₅₀ は精製全長型 EGFR-TK に対し 2nM であり、組換え型 EGFR 細胞内ドメインのチロシンキナーゼに対し 1nM であった。一方、他のチロシンキナーゼ、*c-src* 及び *v-abl* に対する阻害活性は全長型 EGFR-TK の 1/1000 以下であり、ヒトインスリン受容体及び I 型インスリン様増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼに対する阻害活性は細胞内 EGFR-TK の 1/10000 以下であった。また、エルロチニブによる細胞周期の G₁ 期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された [19]。

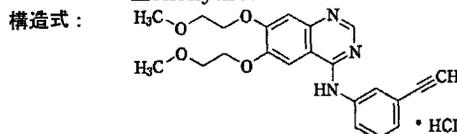
エルロチニブは EGFR チロシンリン酸化の阻害を介し、細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導に基づき腫瘍増殖を抑制すると推察される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エルロチニブ塩酸塩

(Erlotinib Hydrochloride) (JAN)

化学名: *N*-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline-4-amine monohydrochloride



分子式: C₂₂H₂₃N₃O₄ · HCl

分子量: 429.90

性状: 白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末である。水及びエタノール (99.5) に極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンのほとんど溶けない。

融点: 約 231～232°C

【承認条件】

○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌

○EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

○治癒切除不能な肺癌

1. 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。
2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

タルセバ錠 25mg: 14 錠 (PTP) ×1 シート

タルセバ錠 100mg: 14 錠 (PTP) ×1 シート

【主要文献】

1. 社内資料: 固形癌患者に対する第 I 相臨床試験 (JO16564)
2. 社内資料: 患者の母集団薬物動態解析
3. 社内資料: 健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験
4. 社内資料: 健康成人を対象とした薬物動態に及ぼす食事の影響
5. 社内資料: 血漿蛋白結合相互作用並びにヒト血清アルブミン及び α₁-酸性糖蛋白の結合に関する試験
6. 社内資料: *In vitro* でのヒト血漿蛋白の結合及び血中分布に関する試験
7. 社内資料: ラットにおける組織内分布試験
8. 社内資料: 代謝に関与する CYP アイソザイムの特定
9. 社内資料: 代謝におけるヒト CYP1A1 及び CYP1A2 の活性比較
10. 社内資料: 健康成人を対象とした代謝及び排泄を検討する試験
11. 社内資料: 健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験
12. 社内資料: EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての国内第 II 相臨床試験 (JO22903)
13. Kubota K., et al. : J.Thorac.Oncol.,3(12) : 1439, 2008
14. 社内資料: 進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第 II 相臨床試験 (JO18396)
15. Okusaka T., et al. : Cancer Sci.,102(2) : 425, 2011
16. 社内資料: EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての海外第 III 相臨床試験 (ML20650 : EURTAC)
17. 社内資料: 標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第 III 相臨床試験 (BR.21)
18. 社内資料: 切除不能な局所進行又は転移性肺癌に対するゲムシタピン併用の海外第 III 相臨床試験 (PA.3)
19. Moyer J.D., et al. : Cancer Res.,57(21) : 4838, 1997
20. Pollack V.A., et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther.,291(2) : 739, 1999
21. Higgins B., et al. : Anticancer Drugs,15(5) : 503, 2004
22. Furugaki K., et al. : Oncol.Lett.,1(2) : 231, 2010

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求
ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話 : 0120-189706

Fax : 0120-189705

http : //www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



中外製薬株式会社 |

東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシユグループ

® 登録商標

201●年●月改訂(第●版)

201●年●月改訂

規制区分: 劇薬
処方せん医薬品^{※1)}

貯法: 室温保存

使用期限: 3年(外箱に表示の
使用期限内に使用
すること)

抗悪性腫瘍剤/
上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

タルセバ錠 150mg

TARCEVA®

エルロチニブ塩酸塩錠

日本標準商品分類番号

874291

	錠 150mg
承認番号	21900AMX01760
薬価収載	2007年12月
販売開始	2007年12月
効能追加	
国際誕生	2004年11月



【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分に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、添付文書を参照して、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(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等)に関する情報)、非小細胞肺癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。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。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	タルセバ錠 150mg	
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	エルロチニブ塩酸塩 163.93mg (エルロチニブとして 150mg)
	添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 400、酸化チタン
色・剤形	白色～黄白色のフィルムコーティング錠	
識別コード	T150	
形状	上面	
	下面	
	側面	
直径	約 10.5mm	
厚さ	約 5.4mm	
質量	463.50mg	

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【効能・効果】

- 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
- EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはエルロチニブとして 150mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 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. 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mg ずつ減量すること。
2. 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUC が増加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。
3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者[間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
 - (2) 肝機能障害のある患者[肝機能障害が増悪することがある(「重大な副作用」の項参照)。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]

- (3) 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者〔消化管穿孔があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。
- (2) 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- (3) 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、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）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 本剤の投与により ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。

3. 相互作用

本剤は、肝チトクローム P450（主に CYP3A4、CYP1A2）によって代謝される（【薬物動態】の 3.代謝の項参照）。また、*in vitro* 試験において UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 の阻害が認められたため、消失過程で主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある（「その他の注意」の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC（中央値）が 86%、C _{max} （中央値）が 69% 上昇した。	CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC（中央値）が 69% 低下した。	CYP3A4 誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、本剤の AUC（幾何平均値）が 39%、C _{max} （幾何平均値）が 17% 上昇した。	CYP1A2 及び CYP3A4 を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC（幾何平均値）が 46% 低下した。	持続的な胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、本剤の AUC（幾何平均値）が 33% 低下した。	胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR 増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間又は INR 等）を行うこと。	機序不明
タバコ（喫煙）	喫煙により本剤の AUC（平均値）が 64% 低下した。	喫煙による CYP1A2 の誘導により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

EGFR 遺伝子変異陽性例の国内第 II 相臨床試験（一次化学療法）（103 例）、国内第 I 相臨床試験（15 例）、国内第 I 相継続試験及び国内第 II 相臨床試験（二次治療以降）（108 例）における安全性評価対象例 226 例中、226 例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 221 例（97.8%）、下痢 173 例（76.5%）、皮膚乾燥 161 例（71.2%）、そう痒症 143 例（63.3%）等であった。（一次化学療法効能・効果追加承認時）

特定使用成績調査（全例調査）（二次治療以降）において、安全性解析対象症例 3,488 例中 2,852 例（81.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、さざれ皮疹等の発疹 2,199 例（63.0%）、下痢 819 例（23.5%）等であった。間質性肺疾患は 158 例（4.5%）に認められ、そのうち死亡に至った症例は 55 例（1.6%）であった。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は 34.8%（55/158 例）であった。（2010 年 5 月集計時）

(1) 重大な副作用^{※2)}

- 1) 間質性肺疾患（4.6%）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- 2) 肝炎、肝不全（以上頻度不明）、肝機能障害（2.2%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 重度の下痢（1.1%）：下痢があらわれることがあるので、患者状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお、重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。
- 4) 急性腎不全（0.1%）：急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常

が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、多形紅斑 (0.1%未満) : 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 6) 消化管穿孔 (0.1%未満)、消化管潰瘍 (0.2%)、消化管出血 (0.1%) : 消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血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、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 7) 角膜穿孔 (頻度不明)、角膜潰瘍 (0.1%未満) : 角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注 2) 頻度は EGFR 遺伝子変異陽性例の国内第 II 相臨床試験 (一次化学療法)、国内第 I 相臨床試験、国内第 I 相継続試験及び国内第 II 相臨床試験 (二次治療以降)、特定使用成績調査 (全例調査) (二次治療以降) に基づき記載した。海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{注 2)}

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明	1%以上5%未満	1%未満
皮膚 ^{注 3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹 (65.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (11.0%)、爪囲炎等の爪の障害 (10.1%)、そう痒症 (7.4%)、男性型多毛症※	紅斑、皮膚剥離、脱毛	皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症
眼 ^{注 4)}		結膜炎	角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、眼脂、霧視
肝臓		ビリルビン上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	γ-GTP 上昇
腎臓		クレアチニン上昇	尿潜血陽性、BUN 上昇、尿沈渣異常
血液		貧血	白血球増加、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、好中球増加、好中球減少
消化器	下痢 (26.7%)、口内炎 (11.4%)、食欲不振 (8.2%)	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛、便秘	口内乾燥、胃炎、アミラーゼ増加、腸炎、食道炎、胸やけ
呼吸器			鼻出血、咳嗽、呼吸困難、咯血、口腔咽頭痛
精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい

その他		感染症、発熱、倦怠感、疲労、電解質異常、CRP 上昇、体重減少	血中アルブミン減少、血糖値上昇、総蛋白減少、血圧上昇、浮腫、筋肉痛、筋痙攣・筋痙攣
-----	--	---------------------------------	---

注 3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注 4) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を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、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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物実験では、流産 (ウサギ)、胚致死及び生存胎児数減少 (ウサギ、ラット) が報告されている。また、胎児中 (ラット) に移行することが報告されている。]

(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されていない。また、動物実験 (ラット) で乳汁中に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。

8. 過量投与

過量投与時に重度の下痢、発疹、ALT (GPT)、AST (GOT) の上昇等が発現することがある。このような場合には、本剤の投与を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1) 国内で実施した特定使用成績調査 (全例調査) における多変量解析の結果、喫煙歴有、ECOG Performance Status : 2-4、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。(2010年5月集計時)

(2) 海外において、EGFR 遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法 (ゲムシタピン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン) と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある。

(3) 海外において、NSAID_s との併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。

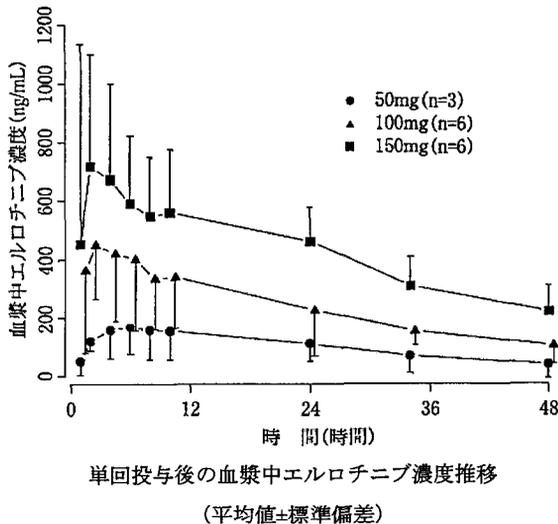
- (4) ヒト肝マイクロソーム及びヒト遺伝子組換え型の UGT1A1 を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert 症候群等のグルクロン酸抱合異常又は UGT1A1 発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。
- (5) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の 50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。
- (6) ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎臓頭壊死及び尿管細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) <日本人における成績> ^[1]

固形癌患者 15 例に本剤 50、100 又は 150mg を単回経口投与したときの、血漿中エルロチニブ濃度の推移を以下の図に示した。単回投与に引き続き 3 日目から 23 日目まで 50、100 又は 150mg を 1 日 1 回の用量で反復経口投与を実施した時の薬物動態パラメータを単回投与の結果と併せて表に示した。単回投与時の薬物動態パラメータから、エルロチニブの体内動態には線形性が認められた。



