

平成25年7月26日
厚生労働省共用第8会議室
午後3時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第2部
議事第2次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品フルティフォーム50エアゾール56吸入用、同125エアゾール56吸入用、同50エアゾール120吸入用及び同125エアゾール120吸入用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.1-1)
(資料No.1-2)
- 議題2 医薬品ゾレア皮下注用150 mg及び同皮下注用75 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.2)
- 議題3 医薬品ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤4gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.3)
- 議題4 医薬品アレジオン点眼液0.05%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.4-1)
(資料No.4-2)
- 議題5 医薬品シナジス筋注用50mg及び同筋注用100mg並びにシナジス筋注液50mg及び同筋注液100mg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 タラポルフィンナトリウムを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.6)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品キュピシン静注用350mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.7)
- 議題2 医薬品スチバーガ錠40mg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3 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題4 医療用医薬品の承認条件の解除について
(サムチレール内用懸濁液15%) (資料No.10)
- 議題5 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて
(タラポルフィンナトリウム) (資料No.11)

4. その他

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行う
ことが適当と判断された適応外薬の事前評価について (資料No.12)
- 議題2 医療用医薬品の販売名の制定について (資料No.13)

5. 閉会

平成25年7月26日医薬品第二部会審議品目・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	フルティフォーム50エアゾール56吸入用 同 125エアゾール56吸入用 同 50エアゾール120吸入用 同 125エアゾール120吸入用	杏林製薬㈱	製販 製販 製販	承認 承認 承認	①フルチカ ゾンプロピ オン酸エス テル ②ホルモテ ロールファ ル酸塩水和 物	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新医療用配合剤	-	6年	原体:①毒薬 (指定済み) ②劇薬 (指定済み) 製剤:非該当
審議	ゾレア皮下注用150 mg 同 皮下注用75 mg	ノバルティスファーマ㈱	製販 製販	一変 一変	オマリズマ ブ(遺伝子 組換え)	気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)を効能・効果とする新用量医薬品	-	4年	原体:①毒薬 (指定済み) ②劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
審議	ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤4g	ノーベルファーマ㈱	製販	承認	滅菌調整タ ルク	悪性胸水の再貯留抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	アレジオン点眼液0.05%	参天製薬㈱	製販	承認	エピナスチ ン塩酸塩	アレルギー性結膜炎を効能・効果とする新投与経路医薬品	-	6年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:非該当
審議	シナジス筋注用50mg 同 筋注用100mg シナジス筋注液50mg 同 筋注液100mg	アヅヴィ合同会社	製販 製販 製販	一変 一変 一変	バリピズマ ブ(遺伝子 組換え)	24カ月齢以下の免疫不全およびダウン症候群の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制を効能・効果とする新効能医薬品	【優先 審査】	4年	原体:非該当 製剤:非該当
報告	キュビシン静注用350mg	MSD㈱	製販	一変	ダプトマイシ ン	<適応菌種>ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、<適応症>敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染を効能・効果とする新用量医薬品	-	残余 (平成 31年6 月30日 まで)	原体:非該当 製剤:非該当
報告	スチパーガ錠40mg	バイエル薬品㈱	製販	一変	レゴラフェニ ブ水和物	がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍の効能・効果を追加とする新効能医薬品	【優先 審査】	残余 (平成 33年3 月24日 まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

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
-13- 1	タラポルフィンナトリウム	<p>悪性脳腫瘍</p> <p>※ 厚生労働省による平成23年度の患者調査によると、中枢神経系の悪性新生物の総患者数が7,000人と報告されていることから、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での患者数5万人未満を満たすと考える。</p> <p>本邦における悪性脳腫瘍に対する治療は、手術により最大限に腫瘍を摘出することを基本とし、術後に組織型に応じて放射線療法又は化学療法を追加する集学的治療が行われているが、その予後は不良であることから、治療成績の向上が望まれている。本剤は、光感受性物質であり、腫瘍組織への集積性を有する。手術により腫瘍を最大限に摘出した後に、特定の波長のレーザー光を照射する光線力学を利用した医療機器（PDT半導体レーザー装置）と組み合わせて使用することで励起一重項酸素分子を生成させ、残存した腫瘍細胞を傷害することを目的としている。本治療法は、悪性脳腫瘍に対する摘出手術成績への上乗せが期待される新規治療法であることから、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>術前画像診断により悪性脳腫瘍が疑われる患者を対象に、本剤を用いた光線力学的療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相試験が、日本医師会治験促進センターの支援のもと医師主導治験として実施されており、本剤の開発の可能性はあると考える。</p> <p>※ なお、本剤は、平成20年12月15日付けで悪性神経膠腫に関する希少疾病用医薬品として指定されており、今般、予定される効能又は効果を悪性脳腫瘍に拡大することを予定しているものである。</p>	Meiji Seika ファルマ株式会社

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

No.	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(20薬)第219号	タラポルフィンナトリウム	悪性神経膠腫	Meiji Seika ファルマ株式会社	平成20年12月15日

※取消しの理由

今般、申請者は、「悪性神経膠腫」を含む「悪性脳腫瘍」を予定される効能・効果として開発を行うこととし、別途、平成25年7月8日に「悪性脳腫瘍」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品の指定を申請したため、「悪性神経膠腫」に関する指定の取消しを行うもの。

平成25年7月26日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
4	サムチレール 内用懸濁液 15%	グラクソ・スミ スクライン株 式会社	アトバコン	<p><適応菌種> ニューモシスチス・ イロベチー</p> <p><適応症> ニューモシスチス 肺炎、ニューモシ スチス肺炎の発 症抑制</p>	<p><ニューモシスチス肺炎の治 療> 通常、成人には1回5mL(アト バコンとして750mg)を1日2回 21日間、食後に経口投与す る。</p> <p><ニューモシスチス肺炎の発 症抑制> 通常、成人には1回10mL(アト バコンとして1500mg)を1日1 回、食後に経口投与する。</p>	<p>1.国内における薬物動態試験を速や かに実施し、試験終了次第、可及的 速やかに試験成績、解析結果を提出 すること。</p> <p>2.日本人での投与経験が極めて限ら れていることから、製造販売後、一定 数の症例に係るデータが集積される までの間は、全症例を対象に使用成 績調査を実施することにより、本剤使 用患者の背景情報を把握するととも に、本剤の安全性及び有効性に関す るデータを早期に収集し、本剤の適正 使用に必要な措置を講じること。</p> <p>(下線部:今回審査対象となった承認 条件)</p>	平成24年1月18日

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

- ① ダラシン S 注射液 300mg、同 600mg (一般名：クリンダマイシンリン酸エステル)
予定される適応：顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎の効能・効果の追加

- ② 硫酸ストレプトマイシン注射用 1g「明治」(一般名：ストレプトマイシン硫酸塩)
予定される適応：マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症の効能・効果及び用法・用量の追加

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

1	販売名	キュビシン静注用 350mg
2	一般名	ダプトマイシン
3	申請者名	MSD 株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にダプトマイシン 350mg 含有
5	用法・用量	<p>[敗血症、感染性心内膜炎の場合] 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回 6mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。</p> <p>[深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合] 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回 4mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。</p>
6	効能・効果	<p><適応菌種> ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)</p> <p><適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染</p>
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付

添付文書 (案)
2013年6月作成

環状リポペプチド系
抗生物質製剤

日本標準商品分類番号
876119

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

キュビシン®静注用
350mg

承認番号	22300AMX00604000
薬価収載	2011年9月
販売開始	2011年9月
国際誕生	2003年9月

貯法：2～8℃

使用期間：3年

使用期限：外箱に表示

CUBICIN® IV 350mg

注射用ダプトマイシン

【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	キュビシン®静注用350mg
有効成分の名称	ダプトマイシン
含量	350mg (調製時の損失を考慮に入れ、1バイアル 中367.5mgを含む。)
添加物	水酸化ナトリウム (pH調節剤)
容器	10mLバイアル (単回用)
pH	4.0～5.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)
性状	凍結乾燥した微黄色～淡褐色の塊又は 粉末 (無菌製剤)

【効能・効果】

<適応菌種>

ダプトマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
(MRSA)

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷
及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 左心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性は認められていないため、右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。〔左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。〕
- (2) 本剤は肺炎に使用しないこと。〔本剤は肺サーファクタントに結合し、不活性化される。〕

【用法・用量】

〔敗血症、感染性心内膜炎の場合〕

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

〔深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合〕

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は1バイアルにつき7mLの生理食塩液を加えて溶解し、この溶解液の濃度を50mg/mLとして用いること。〔「適用上の注意」の項参照〕

(2) ダプトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、血液透析又は連続携行式腹膜透析 (CAPD) を受けている患者を含む腎機能障害の患者では、下表を目安に本剤の用量調節をすること。〔「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

クレアチニンクリアランス (CL _{cr}) (mL/min)	効能・効果	
	敗血症、感染性心内膜炎	深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
≥30	1回6mg/kgを24時間ごと	1回4mg/kgを24時間ごと
<30 (血液透析 [†] 又はCAPDを受けている患者を含む)	1回6mg/kgを48時間ごと	1回4mg/kgを48時間ごと

[†] 可能な場合、血液透析日には血液透析後に本剤を投与すること。週3回でも可。

- (3) 本剤は、1日2回以上投与しないこと。〔海外第I相及び第II相試験において1日2回以上投与した場合、血中クレアチンキナーゼ (血中クレアチンホスホキナーゼ) [CK (CPK)] 値が上昇した。〕
- (4) ダプトマイシンはグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は本剤と適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
- (5) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、次のことに注意すること。
 - 1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
 - 2) 原則として他の抗菌薬及びダプトマイシンに対する感受性を確認すること。〔「薬効薬理」の項参照〕
 - 3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。〔「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)
腎機能障害がある患者

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤投与中に、CK (CPK) 上昇が報告されているので、以下の点について十分注意すること。

- 1) CK (CPK) 値を投与期間中は定期的に (週1回以上) モニタリングすること。腎機能障害がある患者、原因不明のCK (CPK) 上昇を発現した患者及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を前治療又は併用した患者では、CK (CPK) 値を更に頻回にモニタリングすること。
- 2) CK (CPK) 値が1,000U/L (基準値上限の約5倍) を超え原因不明のミオパシーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないがCK (CPK) 値が2,000U/L (基準値上限の約10倍) を超える顕著な増加を示した場合は、本剤の投与を中止すること。