単回又は反復投与時のエルロチニブの薬物動態パラメータ

		AUC ₀₋₂₄ (hr・ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
50mg/日*	1 日目 ^{注 5)}	3266 (54)	194 (44)	5.0 (72)	14.8 (71)
	23 日目 ^{注 5)}	15844 (50)	820 (42)	4.3 (114)	23.6 (67)
100mg/日*	1 日目 ^{注 6)}	7705 (46)	571 (47)	6.0 (150)	18.0 (62)
	23 日目 ^{注 7)}	14623 (48)	1023 (31)	3.0 (67)	15.6 (56)
150mg/日	1 日目 ^{注 6)}	12845 (29)	958 (48)	6.0 (149)	25.9 (36)
	23 日目 ^{注 6)}	42679 (48)	2384 (39)	1.8 (22)	27.2 (33)

平均値 (CV%)

注 5) n=3

注 6) n=6

注 7) n=5

※承認された用法・用量は、150mg を 1 日 1 回である。

(2) 母集団薬物動態解析の成績

<外国人における成績>

海外において 591 例の固形癌患者に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響を及ぼす因子ではなかった。^[2]

(3) バイオアベイラビリティ ^[3]

<外国人における成績>

健康成人 18 例に本剤を経口投与後のバイオアベイラビリティは約 59%と推定された。

(4) 食事の影響 ^[4]

<外国人における成績>

健康成人 20 例に本剤 150mg を食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与した時、空腹時投与に比べ、エルロチニブの AUC はほぼ 2 倍に増加した。

2. 分布

エルロチニブは血漿中のアルブミン及び α1-酸性糖蛋白と結合する。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、3.8µg/mL の濃度において約 95%であった。^[5] また、ワルファリン及びプロプラノロールの共存によっても結合率の変化は認められなかった。^[5] なお、エルロチニブの血球移行率の計算値は、ヘマトクリットが 0.48 の時 34.2%であった。^[6]

(参考 動物実験 ^[7])

白色系ラットにおける、¹⁴C-エルロチニブ経口投与後の放射能は、各組織に比較的速やかに分布したが、脳への移行は少なかった。最高濃度到達後の組織中の放射能は速やかに消失し、投与後 72 時間ではほとんどの組織において定量限界以下となった。

有色系ラットにおける ¹⁴C-エルロチニブ経口投与後の放射能分布は白色系ラットに類似したが、メラニン色素を含む組織（ブドウ膜系、有色皮膚）において放射能が高かった。

3. 代謝

In vitro 試験の結果、エルロチニブの代謝には主として肝臓中の CYP3A4 が寄与することが示唆され、CYP1A2 の関与も認められた。^{[8], [9]} エルロチニブの代謝経路は主に 3 経路であり、1)キナゾリン環側鎖の O-脱メチル化とそれに続くカルボン酸への酸化、2)アセチレン側鎖の酸化とそれに続くアリルカルボン酸への加水分解、及び 3)フェニルアセチレン部分の芳香族水酸化等が推定された^[10]。主代謝経路の O-脱メチル化による代謝物の体内動態はエルロチニブと類似し、その血漿中濃度はエルロチニブの 10%以下で推移した。^[11]

4. 排泄 ^[10]

<外国人における成績>

健康成人 4 人に ¹⁴C-エルロチニブ 100mg*を単回経口投与後 264 時間（11 日間）で、投与放射能のうち約 91%が回収され、尿中に 8%、糞中に 83%の放射能が排泄された。また、尿及び糞中に排泄されたエルロチニブは投与量の 2%未満であった。

※承認された用法・用量は、150mg を 1 日 1 回である。

【臨床成績】

<日本人における成績> ^{[12], [13], [14]}

【化学療法未治療の非小細胞肺癌】

○本剤の単独投与試験 (JO22903)

化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 の欠失変異又は Exon 21 の L858R 変異) を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第 II 相臨床

試験 (JO22903) における有効性評価対象例 102 例の成績を以下に示す。

国内第 II 相臨床試験 (JO22903) 成績

項目 ^{注 8)}	JO22903 (102 例)
無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	11.8 カ月 (9.7 カ月-推定不能)
奏効率 ^{注 9)}	78.4% (80/102 例)
病勢コントロール率 ^{注 10)}	95.1% (97/102 例)
奏効期間中央値 (95%信頼区間)	11.1 カ月 (9.4 カ月-推定不能)

注 8) カットオフ日: 2011 年 9 月 1 日

注 9) RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

注 10) RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR+SD)

【化学療法既治療の非小細胞肺癌】

○本剤の単独投与試験 (JO16565、JO18396)

少なくとも前化学療法 1 レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第 II 相臨床試験 (JO16565、JO18396) における有効性評価対象例、それぞれ 60 例、46 例の成績を以下に示す。

国内第 II 相臨床試験 (JO16565、JO18396) 成績

項目	JO16565 (60 例)	JO18396 (46 例)
奏効率 ^{注 9)}	28.3% (17/60 例)	28.3% (13/46 例)
病勢コントロール率 ^{注 10)}	50.0% (30/60 例)	47.8% (22/46 例)
奏効期間中央値 (95%信頼区間)	278 日 (203 日-422 日)	推定不能
無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	77 日 (55 日-166 日)	75 日 (56 日-推定不能)

<外国人における成績> ^{[15], [16]}

【化学療法未治療の非小細胞肺癌】

○本剤と化学療法^{注 11)}の無作為化第 III 相臨床試験 (ML20650)

化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 の欠失変異又は Exon 21 の L858R 変異) を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象に本剤投与群と化学療法^{注 11)}群を比較した第 III 相臨床試験 (ML20650) における有効性評価対象例 153 例の成績を以下に示す。

無作為化第 III 相臨床試験 (ML20650) 成績

項目 ^{注 12)}	本剤投与群	化学療法群	HR (ハザード比) ^{注 13)} [95%信頼区間]	p 値
無増悪生存期間 (中央値)	9.4 カ月 (77 例)	5.2 カ月 (76 例)	0.42 [0.27-0.64]	<0.0001 ^{注 14)}
奏効率 ^{注 9)}	54.5% (42/77 例)	10.5% (8/76 例)	—	<0.0001 ^{注 15)}

注 11) 化学療法: シスプラチン+ドセタキセル又はシスプラチン+ゲムシタビン (シスプラチンをカルボプラチンへ変更しても良い。)

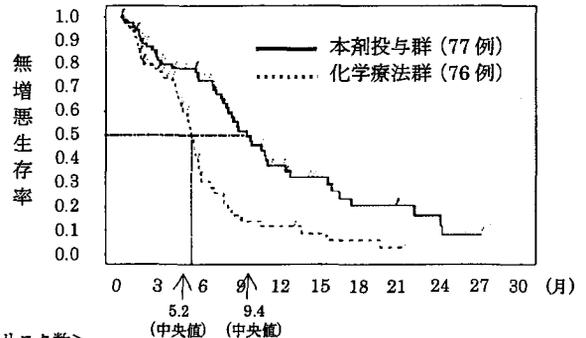
注 12) カットオフ日: 2010 年 8 月 2 日

注 13) 層化調整しない Cox 回帰モデルにおけるハザード比

注 14) 非層別 Log-rank 検定

注 15) カイ 2 乗検定

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



<リスク数>

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30 (月)
化学療法群	76	40	14	7	5	3	2	1	0	0	0
本剤投与群	77	53	42	26	17	11	7	5	2	0	0

【化学療法既治療の非小細胞肺癌】

○本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第 III 相臨床試験 (BR.21)

少なくとも前化学療法 1 レジメンが無効であった非小細胞肺癌 731 例を対象に本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第 III 相臨床試験 (BR.21) の成績を以下に示す。

無作為化二重盲検第 III 相臨床試験 (BR.21) 成績

項目	本剤投与群	プラセボ投与群	HR (ハザード比) ^{注 16)} [95%信頼区間]	p 値 ^{注 17)}
全生存期間 (中央値)	6.67 カ月 (488 例)	4.70 カ月 (243 例)	0.73 [0.60-0.87]	0.001
1 年生存率	31.2% (488 例)	21.5% (243 例)	—	—
無増悪生存期間 (中央値)	9.71 週 (488 例)	8.00 週 (243 例)	0.61 [0.51-0.73]	<0.001
奏効率 ^{注 9)}	8.9% (38/427 例)	0.9% (2/211 例)	—	—
奏効期間 (中央値)	34.3 週 (38 例)	15.9 週 (2 例)	—	—

注 16) 層別 Cox 回帰モデルにおけるハザード比 (層別因子: ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR 蛋白発現状況)

注 17) 層別 Log-rank 検定 (層別因子: ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR 蛋白発現状況)

EGFR 蛋白発現状況に関する全生存期間の部分集団解析の結果は、EGFR 蛋白発現陽性 (本剤群 117 例、プラセボ群 68 例) HR=0.68 (95%信頼区間; 0.49-0.94)、EGFR 蛋白発現陰性 (本剤群 93 例、プラセボ群 48 例) HR=0.93 (95%信頼区間; 0.63-1.36)、EGFR 蛋白発現不明 (本剤群 278 例、プラセボ群 127 例) HR=0.77 (95%信頼区間; 0.61-0.98) であった。

無作為化二重盲検第 III 相臨床試験 (BR.21) の安全性評価対象例における Grade3/4 の副作用^{注 18)}

	本剤投与群 (485 例)			プラセボ投与群 (242 例)		
	全 Grade 発現率 (%)	Grade3 発現率 (%)	Grade4 発現率 (%)	全 Grade 発現率 (%)	Grade3 発現率 (%)	Grade4 発現率 (%)
全副作用発現率	85	20	3	51	5	<1
皮膚						
発疹	73	8	<1	15	0	0
そう痒症	11	<1	—	4	0	—

皮膚障害	1	<1	0	<1	0	0
眼	結膜炎	11	<1	—	2	0
	角膜炎	2	<1	0	1	0
	流涙増加	2	<1	—	0	0
消化器	下痢	46	5	<1	14	<1
	悪心	21	2	—	12	<1
	食欲不振	19	2	0	13	<1
	嘔吐	14	1	<1	7	<1
	口内炎	14	<1	0	2	0
	腹痛	4	<1	0	<1	0
	消化不良	3	<1	—	<1	0
	便秘	3	<1	0	3	0
	胃腸出血	1	<1	<1	0	0
	呼吸器	呼吸困難	2	1	<1	<1
肺浸潤		1	<1	0	<1	0
肺臓炎		<1	0	<1	<1	0
精神神経系	頭痛	5	<1	<1	3	<1
	ニューロパシー	2	<1	<1	<1	0
	意識レベルの低下	<1	<1	0	0	0
その他	疲労	16	2	<1	7	<1
	脱水	2	1	0	<1	<1
	発熱	2	<1	0	1	0
	筋痛	1	<1	0	<1	0
	男性型多毛症	<1	<1	0	0	0
	血栓症	<1	0	<1	<1	<1
	プロトンポンプ時間延長	<1	<1	—	0	0