(2) 腎機能障害がある患者では、腎機能を頻回にモニタリングすること。

(3) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3) 点滴静注の場合は投与開始から投与終了後まで、また、静脈内注射の場合は投与終了後もしばらくの間、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

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
HMG-CoA還元酵素阻害剤	本剤及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用した場合CK (CPK) が上昇する可能性があることから、本剤投与中はこれらの薬剤の休薬を考慮すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	機序不明

4. 副作用

国内で実施した実薬対照試験において、安全性解析対象例99例中11例 (11.1%) に副作用が認められ、16例 (16.2%) に臨床検査値の副作用が認められた。主なものはAST (GOT) 上昇7例 (7.1%)、ALT (GPT) 上昇7例 (7.1%)、湿疹2例 (2.0%)、発熱2例 (2.0%)、下痢2例 (2.0%)、血小板数減少2例 (2.0%)、AIP 上昇2例 (2.0%)、CK (CPK) 上昇2例 (2.0%)、好酸球数増加2例 (2.0%) であった。

外国で実施した菌血症及び感染性心内膜炎を対象にした実薬対照比較試験において、安全性解析対象例120例中42例 (35.0%) に副作用が認められ、主なものは、CK (CPK) 上昇6例 (5.0%)、軟便4例 (3.3%)、消化不良3例 (2.5%)、発疹3例 (2.5%)、血中リン増加3例 (2.5%) であった。

外国で実施した複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象にした2つの実薬対照比較試験及び1つの薬物動態試験において、安全性解析対象例550例中99例 (18.0%) に副作用が認められ、主なものは、悪心13例 (2.4%)、CK (CPK) 上昇12例 (2.2%)、嘔吐10例 (1.8%)、下痢9例 (1.6%)、便秘7例 (1.3%)、皮膚

炎7例 (1.3%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック・アナフィラキシー様症状 (1.0%) : ショック・アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 横紋筋融解症 (頻度不明) ^{※1)} : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 値上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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) 好酸球性肺炎 (頻度不明) ^{※1)} : 本剤投与2~4週後、発熱、低酸素血症性呼吸困難、びまん性肺浸潤を伴う好酸球性肺炎が報告されている。これらの症状や徴候があらわれた場合には、投与を中止し、全身ステロイド療法等の適切な処置を行うこと。
- 4) 末梢性ニューロパシー (頻度不明) ^{※1)} : 末梢性ニューロパシーがあらわれることがあるので、本剤投与中は末梢性ニューロパシーの徴候及び症状に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全 (頻度不明) ^{※1)} : 腎不全等の重篤な腎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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 偽膜性大腸炎 (頻度不明) ^{※1)} : 偽膜性大腸炎は、ダプトマイシンを含むほぼすべての抗菌薬の使用により報告されている。偽膜性大腸炎が疑われたり、確定診断がなされた場合には、本剤の投与中止又は適切な処置を考慮すること。

注1) 外国において認められている。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

種類/頻度	2~10%	頻度不明 ^{※1)}
感染症及び寄生虫症		尿路感染、真菌感染、カンジダ感染、真菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血 ^{※2)} 、血小板増加症、好酸球増加症
代謝及び栄養障害		高血糖、電解質失調、食欲減退
精神障害		不安、不眠症
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、錯感覚、振戦、味覚異常
耳及び迷路障害		回転性めまい
心臓障害		上室性不整脈
血管障害		高血圧、低血圧、潮紅
胃腸障害	下痢	消化器痛/腹痛、嘔吐、鼓腸/腹部膨満感/腹部膨満、便秘、悪心、消化不良
肝胆道系障害		黄疸
皮膚及び皮下組織障害	湿疹	痒疹症、発疹、蕁麻疹 ^{※2)} 、小水疱水疱性皮疹 (粘膜性又は非粘膜性)
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋力低下、筋肉痛、関節痛
腎及び尿路障害		腎障害
生殖系及び乳房障害		陰炎
全身障害及び投	発熱	無力症、注射部位反応、悪

与局所様態		寒、疲労、血管性浮腫
臨床検査	肝機能検査異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇)、血小板数減少、CK (CPK) 上昇、好酸球数増加	血中クレアチニン上昇、INR 増加、LDH 上昇 ^{注2)} 、プロトロンビン時間延長、血中ミオグロビン上昇、尿中ミオグロビン上昇

注1) 外国において認められている。

注2) 国内においても認められている (1.0%)。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので注意すること。CL_{CR} ≥ 30mL/min の高齢者では用量調節は必要ない。

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットにおいて、ダブトマイシンは胎盤を通過することが認められている。〕

(2) 授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔症例報告にて、ヒト母乳中へダブトマイシンが低濃度 (0.045µg/mL、乳汁中濃度/血漿中濃度比: 0.12%) で移行することが報告された。〕¹⁾

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。(国内での使用経験がない)〔薬物動態〕の項参照

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1) 遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定において、ダブトマイシンの血漿中の濃度が臨床的に十分高い場合、見かけ上、濃度依存的かつ有意なプロトロンビン時間 (PT) 延長及び国際標準比 (INR) 増加がみられることがある。遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬とダブトマイシンの相互作用による見かけ上の PT 延長及び INR 増加は、ダブトマイシンの血漿中濃度がトラフ付近で PT 又は INR 検査用の試料を採取することにより可能性を最小限にできる。しかし、トラフ値でも相互作用を引き起こす可能性が十分にある。

本剤投与中に PT 又は INR が異常に高い場合には、以下を行うことが望ましい。

1) 2回目以降の本剤投与直前 (トラフ時) に採血し、PT 又は INR の評価を繰り返す。トラフ時の PT 又は INR が予想よりも顕著に高い場合には、他の方法による PT 又は INR の評価を検討すること。

2) PT 又は INR の異常高値を引き起こす他の原因について評価すること。

(2) 本剤とワルファリンを併用する場合には、本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすること。

9. 過量投与

本剤の過量投与が疑われた場合は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じ支持療法を行うことが望ましい。本剤は、血液透析 (4時間で投与量の約15%除去) 又は腹膜透析 (48時間で約11%除去) により体内から緩やかに除去される。

10. 適用上の注意

(1) 調製方法

1) 本剤1バイアルにつき7mLの生理食塩液をゆっくり

と加えて溶解し、50mg/mLの溶液とする。なお、泡立ちを抑えるため、溶解時又は溶解後のバイアルは激しく振とうせずに、以下の手順に従って調製する。

- ・ ゴム栓の中央部に針を刺す。
- ・ 生理食塩液7mLをバイアルの内壁をつたわせながらゆっくりと注入する。
- ・ バイアルをゆっくりと回しながら塊又は粉末を十分に湿らせる。
- ・ 溶解するまで約10分間静置する。
- ・ 数分間ゆっくりとバイアルを回す。
- ・ 完全に溶解したことを確認する。

2) 静脈内注射する場合、1)の溶液をそのまま使用する。

3) 30分かけて点滴静注する場合、1)の溶液をさらに生理食塩液で希釈し使用する。

4) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、調製開始後、室温 (25℃) では12時間以内、冷所 (2~8℃) では48時間以内に使用すること。

(2) 投与前

不溶物がないことを目視で確認すること。

(3) 配合適性

1) 本剤は生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能である。

2) ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。

3) 配合適性については限られたデータしかないので、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する場合には、配合変化を起こさない輸液 (生理食塩液又は乳酸リンゲル液) を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

11. その他の注意

ラット及びイヌにおいて、ダブトマイシン投与により骨格筋に影響がみられたが、心筋及び平滑筋に変化は認められなかった。この変化は、病理組織学的に骨格筋の変性又は再生像を呈し、CK (CPK) の上昇を伴っていた。線維化及び横紋筋融解症は認められなかった。病理組織学的変化を含む骨格筋への影響はすべて、ラットにおいて休薬後4週以内及びイヌにおいて休薬後11週以内に完全に回復した。

ラット及びイヌにおいて、末梢神経に変化 (軸索の変性像を呈し、機能的な変化を伴うこともあった) がみられ、この変化はミオパシーよりも高用量で認められた。病理組織学的及び機能的な影響はイヌで評価したところ、実質的に休薬後6ヵ月以内に回復した。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与 (30分間点滴静注)

健康成人にダブトマイシン 2、4、6、9及び12mg/kgを30分間単回点滴静脈内投与した際、ダブトマイシンの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) は、ほぼ用量に比例して増加した。終末相消失半減期 (t_{1/2})、血漿クリアランス (CL) 及び分布容積 (V_d) は、用量によらずほぼ一定であった (図1及び表1)。

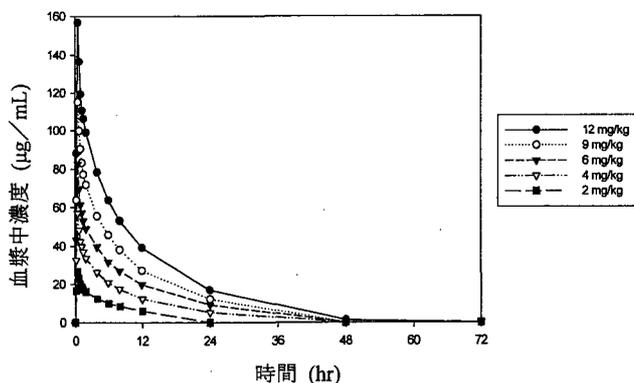


図1 健康成人におけるダプトマイシン30分間点滴静注時の平均血漿中濃度の推移 (平均、n=6)

表1 健康成人におけるダプトマイシン30分間点滴静注時の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	AUC _{0-∞} [†] (µg·hr/mL)	C _{max} [†] (µg/mL)	t _{1/2} [‡] (hr)	V _d [§] (L/kg)	CL [§] (mL/hr/kg)
2	202.8 (188.0, 218.9)	26.4 (23.8, 29.3)	7.4 (0.7)	0.1087 (0.0103)	10.07 (0.58)
4	457.4 (423.4, 494.1)	58.0 (52.2, 64.5)	9.1 (0.9)	0.1175 (0.0156)	8.90 (1.26)
6	728.1 (674.7, 785.6)	83.8 (75.5, 93.1)	10.2 (1.1)	0.1212 (0.0098)	8.20 (0.74)
9	998.8 (924.6, 1079.0)	113.5 (102.0, 126.2)	9.7 (1.0)	0.1262 (0.0146)	8.92 (0.73)
12	1434.8 (1329.7, 1548.3)	155.4 (140.0, 172.5)	9.4 (0.9)	0.1147 (0.0067)	8.47 (0.73)

n = 6

[†] パネル及びパネル内投与量を固定効果、パネル内被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95%信頼区間)