注 18) 本剤投与群において 2 例以上に認められた副作用を集計。

また、Grade は NCI-CTC (Ver.2.0) による。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

In vitro 系において、エルロチニブはヒト由来大腸癌細胞株 DiFi 及び頭頸部癌細胞株 HN5 の増殖を阻害した [DiFi 細胞株での IC₅₀: 100 nM, HN5 での 100%阻害: 250nM]^[17]。ヒト由来頭頸部癌細胞株 HN5、外陰部癌細胞株 A431 及び非小細胞肺癌細胞株 (H460a, A549) を用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系において、エルロチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した^{[18], [19]}。

2. 作用機序

エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (EGFR-TK) を選択的に阻害した。IC₅₀ は精製全長型 EGFR-TK に対し 2nM であり、組換え型 EGFR 細胞内ドメインのチロシンキナーゼに対し 1nM であった。一方、他のチロシンキナーゼ、*c-src* 及び *v-abl* に対する阻害活性は全長型 EGFR-TK の 1/1000 以下であり、ヒトインスリン受容体及び I 型インスリン様増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼに対する阻害活性は細胞内 EGFR-TK の 1/10000 以下であった。また、エルロチニブによる細胞周期の G₁ 期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された^[17]。

エルロチニブは EGFR チロシンリン酸化の阻害を介し、細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導に基づき腫瘍増殖を抑制すると推察される。

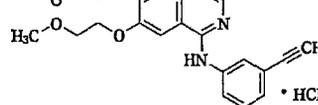
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エルロチニブ塩酸塩

(Erlotinib Hydrochloride) (JAN)

化学名: *N*-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline-4-amine monohydrochloride

構造式:



分子式: C₂₂H₂₃N₃O₄ · HCl

分子量: 429.90

性状: 白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末である。水及びエタノール (99.5) に極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

融点: 約 231～232°C

【承認条件】

本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

タルセパ錠 150mg: 14 錠 (PTP) ×1 シート

【主要文献】

- 社内資料: 固形癌患者に対する第 I 相臨床試験 (JO16564)
- 社内資料: 患者の母集団薬物動態解析
- 社内資料: 健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験
- 社内資料: 健康成人を対象とした薬物動態に及ぼす食事の影響
- 社内資料: 血漿蛋白結合相互作用並びにヒト血清アルブミン及び α₁-酸性糖蛋白の結合に関する試験
- 社内資料: *In vitro* でのヒト血漿蛋白の結合及び血中分布に関する試験
- 社内資料: ラットにおける組織内分布試験
- 社内資料: 代謝に関与する CYP アイソザイムの特定
- 社内資料: 代謝におけるヒト CYP1A1 及び CYP1A2 の活性比較
- 社内資料: 健康成人を対象とした代謝及び排泄を検討する試験
- 社内資料: 健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験
- 社内資料: EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての国内第 II 相臨床試験 (JO22903)
- Kubota K., et al. : J.Thorac.Oncol.,3(12) : 1439, 2008
- 社内資料: 進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第 II 相臨床試験 (JO18396)
- 社内資料: EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての海外第 III 相臨床試験 (ML20650 : EURTAC)
- 社内資料: 標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第 III 相臨床試験 (BR.21)
- Moyer J.D., et al. : Cancer Res.,57(21) : 4838, 1997
- Pollack V.A., et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther.,291(2) : 739, 1999
- Higgins B., et al. : Anticancer Drugs,15(5) : 503, 2004

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求
ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

® 登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ハーセプチン注射用 60 ハーセプチン注射用 150
2	一 般 名	トラスツズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ハーセプチン注射用 60 : 1 バイアル中にトラスツズマブ (遺伝子組換え) 60 mg を含有 ハーセプチン注射用 150 : 1 バイアル中にトラスツズマブ (遺伝子組換え) 150 mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌には A 法又は B 法を使用する。HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法には B 法を使用する。HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法には A 法又は B 法を使用する。HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。 A 法 : 通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 4mg/kg (体重) を、2 回目以降は 2mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。 B 法 : 通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には 8mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6mg/kg を 90 分以上かけて 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。 (下線部は今回追加、取消線部は今回削除)
6	効 能 ・ 効 果	○HER2 過剰発現が確認された乳癌 ○HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (既承認の内容から変更なし)

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 9 1

抗HER2²ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

ハーセプチン[®]注射用60
ハーセプチン[®]注射用150

HERCEPTIN[®]
トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤

	注射用60		注射用150	
	添付希釈液あり	添付希釈液なし	添付希釈液あり	添付希釈液なし
承認番号	21600AMY00065		21300AMY00128	
薬価収載	2004年6月	2011年5月	2001年6月	2011年5月
販売開始	2004年8月	2011年6月	2001年6月	2011年6月
効能追加	2011年11月	2011年11月	2011年11月	2011年11月

規制区分：生物由来製品

処方せん医薬品⁽²⁾

貯 法：2～8℃に保存すること

使用期限：4年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）



ロシュグループ

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び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. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査（心エコー等）を頻回に行うこと（【原則禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）。
 - (1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
 - (2) 胸部へ放射線を照射中の患者
 - (3) 心不全症状のある患者
 - (4) 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
 - (5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
3. 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれる Infusion reaction のうち、アナフィラキシー様症状、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等）が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

次の患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価すること。

重篤な心障害のある患者（【警告】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）

注1) HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-erbB-2）

注2) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【組成・性状】

販 売 名		ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
成分・含有量 (1パイアル中)	有効成分	トラスツズマブ(遺伝子組換え) ⁽²⁾ 60mg	トラスツズマブ(遺伝子組換え) ⁽²⁾ 150mg
	添加物	トレハロース水和物 54.48mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.34mg、L-ヒスチジン 0.86mg、ポリソルベート20 0.24mg	トレハロース水和物 136.2mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.36mg、L-ヒスチジン 2.16mg、ポリソルベート20 0.6mg
性 状	白色～微黄色の塊		
剤 形	注射剤(パイアル)		
溶 解 液	日局注射用水 3.0mL		日局注射用水 7.2mL
希 釈 液 (添付希釈液あり製剤)	日局生理食塩液 250mL		
浸 透 圧 比 (生理食塩液に対する比)	1.0(日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後)		
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり			
pH	5.8～6.4		
浸 透 圧	55～70mOsm/kg		
溶 状	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。		

注3) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタの胃組織由来成分(ペプトン)を使用している。

【効能・効果】

- HER2過剰発現が確認された乳癌
- HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
2. HER2過剰発現が確認された胃癌の場合
 - (1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法においては、以下の点に注意すること。
 - 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - 本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。
- HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌においては、以下の点に注意すること。
 - 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
 - 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。
 - 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2 mg/kgを、B法では6 mg/kgを投与する。
 - 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では4 mg/kg、B法では8 mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では2 mg/kgを1週間間隔で、B法では6 mg/kgを3週間間隔で投与する。
- 本剤の投与時には、添付の日局注射用水（注射用60：3.0mL、注射用150：7.2mL）により溶解してトラスツマブ21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。[ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こる（「適用上の注意」の項参照）。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]
- 胸部へ放射線を照射中の患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]
- 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 左室駆出率(LVEF)が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。]
- 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]
- 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者[Infusion reactionが重篤化しやすい(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察し、休業、投与再開、あるいは中止を判断すること。また、胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること(【原則禁忌】、「慎重投与」、「副作用」、「臨床成績」の項参照)。
- 本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction(症状：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等)が約40%の患者において報告されている(HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時)。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。

- Infusion reactionのうち、アナフィラキシー様症状、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(酸素吸入、 β -アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない(【警告】、「重大な副作用」の項参照)。
- Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬(抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等)に関する有用性は確認されていない。
- HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法(A法、B法)、術後補助化学療法のA法及び転移性乳癌のB法に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」^{1,2,3)}等)を熟読すること。

3. 副作用

<HER2過剰発現が確認された転移性乳癌>

国内の承認時迄の調査18例において、副作用は14例(77.8%)に認められた。主な副作用は、発熱8例(44.4%)、嘔吐3例(16.7%)、悪寒3例(16.7%)、けん怠感3例(16.7%)等であった。国外の臨床試験1,298例において認められた主な副作用は、発熱359例(27.7%)、悪寒359例(27.7%)、無力症257例(19.8%)、悪心252例(19.4%)、疼痛165例(12.7%)等であった。(承認時)

<HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法>

国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験(HERA試験)のうち本剤が投与された1,678例において、副作用が600例(35.8%)に認められた。主な副作用は、悪寒75例(4.5%)、頭痛61例(3.6%)、発熱58例(3.5%)、悪心52例(3.1%)、疲労51例(3.0%)、駆出率低下51例(3.0%)等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例41例において、副作用が23例(56.1%)に認められ、主な副作用は悪寒6例(14.6%)、発熱5例(12.2%)、疲労5例(12.2%)、頭痛5例(12.2%)、爪の障害5例(12.2%)等であった。(効能・効果及び用法・用量追加承認時)

<HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌>

国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験(ToGA試験)のうち本剤が投与された294例において、副作用が283例(96.3%)に認められた。主な副作用は、悪心186例(63.3%)、好中球減少症157例(53.4%)、嘔吐129例(43.9%)、食欲不振121例(41.2%)、疲労87例(29.6%)、下痢85例(28.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群72例(24.5%)、口内炎66例(22.4%)等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例51例において、副作用が50例(98.0%)に認められ、主な副作用は食欲不振43例(84.3%)、悪心41例(80.4%)、腎機能障害31例(60.8%)、好中球減少症30例(58.8%)、嘔吐29例(56.9%)、疲労29例(56.9%)、口内炎26例(51.0%)、しゃっくり20例(39.2%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例(37.3%)、便秘18例(35.3%)等であった。(効能・効果及び用法・用量追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 心障害(頻度不明)：心不全(症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等が報告されているので、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて必ず心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。また、アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者では本剤投与により心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。

(2)

ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) アナフィラキシー様症状(頻度不明): 低血圧、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(【警告】、「重要な基本的注意」の項参照)。
- 3) 間質性肺炎・肺障害(頻度不明): 間質性肺炎、肺線維症、肺炎(アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促進症候群等の肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(【警告】、「重要な基本的注意」の項参照)。
- 4) 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(以上頻度不明): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害(以上頻度不明): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害(頻度不明): 腎障害があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) 昏睡、脳血管障害、脳浮腫(以上頻度不明): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) 敗血症(頻度不明): 敗血症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止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あらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

1) HER2過剰発現が確認された転移性乳癌(国内外の臨床試験1,316例の集計結果) (頻度不明は※)

	10%以上又は頻度不明	2~10%未満	2%未満
精神神経系	頭痛、運動失調*、不全麻痺*、しびれ(感)*	錯感覚、めまい、不眠症	傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、ニューロパチー、思考異常
消化器	悪心、嘔吐、口内炎*、腸炎*	下痢、腹痛、食欲不振、便秘、消化不良	
循環器	高血圧*	血管拡張(潮紅、熱感、発赤)、頻脈	低血圧、動悸
呼吸器		呼吸困難、鼻炎、咳嗽、鼻出血	喘息、咽頭炎、副鼻腔炎、胸水
血液	プロトロンビン減少*		
皮膚	皮膚炎*	発疹、そう痒症、脱毛症、爪の障害	発汗、痤瘡、蕁麻疹、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹
腎臓			腎機能異常
眼	流涙増加*、結膜炎*、視力障害*		
その他	無力症、疼痛、疲労*	胸痛、背部痛、筋肉痛、末梢性浮腫、関節痛、骨痛	感染症、けん怠感、浮腫、頸部痛、難聴、尿路感染症

2) HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法(HERA試験1,678例の集計結果) (頻度不明は※)

	1%以上又は頻度不明	0.2~1%未満	0.2%未満
精神神経系	頭痛	めまい、錯感覚、振戦、嗜眠、不眠症、味覚異常、不安、うつ病、回転性眩暈	
消化器	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎
循環器	動悸	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫
呼吸器	呼吸困難	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎
皮膚	爪の障害、発疹、そう痒症	紅斑、痤瘡	
腎臓			排尿困難
その他	無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等)、帯状疱疹*、乳房痛*、蜂巣炎*	末梢性浮腫、背部痛、筋痙攣、胸部不快感、粘膜の炎症、けん怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒

3) HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌(ToGA試験294例の集計結果)

	10%以上	2~10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	そう痒症
肝臓			肝機能異常
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	急性腎不全
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	けん怠感、低アルブミン血症、体重増加

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(3)

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることを十分説明し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊するよう指導すること。[本剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg反復投与)が報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤の調製時には、下記の換算式により投与に必要な抜き取り量を算出すること。

《体重あたりの換算式》

A法：

$$\text{初回 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 4 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 2 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

B法：

$$\text{初回 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 6 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

- 2) 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 3) 溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。[本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。]
- 4) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
- (2) 投与時
- 1) 他剤との混注をしないこと。
- 2) ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。[本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こる。]
- 3) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告(92例中1例)があるが、当該症例において副作用は認められなかった。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- (3) 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

【薬物動態】

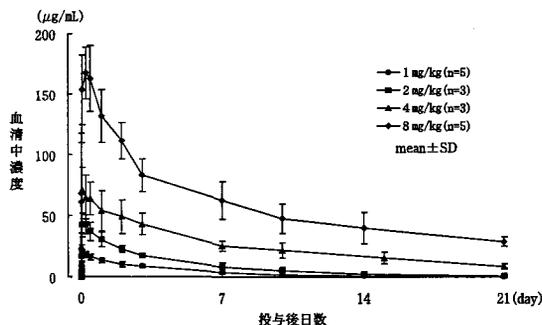
1. 血中濃度

単回投与時⁴⁾

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8 mg/kg⁴⁾を90分間点滴静注したときの血中濃度は以下のとおりで

あった。トラスツズマブの血清中からの消失は緩やかで、被験者毎に1-コンパートメントモデルを当てはめて算出した半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量1 mg/kg⁴⁾では2.4日、8 mg/kgでは5.5日であった。Cmaxは用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス(CL)は投与量の増加に伴って低下した。分布容積(Vd)では、投与量の増加に伴う変化は認められなかった。

図 単回投与後の血清中濃度



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 ⁴⁾ (mg/kg)	症例数	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	Vd (mL/kg)
1	5	19±2.8	66±15	2.4±0.4	16±3.8	55±7.5
2	3	43±8.5	154±16	2.6±0.7	13±1.4	49±12
4	3	72±17	544±68	5.9±1.5	7.4±1.0	63±15
8	5	177±19	1,261±330	5.5±1.5	6.8±2.4	51±6.5

mean±SD

注4) 承認された用法・用量は初回投与時4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgを週1回投与(A法)及び初回投与時8 mg/kg、2回目以降6 mg/kgを3週間1回投与(B法)である。

反復投与時^{5,6)}

- (1) 日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8 mg/kg⁴⁾を90分間点滴静注後21日目より、週1回90分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後43日目における最低及び最高血清中濃度は以下のとおりであった。

反復投与時の最低及び最高血清中濃度

投与量 ⁴⁾ (mg/kg)	症例数	Cmin (μg/mL)	Cmax (μg/mL)
1	4	6.72±0.869	26.7±3.18
2	2	2.14、24.7	60.1、64.4
4	2	74.9、116	134、220
8	4	200±20.6	327±41.6

1, 8mg/kg : mean±SD

- (2) HER2過剰発現乳癌の術後補助化学療法において、日本人を含む患者8例にトラスツズマブとして初回投与時8 mg/kg、2回目以降6 mg/kgを90分間点滴静注にて3週間に1回投与した。定常状態に達したサイクル18において、モデルに依存しない解析により算出した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

反復投与時の薬物動態パラメータ

症例	症例数	Cmin (μg/mL)	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·day/mL)	CL _{ss} (L/day)	t _{1/2} ⁵⁾ (day)
日本人	3	58.5±21.6	203±19	2067±551	0.171±0.058	16.7±5.3
外国人	5	71.2±23.2	215±5	2289±297	0.188±0.027	16.3±3.8

mean±SD

注5) 最終相の半減期

反復投与時〈外国人における成績(参考)〉

外国人のHER2過剰発現乳癌患者476例(ただし3例は乳癌以外の患者)にトラスツズマブとして初回4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgを週

1回90分間反復点滴静注(16例は10-500mgを単回投与)したときの血清中濃度を用い、population pharmacokinetics解析を実施した。モデル検討の結果2-コンパートメントモデルが選択され、半減期は28.5日(母集団平均、95%信頼区間:25.5-32.8日)であった⁷⁾。

Population pharmacokinetics解析から得られたパラメータ

C _{min} ^{註6)} (μg/mL)	C _{max} ^{註6)} (μg/mL)	AUC ^{註6)} (mg·day/L)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

注6) A法で投与した際の定常状態時(約20週で到達)の予測値

外国人のHER2過剰発現乳癌患者213例に、トラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回反復点滴静注したとき、shed抗原(腫瘍から遊離したHER2細胞外領域)ベースライン濃度が高値である症例のトラスツズマブ最小血清中濃度は、低値を示す傾向が認められた⁹⁾。

2. 分布・排泄^{4,9)}

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8mg/kg^{註4)}を90分間点滴静注したときの分布容積は、ほぼ血漿容量に相当した。また血清クリアランスは投与量の増加に伴い低下し、体内動態は非線形性を示した。投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった。

(参考)動物実験の結果

1. 分布

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、¹²⁵I標識トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与したとき、放射能の正常組織への移行性は低かった。腫瘍中の放射能は投与後24時間に最高値を示した後、正常組織に比べ高く推移し、血清中濃度とほぼ同様の濃度で漸減した¹⁰⁾。血清中放射能のほとんどはトラスツズマブであった¹⁰⁾。

妊娠サルにおいて本薬を週2回反復静脈内投与(1、5、25mg/kg/回)したとき、胎児への移行が認められた¹²⁾。

2. 排泄

マウス(ICR系)に¹²⁵I標識トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与したとき、投与後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ31%及び2%であり、雌でそれぞれ28%及び5%であった。投与後76日まででは雄でそれぞれ83%及び12%であり、雌でそれぞれ65%及び29%であった¹³⁾。しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった¹³⁾。

サルにおいて本薬を週2回反復静脈内投与(25mg/kg/回)したとき、わずかに乳汁中への移行が認められた¹⁴⁾。

【臨床成績】

1. HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

国内第I相臨床試験における評価対象症例18例の成績概要は以下のとおりであった¹⁵⁾。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量 ^{註4)}	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1 mg/kg	—	—	—	1	4	1	6
2 mg/kg	—	—	1	—	2	—	3
4 mg/kg	—	1	—	—	2	—	3
8 mg/kg	1	—	2	1	1	1	6
計	2(11.1)		3	2	9	2	18

NE: Not Evaluate

症例数(%)

上記18例における本剤の投与期間は1~10週(中央値:10週)であった。また、高齢者(65歳以上)への投与は行われなかった。

〈外国人における成績〉

国外における臨床試験成績概要は以下のとおりであった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

試験相	投与方法	症例数	抗腫瘍効果
第II相	単独投与 ¹⁶⁾	43	5(11.6)
	シスプラチン併用 ¹⁷⁾	37	9(24.3)
第III相	アントラサイクリン+シクロホスファミド(AC)併用 パクリタキセル併用 ¹⁸⁾	143 92	80(55.9) 38(41.3)
	単独投与 ¹⁹⁾	207	34(16.4)
その他の臨床試験	用量別単独投与 ²⁰⁾		
	初回4mg/kg、維持量2mg/kg	33	7(21.2)
	初回8mg/kg、維持量4mg/kg ^{註4)}	29	8(27.5)
	既存の癌治療 ^{註7)} 併用 ²¹⁾	155	22(14.2)
	標準的癌化学療法併用 ²²⁾	154	5(3.2)

症例数(%)

注7) 放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法

第III相試験において、本剤の投与期間は、化学療法併用群で1~131週(中央値:36週)、本剤単独投与群で1~181週(中央値:17週)であった。対象症例のうち、高齢者(65歳以上)は化学療法併用群で35例、本剤単独投与群で30例であった。病勢進行までの期間について本剤+化学療法併用群と化学療法単独群とを比較すると、中央値は、AC併用群9.08カ月、パクリタキセル併用群6.87カ月であり、それぞれ化学療法単独の場合の6.48カ月、2.89カ月に比べ延長が認められた。さらにHER2過剰発現の程度別に病勢進行までの期間を比較すると、パクリタキセルとの併用において3+群7.1カ月、2+群5.3カ月、本剤単独投与において3+群3.3カ月、2+群1.9カ月と、いずれも3+群の方が2+群に比べ延長が認められた。

2. HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法

〈国際共同臨床試験(HERA試験)における成績〉

中間解析結果²³⁾: HER2過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全身的な術前又は術後補助化学療法及び放射線療法(適応となる場合)を完了した患者を対象^{註8)}とし、本剤を初回8mg/kg(体重)、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で1年間投与した群と、本剤を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、本剤投与群においては、定期的なLVEF評価に基づき、本剤の投与継続あるいは中止が判断された。

観察期間中央値12カ月時点で中間解析が実施され、本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント^{註9)}発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析におけるイベント発現率は、1年投与群7.3%(3/41)、対照群13.0%(6/46)であった。

注8) HERA試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径1cm以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

	症例数	イベント ^{註9)} 発現例数(発現率)	ハザード比	P値
対照群	1693	219(12.9%)	0.54	<0.0001
1年投与群	1693	127(7.5%)		

注9) 乳癌の再発(部位を問わない)、対側乳癌、乳癌以外の二次癌(皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く)の発症、死亡(死因は問わない)

3. HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌

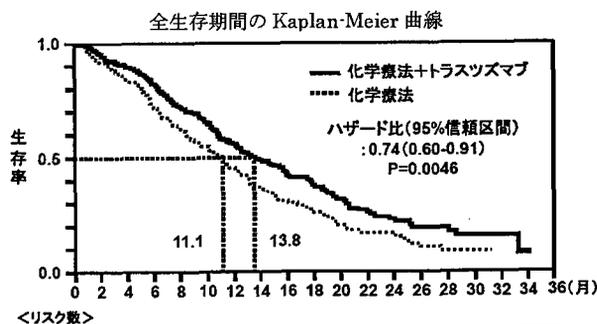
〈国際共同臨床試験(ToGA試験)における成績〉²⁴⁾

HER2過剰発現(IHC法3+又はFISH法陽性)の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者(化学療法未治療)584例を対象に、化学療法(カベシタピン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン)と化学療法+本剤を比較する第III相臨床試験を実施した。本剤は初回8mg/kg(体重)、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カベシタピン1000mg/m²の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m²の5日間持続静脈内投与^{註10)}とシスプラチン80mg/m²の静脈内投与を3週間間隔で行った。目標イベント数の75%

時点の中間解析において、化学療法+本剤は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は584例中、カペシタピン+シスプラチンが511例、フルオロウラシル+シスプラチンが73例であった。国内では、全例(101例)においてカペシタピン+シスプラチンが使用された。

注10) フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量：フルオロウラシルとして、通常成人1日5~10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合は方法に準じ、又は間歇的に週1~2回用いる。

単独で使用する場合はフルオロウラシルとして、通常成人1日5~15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5~7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。



リスク数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36(月)
化学療法+トラスツズマブ	294	277	246	209	173	147	113	90	71	56	43	30	21	13	12	6	4	1	0
化学療法	290	266	223	185	143	117	90	64	47	32	24	16	14	7	6	5	0	0	0

【薬効薬理】

ヒト癌遺伝子HER2/*neu*(*c-erbB-2*)の遺伝子産物であるHER2蛋白は、ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約185kDaの膜貫通型蛋白質である²⁶⁾。ヒト乳癌細胞において、HER2の高発現が認められているものもある²⁶⁾。HER2遺伝子を導入しHER2蛋白が高発現したヒト乳癌細胞MCF7では、親株に比べ腫瘍増殖速度の亢進が観察されている²⁷⁾。

1. 抗腫瘍効果^{27, 28, 29, 30)}

HER2高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌(MCF7-HER2、BT-474(細胞当たりのHER2レセプター数=1.0×10⁶))、ヒト胃癌(NCI-N87)及び卵巣癌(CAOV3-HER2)³¹⁾に対し抗腫瘍効果が認められた。また、NCI-N87において、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた。

MCF7-HER2、CAOV3-HER2に対しては総投与量3~100mg/kg(3回投与)の範囲で、NCI-N87に対しては総投与量70~280mg/kg(6回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した。一方、BT-474に対しては、1日投与量0.1~30mg/kg(8~10回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示し、1mg/kg以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された。

注11) 承認された効能・効果は、HER2過剰発現が確認された乳癌及びHER2過剰発現が確認された治癒切除不能進行・再発の胃癌である。

2. 作用機序^{26, 31, 32)}

本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用(ADCC)により抗腫瘍効果を発揮する。ヒトInterleukin-2で処理したヒト末梢血単核球を作用細胞として、Na⁵¹CrO₄で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞:標的細胞=25:1、12.5:1、6.25:1、3.13:1の比率で混合し、0.1μg/mLのトラスツズマブを添加し、4時間培養した(37℃、5%CO₂)。chrome release assayによりADCC活性を測定した。

- ヒト乳腺上皮細胞184A1株(HER2発現レベル³²⁾=0.3)
- ヒト乳癌細胞MCF7株(HER2発現レベル=1.2)
- ヒト大腸癌細胞COLO201株³¹⁾(HER2発現レベル=8.3)
- ヒト胃癌細胞MKN7株(HER2発現レベル=16.7)
- ヒト乳癌細胞SK-BR-3株(HER2発現レベル=33.0)

注12) ヒト乳腺上皮細胞184株のHER2発現レベルを1.0としたときの相対値

その結果、いずれの作用細胞:標的細胞比率においても、細胞障害活性とHER2発現レベルの間には高い相関が認められ(作用細胞:標的細胞=25:1、12.5:1、6.25:1、3.13:1の時、それぞれR²=0.93、0.92、0.87、0.66)、トラスツズマブはHER2高発現細胞に、より強い細胞障害活性を発揮することが示された。

また、ヒト乳癌細胞SK-BR-3(HER2高レベル発現株(細胞当たりのHER2レセプター数=9.0×10⁶))及びMCF7(HER2低レベル発現株(細胞当たりのHER2レセプター数=2.2×10⁴))を本薬150μg/mLの存在、非存在下で1日あるいは5日間培養した後、細胞のHER2数を求めたところ、いずれの細胞でもHER2のレベルが低下した。この結果より、HER2分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる。

ただし、HER2低発現の腫瘍株(MCF7)では、*in vitro*の試験において、トラスツズマブ惹起のADCC活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用(トラスツズマブのマウス親抗体である4D5を用いて行われた)は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラスツズマブ(遺伝子組換え)

(Trastuzumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

分子式：軽鎖(C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₅S₆)

重鎖(C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₂O₆₇₁S₁₆)

分子量：148,000

【取扱い上の注意】

添付希釈液あり製剤を使用する場合、投与時に患者の体温低下を避けるために、本剤及び添付の溶解液、希釈液は冷蔵庫より取り出し、数分間室温に放置したのち使用すること。

【承認条件】

承認時(HER2過剰発現が確認された転移性乳癌)

本適応に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

(添付希釈液なし)

- ハーセプチン注射用60：1バイアル
日局注射用水1アンプル(3.0mL)添付
- ハーセプチン注射用150：1バイアル
日局注射用水1アンプル(7.2mL)添付

(添付希釈液あり)

- ハーセプチン注射用60：1バイアル
日局注射用水1アンプル(3.0mL)及び
日局生理食塩液1バッグ(250mL)添付
- ハーセプチン注射用150：1バイアル
日局注射用水1アンプル(7.2mL)及び
日局生理食塩液1バッグ(250mL)添付

【主要文献】

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ(遺伝子組換え) HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ(遺伝子組換え) HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加

- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加
- 4) 社内資料：薬物動態＜国内第Ⅰ相試験－単回投与時の血中濃度＞
- 5) 社内資料：薬物動態＜国内第Ⅰ相試験－反復投与時の血中濃度＞
- 6) 社内資料：薬物動態＜HERA試験におけるPKサブスタディー中間解析結果＞
- 7) Bruno, R., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 56 : 361, 2005
- 8) 社内資料：薬物動態＜海外第Ⅲ相試験－反復投与＞
- 9) 社内資料：薬物動態＜国内第Ⅰ相試験－排泄＞
- 10) 社内資料：薬物動態＜動物実験－組織内分布＞
- 11) 社内資料：薬物動態＜動物実験－代謝物＞
- 12) 社内資料：薬物動態＜動物実験－胎児移行＞
- 13) 社内資料：薬物動態＜動物実験－尿糞中排泄＞
- 14) 社内資料：薬物動態＜動物実験－乳汁中移行＞
- 15) 社内資料：臨床成績＜国内第Ⅰ相試験＞
- 16) 社内資料：臨床成績＜海外第Ⅱ相試験－単独投与＞
- 17) 社内資料：臨床成績＜海外第Ⅱ相試験－シスプラチン併用＞
- 18) 社内資料：臨床成績＜海外第Ⅲ相試験－化学療法併用＞
- 19) 社内資料：臨床成績＜海外第Ⅲ相試験－単独投与＞
- 20) 社内資料：臨床成績＜その他の海外臨床試験－用量別単独投与＞
- 21) 社内資料：臨床成績＜その他の海外臨床試験－既存の癌治療併用＞
- 22) 社内資料：臨床成績＜その他の海外臨床試験－標準的癌化学療法併用＞
- 23) 社内資料：臨床成績＜HERA試験－中間解析結果＞
- 24) 社内資料：臨床成績＜ToGA試験＞
- 25) Coussens, L., et al. : Science 230 : 1132, 1985
- 26) Lewis, G. D., et al. : Cancer Immunol. Immunother. 37 : 255, 1993
- 27) Pietras, R. J., et al. : Oncogene 17 : 2235, 1998
- 28) Baselga, J., et al. : Cancer Res. 58 : 2825, 1998
- 29) 社内資料：抗腫瘍効果＜ヒト胃癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討＞
- 30) Fujimoto-Ouchi, K., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 59 : 795, 2007
- 31) 社内資料：作用機作＜抗体依存性細胞障害作用 (ADCC)＞
- 32) 社内資料：作用機作＜HER2 受容体数抑制作用＞

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

(参考)

溶解後バイアルからの抜き取り量(mL)の目安

体重(kg)	A法		B法	
	初回(mL)	2回目以降(mL)	初回(mL)	2回目以降(mL)
35	6.7	3.3	13.3	10.0
40	7.6	3.8	15.2	11.4
45	8.6	4.3	17.1	12.9
50	9.5	4.8	19.0	14.3
55	10.5	5.2	21.0	15.7
60	11.4	5.7	22.9	17.1
65	12.4	6.2	24.8	18.6
70	13.3	6.7	26.7	20.0
75	14.3	7.1	28.6	21.4

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

(新聞発表用)

1	販 売 名	ハイカムチン注射用 1.1mg
2	一 般 名	ノギテカン塩酸塩
3	申 請 者 名	日本化薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中にノギテカン塩酸塩 1.2mg (ノギテカンとして 1.1mg) を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、$1.0\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。 これを 1 コースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜増減する。</p> <p>2. がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、$1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。 これを 1 コースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>3. <u>小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1 日 1 回、$0.75\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。</u> <u>これを 1 コースとして、投与を繰り返す。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p>4. 本剤投与時、100mL の生理食塩液に混和し、30 分かけて点滴静注する。 (下線部追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、小児悪性固形腫瘍 (下線部追加)
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、植物抽出由来(喜樹)の半合成カンプトテシン誘導体であり、今回、本剤の小児悪性固形腫瘍に関する効能・効果及び用法・用量の追加について申請した。

※※20●年●月改訂 7
 ※2011年2月改訂 6

日本標準商品分類番号

87424

抗悪性腫瘍剤

ハイカムチン[®]注射用 1.1mg

HYCAMTIN[®] for injection 1.1mg
 ノギテカン塩酸塩製剤

承認番号	21900AMX00902
薬価収載	2007年6月
販売開始	2003年3月
国際誕生	1996年5月
効能追加	20●年●月

〈規制区分〉
 劇薬、処方せん医薬品*
 〈貯法〉
 遮光、室温保存
 〈使用期限〉
 3年（バイアル及び外箱に表示）
 〈取扱い上の注意〉
 「取扱い上の注意」の項参照

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

※※

※※【警告】

1. 本剤は骨髄抑制性が強いいため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及びがん化学療法に十分な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し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
-) 重篤な感染症を合併している患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- (4) 授乳中の患者
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

2. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

※※【用法・用量】

1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。

これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜増減する。

2. がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5 mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。

これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1日1回、0.75mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。

これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 本剤投与時、100mLの生理食塩液に混和し、30分かけて点滴静注する。

※（用法・用量に関連する使用上の注意）

(1) 小細胞肺癌

本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜増減すること。（「臨床成績」の項参照）

<増減量の目安>

増減量の段階	投与量
1段階増量	1.2mg/m ² /日
初回投与量	1.0mg/m ² /日
1段階減量	0.8mg/m ² /日

なお、1.2mg/m²/日を超える用量で検討された本邦での小細胞肺癌の成績はない。

(2) がん化学療法後に増悪した卵巣癌

本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。

<減量の目安>

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5 mg/m ² /日
1段階減量	1.25 mg/m ² /日
2段階減量	1.0 mg/m ² /日

(3) 腎障害（クレアチニンクリアランス 20～39mL/分）のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので、初回投与量は通常用量の半量とする。なお、クレアチニンクリアランスが20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。（「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
 [重度の血液毒性所見が発現し、重症感染症を併発するおそれがある。]
- (2) 重篤な感染症を合併している患者
 [感染症が増悪することがある。]
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (4) 授乳中の患者
 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
-) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

ハイカムチン注射用 1.1mg は、1バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	ノギテカン塩酸塩	1.2mg
	（ノギテカンとして）	1.1mg
添加物・含有量	D-マンニトール	13.2mg
	酒石酸	5.5mg
	pH調整剤	

2. 製剤の性状

ハイカムチン注射用 1.1mg は、ごくうすい黄色～うすい黄緑色の凍結乾燥製剤である。

※※【効能・効果】

小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、小児悪性固形腫瘍

※（効能・効果に関連する使用上の注意）

がん化学療法後に増悪した卵巣癌において、本剤を投与する場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

ハイカムチン注射用 1.1mg

- (1) 骨髄抑制のある患者
[重度の血液毒性所見が発現し、感染症等を併発するおそれがある。]
- (2) 腎障害のある患者
[副作用が強く現れるおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。]
- (3) 間質性肺炎、放射線肺炎、肺線維症の既往歴又は合併症のある患者
[間質性肺炎等が増悪することがある。]
- (4) 全身衰弱が著しい患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5) 高齢者
[「5.高齢者への投与」の項参照]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制による重篤な副作用（感染症、出血傾向）が起こるおそれがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、抗菌剤・G-CSF製剤・血液製剤投与等の適切な処置を行うこと。なお、各コースの投与開始にあたっては、骨髄機能が保持又は回復したことを確認のうえ投与すること。また、骨髄抑制が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。（「臨床成績」の項参照）
- (2) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状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、適切な処置を行うこと。
- (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。
- (4) 易疲労感が発現した場合には、自動車の運転又は機械の操作に注意させること。
- (5) 卵巣癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ノギテカン塩酸塩（卵巣癌）」等）を熟読すること。
- (6) 小児悪性固形腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ノギテカン塩酸塩（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 シスプラチン等 放射線照射	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。 併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら減量するなど適切な措置を行うこと。	併用により殺細胞作用が増強される。 シスプラチンを前投与することにより本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。
腎陰イオン輸送系阻害剤 プロベネシド等	臨床での検討成績はなく、排泄への影響の程度については不明である。	動物実験（マウス）において、本剤の腎排泄に陰イオン輸送系による尿細管分泌機構の関与が示唆されたので、併用により本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。

4. 副作用

※<概要>

本邦の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、6例（悪液質及び敗血症、肺炎及び癌進行、消化管出血に伴う全身状態悪化、急性腎不全、間質性肺炎の悪化による気胸、肺炎の悪化及び気道閉塞）に認められた。各種固形癌に対する前期第Ⅱ相試験（019試験）

及び小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）において投与された全207症例中に認められた主な副作用は悪心・嘔吐（57.5%）、食欲不振（57.0%）、脱毛（28.5%）、発熱（24.2%）、易疲労感（21.7%）等であった。

臨床検査値異常としては、白血球数減少（99.0%）、好中球数減少（97.9%）、赤血球数減少（91.3%）、ヘモグロビン減少（90.8%）、血小板数減少（84.5%）等の血液毒性所見が主に認められ、白血球数2,000/mm³未満、好中球数1,000/mm³未満、ヘモグロビン値8.0g/dL未満、血小板数5万/mm³未満の発現率はそれぞれ67.6%、84.5%、51.2%、42.5%であった。

[承認時]

卵巣癌を対象として、初回投与量1.5 mg/m²で投与された第Ⅰ相試験（101試験）6例及び第Ⅱ相試験（231試験）18例、計24例中に認められた主な副作用は悪心（70.8%）、食欲減退（66.7%）、疲労（62.5%）、脱毛症（54.2%）、口内炎（29.2%）、下痢（26.1%）であった。

臨床検査値異常としては、白血球数減少（100%）、好中球数減少（95.8%）、ヘモグロビン減少（100%）、血小板数減少（95.8%）、赤血球数減少（100%）等の血液毒性所見が主に認められ、白血球数2,000/mm³未満、好中球数1,000/mm³未満、ヘモグロビン値8.0g/dL未満、血小板数5万/mm³未満の発現率はそれぞれ75.0%、91.7%、25.0%、33.3%であった。[効能追加時]

※ (1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制：汎血球減少、白血球数減少、好中球数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少等の重度の血液毒性所見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、抗菌剤・G-CSF製剤・血液製剤投与等適切な処置を行うこと。
- 2) 消化管出血：消化管出血（下血も含む：1.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板数減少を伴った消化管出血による死亡例が報告されている。
- 3) 間質性肺炎：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。
- 4) 肺塞栓症、深部静脈血栓症：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※ (2) 重大な副作用（類薬）

類薬（イリノテカン塩酸塩）において、高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞があらわれること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するなど適切な処置を行うこと。

※ (3) その他の副作用

	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明 ^{#1}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢	腹痛、便秘	呼気臭、口内乾燥、鼓腸、歯肉出血、イレウス、舌変色、舌障害、直腸しぶり
肝臓		ALT (GPT)上昇、AST (GOT)上昇	総ビリルビン上昇、ALP上昇、肝機能障害	
腎臓		BUN上昇、尿糖、尿蛋白、尿沈渣	尿ウロビリノーゲン、血尿	アルブミン尿、出血性膀胱炎、排尿異常、腎機能障害、膿尿
皮膚	脱毛			多汗症、爪の障害
過敏症				発疹等の過敏症状
全身症状	発熱、易疲労感	体重減少、状態悪化、頭痛		無力症、悪寒、インフルエンザ様疾患、注射部位疼痛、倦怠感、浮腫、疼痛、口渇

精神神経系			耳鳴、回転性めまい、痙攣、感覚鈍麻、錯覚、不全麻痺、傾眠、失神、異常な夢、不安、うつ病、神経過敏
循環器			不整脈、心房細動、心不全、チアノーゼ、頻脈、循環虚脱、低血圧、表在性静脈炎、心電図異常
その他	総蛋白減少、アルブミン減少、LDH上昇、ナトリウム減少、カリウム増加、クロール減少、カルシウム減少	LDH下降、クレアチニン上昇、ナトリウム増加、カリウム減少、クロール増加、静脈炎	喘息、咳嗽、呼吸困難、結膜炎、視力障害、感染症、アルブミン・グロブリン比異常、尿検査異常、アシドーシス、脱水、骨痛、筋痙攣、外陰部障害、性器分泌物、鼻出血、グロブリン増加、血中マグネシウム減少、血中リン減少

#1: 海外試験の成績の情報による副作用（「発疹等の過敏症状」を除く）

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、一般的に高齢者では腎機能が低下していることが多く、排泄が遅れることにより血液毒性等が増強するおそれがある。異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔及び用量に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなどして慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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（ラット）で催奇形性作用が報告されている。〕
- 授乳中の婦人には授乳を中止させること。
〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

※※7. 小児等への投与

(1) 小児悪性固形腫瘍

幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

）小児悪性固形腫瘍以外

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

本剤過量投与に対する解毒薬はない。過量投与後の主な症状は血液毒性所見及び口内炎が予想される。

9. 適用上の注意

- 調製時：本剤は細胞毒性を有するため、調製時には防護具（眼鏡、手袋、マスク等）を着用すること。薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には多量の流水で洗い流すこと。
- 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- 投与时：
 - 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に炎症反応をおこすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。
 - 本剤は輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。
- 保存時：本剤は光に不安定なので遮光保存すること。

10. その他の注意

- がん原性試験は実施していないが、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験の遺伝毒性試験において、いずれも陽性の結果

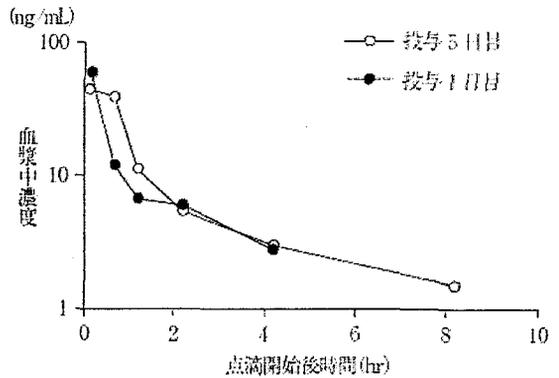
が報告されており、がん原性を有する可能性がある。

- シスプラチンを本剤の投与1日目に併用した場合、5日目に併用した場合より骨髄抑制等の副作用が増強するとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

各種悪性腫瘍患者に、本剤 5.0~22.5mg/m²を単回点滴静脈内投与した時の血漿中濃度は、点滴終了時に Cmax となり、以降二相性に減少し、最終消失相の T_{1/2}は 3~5 時間であった。Cmax 及び AUC_{0-t}は用量増加に伴って上昇した。また、1.0~1.5mg/m²/日を 5 日間連日点滴静脈内投与した時の 5 日目の Cmax、AUC_{0-t}、T_{1/2}及び CLp には反復投与による明らかな変化は認められなかった。



本剤1.0mg/m²/日を5日間連日静脈内投与したときの血漿中ノギテカン濃度

5 日間連日静脈内投与した時の薬物動態学的パラメータ

投与日	投与量 (mg/m ² /日)	患者数	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CLp (L/hr)
1 日目	1.0	2	58.27	56.79	2.34	23.46
	1.2	5	36.98 ±20.46	46.91 ±16.98	2.69 ±1.07	42.74 ±21.54
	1.5	4	86.12 ±67.62	84.23 ±29.53	2.51 ±0.99	29.34 ±14.17
5 日目	1.0	2	47.13	70.43	3.28	21.84
	1.2	5	34.35 ±17.84	54.65 ±24.01	4.25 ±2.87	35.68 ±12.45
	1.5	3	39.51 ±21.20	84.82 ±75.00	3.63 ±2.26	40.32 ±26.64

平均値±標準偏差

2. 分布

ヒト血漿蛋白結合率は 31.4~39.7%と低く、また血球分配率は 35.9~59.9%であった。

ラットに¹⁴C 標識体を反復静脈内投与した時の放射能は、中枢神経系を除く各組織に速やかに移行し、特に肝臓、腎臓、脾臓及び副腎での濃度が高値を示した。最終投与終了 168 時間後においても、甲状腺/上皮小体で比較的高い濃度が確認されたが、いずれの組織においても蓄積は示唆されなかった。