[‡] 調和平均 (ジャックナイフ法を用いて計算した標準偏差)

[§] 算術平均 (標準偏差)

(2) 単回投与 (静脈内注射)

健康成人にダプトマイシン6mg/kgをクロスオーバーで10秒間静脈内注射又は30分間点滴静注した際、静脈内注射のC_{max}は、30分間点滴静注に比べ約1.5倍高かったが、AUC、C_{24hr}及びt_{1/2}等の他の薬物動態パラメータは同程度であった (表2)。

表2 健康成人におけるダプトマイシン6mg/kgを静脈内注射又は30分間点滴静注した際の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} [†] (µg·hr/mL)	C _{max} [†] (µg/mL)	C _{24hr} [†] (µg/mL)	t _{1/2} [‡] (hr)	V _d [§] (L/kg)	CL [§] (mL/hr/kg)
静脈内注射	700 (671, 729)	133 (122, 143)	8.14 (7.51, 8.83)	9.22 (0.586)	0.115 (0.0103)	8.60 (0.690)
30分間点滴静注	690 (660, 721)	88.2 (83.6, 93.1)	7.76 (7.23, 8.32)	9.25 (0.630)	0.117 (0.0115)	8.72 (0.758)

静脈内注射は10秒間投与で実施した。

n = 16

[†] 自然対数変換後の値に対する混合効果モデルから計算した最小二乗平均及び信頼区間を逆変換した。(95%信頼区間)

[‡] 調和平均 (ジャックナイフ法を用いて計算した標準偏差)

(3) 反復投与

健康成人にダプトマイシン 4、6及び10mg/kgを1日1回7日間反復静脈内投与した際、ダプトマイシンの薬物動態はおおむね線形(用量比例)で、時間(投与日数)非依存的であった。ダプトマイシンの血漿中濃度は、おおむね3~5日目で定常状態に達した。反復投与による蓄積性はほとんど認められず、4、6及び10mg/kg投与によるAUC_{0-24hr}及びC_{max}の累積係数(7日目/1日目)はそれぞれ1.15~1.17及び1.03~1.08であった。

2. 分布

- 健康成人におけるダプトマイシンの分布容積は約0.1L/kgで、2~12mg/kgの用量範囲でほぼ一定であった。また、ダプトマイシンは濃度非依存的にヒト血漿蛋白に可逆的に結合する(平均値90~93%)。
- 著しい腎機能障害患者(外国人、クレアチニンクリアランス(CL_{cr})30mL/min未満又は透析)においてダプトマイシンの血清蛋白結合率(83.5~87.6%)が低下する傾向を示した。軽度から中等度肝機能障害患者(外国人、Child-Pugh分類B)における蛋白結合率は健康成人と同様であった。
- ラットにおける組織分布試験の結果、ダプトマイシンは単回投与及び反復投与後、血液-脳関門及び胎盤をごくわずかししか通過しなかった。

3. 代謝 (外国人データ)

- 健康成人(外国人)に¹⁴C-ダプトマイシン静脈内投与後の血漿中放射能濃度は、微生物学的分析で測定した濃度と類似していた。総放射能濃度と微生物学的活性濃度の差より、不活性代謝物が尿中に認められた。別試験において、血漿中に代謝物は認められず、微量の3種類の酸化代謝物及び1種類の構造未知な代謝物が尿中に検出された。代謝部位は特定されていない。
- ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、ダプトマイシンはCYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4の活性を阻害せず、さらにそれらの活性を誘導しないことが示された。また、*in vitro*試験において、ダプトマイシンはヒト肝ミクロソームにより代謝されなかった。ダプトマイシンは、P450を介して代謝される薬物の代謝を阻害又は誘導する可能性は低い。

4. 排泄

- ダプトマイシンは主に腎臓から排泄される。健康成人にダプトマイシン 12mg/kg単回静脈内投与した際、未変化体ダプトマイシンの投与後48時間までの尿中排泄率は73.4%で、腎クリアランスは約6mL/hr/kgであった。
- 健康成人(外国人)に放射能標識したダプトマイシンを静脈内投与した際、総放射能に基づく、投与量の約78%が尿中に排泄され、このうち未変化体の尿中排泄率は投与量の約52%であった。また総放射能に基づく、投与量の約6%が糞中に排泄された。

5. 腎機能障害患者 (外国人データ)

腎機能障害の程度がさまざまな患者[複雑性皮膚軟部組織感染症(cSSSI)及び黄色ブドウ球菌菌血症]にダプトマイシン4mg/kg又は6mg/kgを静脈内投与した場合、ダプトマイシンのクリアランスは減少し、AUCは増加した。CL_{cr}(30mL/min未満)の患者及び透析患者[連続携行式腹膜透析(CAPD)又は血液透析後に投与]におけるAUCは、腎機能正常の患者に比べてそれぞれ約2倍及び3倍高かった。腎機能障害患者にダプトマイシン4mg/kgもしくは6mg/kg静脈内投与時の薬物動態パラメータを表3に示す。