3. 代謝

海外で実施された臨床試験において、1.5mg/m²単回投与時の代謝物として、N-脱メチル体の生成が確認されたが、ノギテカンに対する AUC 比は 2.5%と小さかった。本剤のヒト肝各 P450 分子種 (CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6 等)、ヒト肝ジヒドロピリミジン脱水素酵素及びキサンチン酸化酵素のいずれに対しても阻害作用はみられなかった。動物 (ラット・イヌ) に¹⁴C 標識体を静脈内投与した時の代謝物を検討した結果、血漿及び尿・糞中には主にノギテカンが確認された。

4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、5.0~22.5mg/m²を単回点滴静脈内投与した時の尿中排泄率は、投与 24 時間後までに投与量の 40~60%であった。また、1.0~1.5mg/m²/日を 5 日間連日点滴静脈内投与した時には、1 日目及び 5 日目とも投与 24 時間後までに投与量の 60%程度であったことから、主排泄経路は尿中排泄と考えられた²⁾。

また、動物 (マウス) にノギテカン塩酸塩又はその開環体とプロベネシ

ハイカムチン注射用 1.1mg

ドを併用投与した際の総ノギテカンの腎クリアランスが単独投与に比べて減少（それぞれ約44及び71%）したことから、総ノギテカンの腎排泄には陰イオン輸送系による尿細管分泌機構が関与していることが推察された³⁾。

参考（腎機能低下患者における検討）

海外の腎機能低下患者での検討において、軽度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス（CLcr）値43～59mL/分）の総ノギテカン及びノギテカンの血漿クリアランス（CLp）は、腎機能正常患者と比較して32.5及び39.3%低下し、血中半減期（ $T_{1/2}$ ）は23.1及び54.0%延長し、ノギテカンの尿中排泄率は43.7%低下した。中等度の腎機能低下患者（CLcr値が21.8～38mL/分）では同様にCLpが65.0及び72.6%低下し、 $T_{1/2}$ が101.2及び117.1%延長した。また、軽度の腎機能低下患者では1.5mg/m²、中等度の腎機能低下患者では0.75mg/m²を投与した時には耐容可能であった⁴⁾。

以上のことから、海外ではCLcrが40mL/分以上の腎機能低下患者では減量の必要はないが、CLcr20～39mL/分の腎機能低下患者では通常用量（1.5mg/m²/日）の半量（0.75mg/m²/日）投与を推奨している。

参考（肝機能低下患者における検討）⁵⁾

海外の肝機能低下患者での検討において、ノギテカンの体内動態は肝機能低下の影響を受けにくいことが示唆された。

※【臨床成績】

1. 抗腫瘍効果

国内で実施された臨床試験において、小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果（適格例）は、前期第Ⅱ相試験（019試験）では28.6%（6/21例）、後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）では23.3%（24/103例）であった。

2. 骨髄抑制発現及び回復の期間

各種固形癌に対する前期第Ⅱ相試験（019試験）及び小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）において、G-CSF投与、輸血等の処置が行われなかったコースにおける白血球数減少及び好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少の最低値、回復までの期間についての成績を以下に示す。

（承認時） （非処置コース）

評価コース数	白血球数減少				
	最低値#2 (/mm ³)	到達日数 #3	発現コース 数#4	回復	
				コース数	日数 #3,5
236	2430 (1160～4800)	11	217	186	21
評価コース数	好中球数減少				
	最低値#2 (/mm ³)	到達日数 #3	発現コース 数#4	回復	
				コース数	日数 #3,5
226	989.75 (187.2～3811.5)	12	210	153	21
評価コース数	血小板数減少				
	最低値#2 (万/mm ³)	到達日数 #3	発現コース 数#4	回復	
				コース数	日数 #3,5
524	8.9 (1.0～57.2)	14	297	296	20
評価コース数	ヘモグロビン減少				
	最低値#2 (g/dL)	到達日数 #3	発現コース 数#4	回復	
				コース数	日数 #3,5
503	8.9 (5.5～14.5)	14	314	174	22.5

#2：中央値（範囲）、#3：中央値、#4：白血球数が4,000/mm³未満、好中球数が2,000/mm³未満、血小板数が10万/mm³未満、ヘモグロビン値が9.5g/dL未満に減少したコース数、#5：投与開始から白血球数が4,000/mm³以上、好中球数は2,000/mm³以上、血小板数は10万/mm³以上、ヘモグロビン値は9.5g/dL以上まで回復した日数

骨髄抑制のなかで特に頻度、重症度ともに高い好中球数減少で基準値2,000/mm³へ回復した153コース中、80コース（52.3%）が21日以内に

回復し、22日以降に回復したのは73コース（47.7%）であった。

また、好中球数が評価された前期・後期第Ⅱ相試験（019試験、020試験、021試験）の全530投与コース（非処置および処置を含む）中、G-CSFが使用されたコースは304コース（57.4%）であった。

参考

本邦の小細胞肺癌の後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）では、初回投与量 1.0mg/m²/日より開始した。各コースの投与開始前及び用量の変更は以下の規定に従った。

（投与開始前の規定）

・初回投与時：

投与前の臨床検査で白血球数4,000/mm³以上12,000/mm³以下、血小板数10万/mm³以上、ヘモグロビン値9.5g/dL以上の骨髄機能が保持されている。

・次コース以降の投与時：

白血球数4,000/mm³以上、血小板数10万/mm³以上に回復したことが確認されている。

（用量の変更に関する規定）

・投与後、白血球数の最低値が1,000/mm³未満、又は血小板数の最低値が3万/mm³未満となった場合には、次コースの投与量を0.8mg/m²/日に減量する。

・投与後、白血球数の最低値が2,000/mm³以上及び血小板数の最低値が5万/mm³以上の場合には、次コースの投与量を1.2mg/m²/日に増量できる。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

ノギテカン塩酸塩は、マウス腫瘍株及びヒト腫瘍株において広い抗腫瘍スペクトラムを有し、小細胞肺癌に対し高感受性を示した。また、ヒト小細胞肺癌株（DMS273及びDMS114）移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示した。なお、抗腫瘍効果は濃度及び処理時間に依存した。また、P388白血病細胞由来のドキシソリン耐性株、ダウノルビシン耐性株、ミトキサントロン耐性株又はアムサイクリン耐性株移植モデルにおいて抗腫瘍効果が認められ、ヒト摘出腫瘍を用いた試験（*in vitro*）では、ドキシソリン、フルオロウラシル、シクロホスファミド及びエトポシド無効例に対し細胞増殖抑制作用を示した⁶⁾。

2. 作用機序

DNAと複合体を形成したI型トポイソメラーゼに選択的に結合し、その構造を安定化させ、DNA超ラセン構造の弛緩阻害とDNAの断片化を引き起こし細胞死を誘導する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ノギテカン塩酸塩（nogitecan hydrochloride）（JAN）

トポテカン塩酸塩（topotecan hydrochloride）（INN）

化学名：(+)-(4S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-

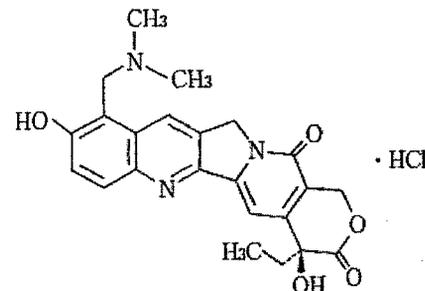
4,9-dihydroxy-1H-pyrano [3',4' : 6,7] indolizino

[1,2-b] quinoline-3,14(4H,12H)-dione monohydrochloride

分子式：C₂₃H₂₃N₃O₅ · HCl

分子量：457.91

構造式：



性状：ノギテカン塩酸塩は、黄色～緑みの黄色の粉末又は粒である。水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（95）に溶け

にくく、アセトニトリル、アセトン及び酢酸エチルにほとんど
溶けない。
吸湿性である。

【取扱い上の注意】

本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

【承認条件】

小細胞肺癌に対する国内における本剤の臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包 装】

1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Rowinsky, E.K., et al. : J. Clin. Oncol., 14, 3074 (1996)
- 2) Kobayashi, K., et al. : Int. J. Clin. Oncol., 7, 177 (2002)
- 3) Zamboni W.C., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 89 (1998)
- 4) O'Reilly S., et al. : J. Clin. Oncol., 14, 3062 (1996)
- 5) O'Reilly S., et al. : J. Natl. Cancer Inst., 88, 817 (1996)
- 6) Burris III, H.A. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 84, 1816 (1992)

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部
営業本部 医薬品情報センター
(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)
03-3237-5051

ハイカムチン, HYCAMTIN は GlaxoSmithKline の登録商標

製造販売元



日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見一丁目11番2号

提 携



GlaxoSmithKline

(新聞発表用)

1	販売名	リツキサン注 10mg/mL
2	一般名	リツキシマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	全薬工業株式会社
4	成分・含量	100mg10mL1 瓶 (10mL 中リツキシマブ (遺伝子組換え) を 100mg 含む) 500mg50mL1 瓶 (50mL 中リツキシマブ (遺伝子組換え) を 500mg 含む)
5	用法・用量	<p>1. <CD20 陽性のB 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量375mg/m²を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。</p> <p><免疫抑制状態下のCD20 陽性のB 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として1 回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。</p> <p><ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として1回量375mg/m²を1 週間間隔で4回点滴静注する。</p> <p><インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブチウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として250mg/m²を 1 回、点滴静注する。</p> <p>2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>1. CD20 陽性のB 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>2. 免疫抑制状態下のCD20 陽性のB 細胞性リンパ増殖性疾患</p> <p>3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</p> <p>4. インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	別紙：添付文書(案)

** 2013年6月改訂 (第15版)

* 2012年4月改訂

生物由来製品
処方せん医薬品²⁾

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

** 抗CD20モノクローナル抗体

リツキサン[®]
注10mg/mLRituxan[®] Injection
リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

日本標準商品分類番号

874291

承認番号:21300AMY00273000

薬価収載:2001年 8月

販売開始:2001年 9月

効能追加:2013年 6月

国際誕生:1997年12月

貯法:凍結を避け冷所(2~8℃)に保存
使用期限:瓶ラベル及び外箱に表示の
使用期限内に使用すること

** 【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍及び自己免疫疾患の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与開始後30分~2時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
- (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/ μ L以上)など腫瘍量の多い患者
- (2) 脾腫を伴う患者
- (3) 心機能、肺機能障害を有する患者
3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高AIP血症等の腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12~24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。
4. B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
5. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている(「重大な副作用」の項参照)。
6. ゼヴァリンイットリウム(⁹⁰Y)静注用セット及びゼヴァリンインジウム(¹¹¹In)静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリンイットリウム(⁹⁰Y)静注用セット及びゼヴァリンインジウム(¹¹¹In)静注用セットの添付文書についても熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

** 【組成・性状】

販売名	リツキサン注10mg/mL	
成分・含量(1瓶中)	10 mL	50 mL
有効成分 リツキシマブ(遺伝子組換え)	100 mg	500 mg
添加物		
ポリソルベート80	7 mg	35 mg
塩化ナトリウム	90 mg	450 mg
クエン酸ナトリウム水和物	71.4 mg	357 mg
無水クエン酸	1.4 mg	7 mg
pH調整剤	適量	適量
性状	無色~淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5 ± 0.3	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対して)	