† 定常状態の1回目投与時の C_{max} ~ 3回目投与時の C_{max}

‡ 週3回投与

表3 腎機能障害患者にダプトマイシン4mg/kg 又は6mg/kg 静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	正常	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害	血液透析、CAPD
4mg/kg					
$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	417 ± 155 N=165	466 ± 177 N=64	560 ± 258 N=24	925 ± 467 N=8	1244 ± 374 N=21
$t_{1/2}^{\dagger}$ (hr)	9.39 ± 4.74 N=165	10.75 ± 8.36 N=64	14.70 ± 10.50 N=24	27.83 ± 14.85 N=8	29.81 ± 6.13 N=21
CL^{\dagger} ($\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$)	10.9 ± 4.0 N=165	9.9 ± 4.0 N=64	8.5 ± 3.4 N=24	5.9 ± 3.9 N=8	3.7 ± 1.9 N=21
6mg/kg					
AUC_{ss}^{\ddagger} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	545 ± 296 N=62	637 ± 215 N=29	868 ± 349 N=15	1050, 892 N=2	NA

平均 ± 標準偏差

腎機能の程度 [CL_{cr} (mL/min)]: 正常 (>80)、軽度 (50~80)、中等度 (30~<50)、重度 (<30)

† cSSSI 患者及び健康被験者より得られた単回投与後の薬物動態パラメータ

‡ 黄色ブドウ球菌血症患者より得られた定常状態での薬物動態パラメータ

また、末期腎不全患者 [血液透析実施患者及び連続携行式腹膜透析 (CAPD) 実施患者含む] にダプトマイシン4mg/kg もしくは6mg/kg 反復静脈内投与時の定常状態での推定曝露量 (シミュレーションにより算出) を表4に示す。

表4 末期腎不全患者にダプトマイシン 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 反復静脈内投与時の定常状態での曝露量の推定値

	用法	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-24\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$AUC_{24-48\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$AUC_{48-72\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$AUC_{0-168\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
4mg/kg						
血液透析未実施	48時間 間隔	54.8	798	482	798	4638
血液透析未実施	48時間 -48時間 -72時間 間隔 [†]	48.6~ 53.9 [†]	781	471	289	3838
血液透析 (投与後) [†]	48時間 -48時間 -72時間 間隔 [†]	43.9~ 47.1 [†]	496	285	175	2425
血液透析 (投与前) [‡]	48時間 -48時間 -72時間 間隔 [†]	45.1~ 48.6 [†]	680	409	246	3368
CAPD [§]	48時間 間隔	51.9	723	409	723	4119
6mg/kg						
血液透析未実施	48時間 間隔	82.1	1196	722	1196	6950
血液透析未実施	48時間 -48時間 -72時間 間隔 [†]	72.9~ 80.8 [†]	1171	707	434	5756
血液透析 (投与後) [†]	48時間 -48時間 -72時間 間隔 [†]	65.9~ 70.7 [†]	743	428	262	3637
血液透析 (投与前) [‡]	48時間 -48時間 -72時間 間隔 [†]	67.7~ 72.9 [†]	1019	614	369	5052
CAPD [§]	48時間 間隔	77.9	1085	614	1085	6182

† 投与終了後0~4時間に実施

‡ 1回目及び2回目投与時は投与終了後44~48時間に、3回目投与時は投与終了後68~72時間に実施

§ 連続携行式腹膜透析

6. 肝機能障害患者 (外国人データ)

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) にダプトマイシン6mg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態は、健康成人と変わらなかった。重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) での薬物動態は検討していない。

7. 高齢者 (外国人データ)

健康高齢者 (75歳以上) 及び健康若年者 (18~30歳) に、ダプトマイシン4mg/kg 単回静脈内投与した際、高齢者では若年者に比べてダプトマイシンの血漿クリアランスは約35%低く、 $AUC_{0-\infty}$ は約58%高かったが、 C_{max} に差はなかった。

8. 小児等 (外国人データ)

本剤4mg/kg を単回静脈内投与した後のダプトマイシンの薬物動態を、グラム陽性菌に感染した小児患者3群において評価した。12歳から17歳の小児患者での曝露量は低かったが、薬物動態プロファイルは健康成人と類似していた。12歳未満の小児患者 (7~11歳及び2~6歳) では、12歳から17歳の小児患者と比較するとクリアランスが高く、曝露量 ($AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max}) が低下し消失半減期が短くなった。本試験において有効性は評価されなかった。

9. 肥満 (外国人データ)

ダプトマイシンの薬物動態を中等度肥満 [体格指数 (BMI) 25~39.9kg/m²] の被験者6例、重度肥満 (BMI 40 kg/m²以上) の被験者6例において検討した。AUCは、非肥満対照被験者と比較して中等度の肥満被験者では約30%、重度肥満の被験者では31%高かった。

10. 薬物相互作用 (外国人データ)

(1) トブラマイシンとの併用

健康成人にダプトマイシン2mg/kg とトブラマイシン1mg/kg を併用して静脈内投与した場合、ダプトマイシンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ8.7%及び12.7%上昇し、トブラマイシンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ6.6%及び10.7%低下した。臨床用量のダプトマイシンとトブラマイシンの相互作用は不明である。

(2) その他の薬剤との併用

ヒトにおけるダプトマイシンとアズトレオナム、ワルファリン及びプロベネシドとの薬物相互作用が検討された。ダプトマイシンはワルファリン及びプロベネシドの薬物動態に影響を及ぼさず、またこれらの薬剤もダプトマイシンの薬物動態に影響を与えなかった。アズトレオナムはダプトマイシンの薬物動態にほとんど影響を与えなかった。