†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。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分(ウシ胎児血清及びフェツイン)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分(D-ガラクトース)を使用している。

** 【効能・効果】

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与

※CD: cluster of differentiation

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

** 【用法・用量】

- ＜CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合＞
通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
＜免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞
通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
＜ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合＞
通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。
＜インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与に用いる場合＞
通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として250mg/m²を1回、点滴静注する。
- 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調

製し使用する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ** 1. 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reaction (発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- ** 2. 初回投与時は、最初の30分は50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。
- ** 3. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
- ** 4. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること(「臨床成績」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者 [免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。HBs 抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。]
- (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 [投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。]
- (3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 [投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。]
- (4) 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤が認められる患者 [好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。]
- (5) 降圧剤による治療中の患者 [本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。]
- (6) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (7) アレルギー素因のある患者

**** 2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction (症状:発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が約90%の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。
- ** (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。
- ** (4) B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の投与により、劇症肝炎又は肝炎が増悪することがある。本剤投与に先立ちB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の

治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症し、死亡に至った症例が報告されている(「重大な副作用」の項参照)。

- ** (5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること。また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
- (7) 現在迄に、本剤の投与により伝達性海绵状脳症(TSE)をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

- ** (8) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))」等)を熟読すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

**** 4. 副作用**

- ** (1) 副作用の概要(効能・効果追加時)
- ** 1) 国内臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) 安全性評価症例157例中、副作用は93.6%に認められ、主な副作用は発熱(64.3%)、悪寒(34.4%)、そう痒(21.7%)、頭痛(21.0%)、ほてり(20.4%)、血圧上昇(17.8%)、頻脈(17.2%)、多汗(15.9%)、発疹(14.0%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(47.8%)、2,000/ μ L未満の白血球減少(12.1%)、好中球減少(45.9%)、1,000/ μ L未満の好中球減少(18.5%)、血小板減少(10.2%)、5万/ μ L未満の血小板減少(1.9%)、AST(GOT)上昇(10.8%)等であった(血液障害については【臨床成績】の項参照)。
- ** 2) 国外臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) 安全性評価症例356例中、主な有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象)は発熱(53%)、悪寒(33%)、感染症(31%)、虚脱/倦怠感(26%)、悪心(23%)、頭痛(19%)、発

疹(15%)、寝汗(15%)等であり、臨床検査値異常は白血球減少(14%, 2,000/ μ L未満の白血球減少4%)、好中球減少(14%, 1,000/ μ L未満の好中球減少6%)、血小板減少(12%, 5万/ μ L未満の血小板減少2%)等であった。

** (2) 重大な副作用

1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害(頻度不明^注): 低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある(【警告】欄参照)。

バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。

異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

2) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明^注): 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

3) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明^注): B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

4) 肝機能障害、黄疸(0.1~5%未満): AST(GOT)、ALT(GPT)、 Al-P 、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 皮膚粘膜症状(頻度不明^注): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 汎血球減少(頻度不明^注)、白血球減少、好中球減少(10%以上)、血小板減少(5%未満): 重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。

7) 感染症(頻度不明^注): 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明^注): 進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 間質性肺炎(頻度不明^注): 間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 心障害(頻度不明^注): 心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 腎障害(頻度不明^注): 透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

** 12) 消化管穿孔・閉塞(頻度不明^注): 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。

13) 血圧下降(頻度不明^注): 一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明^注): 可逆性後白質脳症症候群(症状: 痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

** (3) その他の副作用 (頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^注	5%未満
** 呼吸器	咽頭炎、咳、鼻出血*	鼻炎、呼吸障害、喘鳴、咽頭異和感
循環器	血圧上昇、頻脈、徐脈*	心悸亢進、血管拡張、潮紅、末梢性虚血
消化器	悪心・嘔吐	腹痛、下痢、便秘、しぶり腹、食欲不振、口内乾燥
過敏症	発熱、悪寒、そう痒、発疹、ほてり、血清病*	蕁麻疹、インフルエンザ様症候群、関節痛、筋肉痛
全身状態	頭痛、虚脱感、疼痛、多汗、倦怠感	体重増加、胸痛、無力症、浮腫
** 精神神経系	不眠症*	眩暈、異常感覚、しびれ感
血液凝固	貧血、好酸球増多*、フィブリン分解産物(FDP、Dダイマー)増加*	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、電解質異常
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	Al-P 上昇、総ビリルビン上昇
** その他	CRP上昇、投与部位反応(疼痛、腫脹等)*、総蛋白減少*、アルブミン減少*、しゃっくり*、筋攣縮*	带状疱疹、LDH上昇、尿酸値上昇

注): 自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。[本剤を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。]
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。]

** 7. 小児等への投与

** (1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェグナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ、チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ、チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前

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

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

8. 適用上の注意

調製時：

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

投与時：

- (1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。
- (2) 他剤との混注はしないこと。
- (3) タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。
なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

9. その他の注意

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

【薬物動態】

(1) 血中動態<日本人における成績>¹⁾

悪性リンパ腫患者に、375mg/m²を週1回4週及び8週投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (µg·hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118,237 ±53,412

Mean±SD (n=8)

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (µg·hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502,147 ±174,273

Mean±SD (n=15)

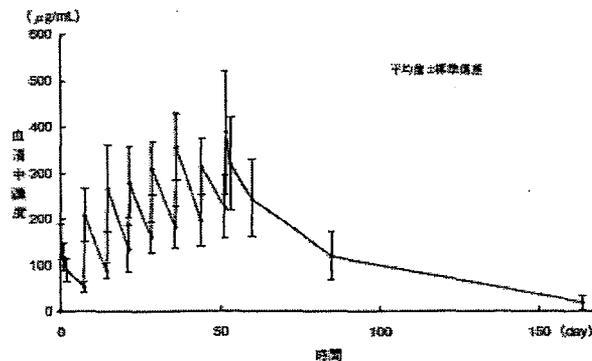


図. 週1回8回反復投与時の血清中濃度 (n=15)

(2) 腫瘍への移行<外国人における成績(参考)>²⁾

本剤100、250、500mg/m²を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7症例中6症例に認め、結合した割合は30~100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例(T_{1/2}:21.2hrs)については、腫瘍組織中への移行を認めなかった。

**【臨床成績】

** (1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫^{3) 4)}

国内で実施された、低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験と、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験での有効性及び安全性(血液障害のみを示す)は以下のとおりであった。

1) 有効性

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47~73%)	245日 (189~337日)
マンツル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19~75%)	111日 (50~146日)
中・高悪性度リンパ腫*	57	7	14	37% (24~51%)	54日 (35~111日)

protocol compatible解析 奏効率：部分寛解以上
PFS (Progression-free survival：無増悪生存期間)

※：マンツル細胞リンパ腫5例を含む。

2) 安全性(血液障害)

副作用名	発現頻度	最低値(µL) 中央値(範囲)	最低値までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	47.8%	2,700 (900~3,900)	14日 (1~266日)	7日 (1~125日)
好中球減少	45.9%	1,260 (10~1,980)	32.5日 (1~266日)	10日 (1~154日)
血小板減少	10.2%	6.9万 (2万~9.9万)	2.5日 (0~201日)	6日 (2~42日)
ヘパトリン減少	11.5%	9.95* (9.0~10.9)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

※：「ヘパトリン減少」での単位は(g/dL) n=157

** (2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する再投与時の有効性及び安全性^{4) 5)}

国内で実施された、CD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった。

1) 有効性

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例*	13	0	5	38% (14~68%)	152日 (124~230日)

※：低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫 奏効率：部分寛解以上

また、国内で実施された、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験における再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった。

2) 安全性

** 国内で実施された、臨床第Ⅱ相試験において再投与された19例中、主な副作用は発熱(47.4%)、そう痒(36.8%)、血圧上昇(31.6%)、発疹(21.1%)、悪寒(10.5%)、頻脈(10.5%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(68.4%、2,000/µL未満の白血球減少5.8%)、好中球減少(68.4%、1,000/µL未満の好中球減少15.8%)等であった。

(3) ヴェゲナ肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎⁶⁾

** ヴェゲナ肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤※と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤※とシクロホスファミドの併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった。

※：静注メチルプレドニゾン(1,000mg/body/日)を1~3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定

された。

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスフ アミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群- シクロホスフアミド群)
	完全寛解率* (95%信頼区間)	64% (54%, 73%)	53% (43%, 63%)

※治療開始から6か月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾロンの投与を中止できた場合と定義した。

※※下限値が非劣性マージンとして設定した-20を上回っており(-3% > -20%)、非劣性が示された。

** (4) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患及びヴェゲナ肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎に対する再投与
再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られている。

** (5) ヒト抗キメラ抗体の生成

1) 日本人における成績^{3) 4) 5) 7)}

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第I相試験及び第II相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

2) 外国人における成績(参考)⁸⁾

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

【薬効薬理】^{9) 10)}

(1) CD20抗原

ヒトCD20抗原は、Pro-B細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化したBリンパ球に発現している分化抗原(リンタンパク質)であり、Bリンパ球以外の細胞には発現していない。

(2) 薬理作用

1) *in vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8(リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位(可変部領域)を有するマウス型CD20モノクローナル抗体)は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀(50%阻害濃度)値はB1、Leu16(抗ヒトCD20抗体)の1/2~1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤(マウス-ヒトキメラ型抗体)でも維持されていた。

2) *in vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった。

3) *in vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった。

4) ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった。

(3) 作用機序

1) 補体依存性細胞傷害作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)

本剤はヒト補体の存在下、2.2 µg/mLの濃度でSB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)の50%を溶解したが、HSB細胞(ヒト由来CD20陰性細胞)は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。

また、ヒト補体存在下、造血幹細胞(CD34陽性細胞)のコロニー形成能に影響しなかった。

2) 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 µg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リツキシマブ(遺伝子組換え)

Rituximab (Genetical Recombination) (JAN)

本質: ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20(リンタンパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位(可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来(IgG1κ)のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

分子量: 144,510 Da (daltons)

【承認条件】

使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

【包装】

リツキシサン注 10 mg/mL: 10 mL 瓶×1, 50 mL 瓶×1

【主要文献】

- 「IDEC-C2B8の薬物動態」(社内資料)
- 「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(社内資料)
- Igarashi T, et al.: Ann. Oncol. 13: 928 (2002)
- 「IDEC-C2B8 国内臨床試験の概要」(社内資料)
- Igarashi T, et al.: Int. J. Hematol. 73: 213 (2001)
- Stone J, et al.: N. Engl. J. Med. 363: 221 (2010)
- Tobinai K, et al.: Ann. Oncol. 9: 527 (1998)
- 米国添付文書 2001
- Reff ME, et al.: Blood 83: 435 (1994)
- 「ヒト正常組織との交叉反応性試験」(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

全薬工業株式会社 医薬情報部 営業学術課

〒112-8650 東京都文京区大塚 5-6-15

TEL 03-3946-1119

FAX 03-3946-1103

【製造販売元】



全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15