【臨床成績】

1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症

MRSA 感染症あるいはMRSA 感染症が疑われる成人患者を対象として、ダプトマイシンを敗血症に対しては1日6mg/kg を14~42日間、皮膚・軟部組織感染症に対しては1日4mg/kg を7~14日間投与する実薬対照試験を行った。組み入れ時にMRSA 感染が確認された modified intent-to-treat 集団

(MITT-MRSA) 患者における追跡有効性調査時 (敗血症: 投与終了後38~46日目、皮膚・軟部組織感染症: 投与終了後7~14日目) の臨床効果 (「治癒」及び「改善」を「有効」とした)、微生物学的効果 (「消失」及び「推定消失」を「有効」とした) は以下のとおりであった。

球菌属に対し *in vitro* において、相乗作用が示されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダプトマイシン (Daptomycin)

略号：DAP

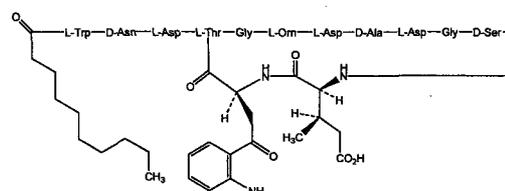
化学名：*N*-(Decanoyl)-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-(3*R*)-3-methyl-L-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-L-alanine 1.13→3.4-lactone

分子式： $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$

分子量：1620.67

性状：暗黄色～淡褐色の澄明な液

構造式：



【承認条件】

患者より検出された MRSA のバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施し、医療関係者に対して、必要な情報提供を継続すること。

【包装】

1バイアル 350mg：10バイアル

【主要文献】

- 1) Buitrago MI et al. : *Pharmacotherapy*, 29(3) : 347, 2009
- 2) Fowler VG Jr et al. : *N Engl J Med.*, 355(7) : 653, 2006
- 3) Arbeit RD et al. : *Clin Infect Dis.*, 38(12) : 1673, 2004
- 4) Silverman JA et al. : *Antimicrob Agents Chemother.*, 47(8) : 2538, 2003
- 5) Canepari P et al. : *Antimicrob Agents Chemother.*, 34(6) : 1220, 1990
- 6) Laganas V et al. : *Antimicrob Agents Chemother.*, 47(8) : 2682, 2003
- 7) Hobbs JK et al. : *J Antimicrob Chemother.*, 62(5) : 1003, 2008
- 8) Snyderman DR et al. : *J Chemother.*, 17(6) : 614, 2005
- 9) Rand KH et al. : *J Antimicrob Chemother.*, 53(3) : 530, 2004

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961
<受付時間>9：00～18：00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

	臨床効果		微生物学的効果	
	n/N	%	n/N	%
皮膚・軟部組織感染症	45/55	81.8	31/55	56.4
・深在性皮膚感染症	4/6	66.7	4/6	66.7
・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	31/38	81.6	23/38	60.5
・びらん・潰瘍の二次感染	9/9	100.0	4/9	44.4
・その他の皮膚関連疾患（伝染性膿痂疹、乾癬の二次感染）	1/2	50.0	0/2	0.0
敗血症	2/4	50.0	2/4	50.0

2. 菌血症及び感染性心内膜炎（外国人における成績）²⁾

黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎が疑われる成人患者を対象にダプトマイシンを10～42日間投与する実薬対照比較試験を行った。組入れ時に MRSA 感染が確認された intent-to-treat 集団 (ITT) 患者における追跡調査終了時の臨床効果の有効率は44.4% (20/45) であった。

3. 複雑性皮膚・軟部組織感染症（外国人における成績）³⁾

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症が疑われる成人患者を対象にダプトマイシンを7～14日間投与する2つの実薬対照比較試験を行った。両試験での組入れ時に MRSA 感染が確認された microbiologically evaluable 集団 (ME) 患者における追跡調査終了時の臨床効果の有効率は75.0% (21/28) であった。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

ダプトマイシンは、MRSA を含むブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属等、臨床的に最も重要な好気性グラム陽性菌に対して、*in vitro* で抗菌力を示す。メチシリン、バンコマイシン及びリネゾリド耐性を含む薬剤耐性グラム陽性菌にも抗菌力を示す。また、ダプトマイシンは、*in vitro* 及び *in vivo* 動物モデルにおいて、グラム陽性菌に対して速やかかつ用量依存的な殺菌作用を示す。

2. 作用機序^{4)～7)}

ダプトマイシンは菌の細胞膜と結合し、速やかに膜電位を脱分極させる。また、ダプトマイシンにより、DNA、RNA 及び蛋白質の合成阻害が生じることが示されている。これら膜電位の消失、並びに DNA、RNA 及び蛋白質の合成阻害により細菌が死滅する。

3. 耐性機序

ダプトマイシンに対する耐性機序は明らかにされていない。耐性をもたらす伝達性因子は知られていない。他クラスの抗菌薬に対する特異的な耐性機序による交差耐性はみられていない。

臨床において、ダプトマイシンによる治療後に、ダプトマイシン感受性が低下した黄色ブドウ球菌及び腸球菌の出現が報告されている。

4. 他の抗菌薬との相互作用^{8), 9)}

ダプトマイシンと他抗菌薬との *in vitro* 相互作用試験では、殺菌曲線の検討において拮抗作用はみられていない。ダプトマイシンと、アミノグリコシド系薬剤、βラクタム系薬剤又はリファンピシンの併用により、メチシリン耐性株を含む黄色ブドウ球菌及びバンコマイシン耐性株を含む腸

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	スチバーガ錠 40mg
2	一般名	レゴラフェニブ水和物
3	申請者名	バイエル薬品株式会社
4	成分・含量	1 錠中、レゴラフェニブ 40mg (レゴラフェニブ水和物として 41.49mg) を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、 <u>がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍</u> (下線部は今回追加)
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。 本申請は優先審査である。

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤
スチバーガ[®]錠 40mg
(レゴラフェニブ錠)

日本標準商品分類番号 874291	
承認番号	22500AMX00886
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年5月
効能追加	
国際誕生	2012年9月

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

劇薬
処方せん医薬品[※]



Stivarga[®] tablets 40mg

(案)

DO

■ 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。
- 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「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
- 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	スチバーガ錠 40mg
成分・含量	1錠中、レゴラフェニブ 40mg (レゴラフェニブ水和物として 41.49mg) を含有する。
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、タルク、酸化チタン
色・剤形	淡赤色楕円形のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)	
長径 (mm)	16
短径 (mm)	7
厚さ (mm)	5.6
重さ (mg)	472.00

■ 効能・効果

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

効能・効果に関連する使用上の注意

臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
 - 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
 - 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。
- がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍
 - イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者を対象とすること。

(2) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

■ 用法・用量

通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤と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。
- 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して未変化体の C_{max} 及び AUC の低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物の C_{max} 及び AUC の低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。[「薬物動態」の項参照]
- 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg (1錠) ずつ減量すること (1日1回80mgを下限とすること)。

手足症候群

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。
グレード2	1回目: 本剤の投与量を40mg (1錠) 減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード0~1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。 7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは3回目: グレード0~1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg (1錠) 減量する。 4回目: 本剤の投与を中止する。
グレード3	1回目又は2回目: 対症療法を直ちに行い、グレード0~1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg (1錠) 減量する。 3回目: 本剤の投与を中止する。

肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。

ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下	1回目: 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を40mg(1錠)減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の20倍を超過	2回目: 本剤の投与を中止する。 ^{注1)}
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の3倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)} ジルベール症候群 ^{注2)} の患者においてALT (GPT) 又は AST (GOT) の上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定するALT (GPT) 又は AST (GOT) の基準に従う。

注1) 肝機能検査値が正常範囲又は投与前値に回復するまで、肝機能検査を頻回に行う。

注2) 本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害するため、ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性がある。

高血圧

高血圧のグレード	用量調節及び処置
グレード2 (無症候性)	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg(1錠)減量する。
グレード2 (症候性)	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg(1錠)減量する。
グレード3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg(1錠)減量する。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量をさらに40mg(1錠)減量する。
グレード4	本剤の投与を中止する。

その他の副作用

グレード3以上の副作用発現時は、グレード2以下に軽快するまで休薬し、投与量を40mg(1錠)減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること。

グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) に準じる。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重度の肝機能障害のある患者 [使用経験がない。「薬物動態」の項参照]
- (2) 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- (3) 脳転移のある患者 [脳出血があらわれるおそれがある。]
- (4) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者 [心筋虚血、心筋梗塞等があらわれるおそれがある。]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑等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適切な処置を行うこと。必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照]
- (2) AST (GOT)、ALT (GPT) の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照]
- (3) 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、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われた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照]
- (4) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。
- (5) 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 及びグルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A9 により代謝される。本剤の活性代謝物 (N-オキサイド体である M-2 及び N-オキサイドアミド体である M-5) は、乳癌耐性蛋白 (BCRP) 及び P-糖蛋白 (P-gp) の基質であることが示されている。また、定常状態における未変化体、M-2 及び M-5 の血漿中濃度は、UGT1A1, UGT1A9, BCRP, P-gp, CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害する濃度に達する可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 誘導薬 (リファンピシン等)	本剤単回投与とリファンピシンの併用により、未変化体の AUC 及び C _{max} がそれぞれ 50% 及び 20% 減少した。M-2 の C _{max} は 1.6 倍に増加し、M-5 の AUC 及び C _{max} はそれぞれ 3.6 倍及び 4.2 倍増加したが、M-2 の AUC は変化しなかった。CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	In vitro 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。
CYP3A4 阻害薬 (ケトコナゾール等)	本剤単回投与とケトコナゾールの併用により、未変化体の AUC 及び C _{max} はそれぞれ 33% 及び 40% 増加した。M-2 及び M-5 の AUC は	In vitro 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝さ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	それぞれ 94%及び 93%減少し、Cmax はそれぞれ 97%及び 94%減少した。 CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	れ、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。
イリノテカン	イリノテカンとの併用により、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 28% 及び 44%増加し、Cmax はそれぞれ 22%増加及び 9%減少した。	In vitro 試験において、本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている。

4. 副作用

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、500 例中（日本人 65 例を含む）465 例（93.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群 225 例（45.0%）、下痢 169 例（33.8%）、食欲減退 152 例（30.4%）、疲労 145 例（29.0%）、発声障害 142 例（28.4%）、高血圧 139 例（27.8%）、発疹 113 例（22.6%）等であった。（承認時）

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、132 例中（日本人 12 例を含む）130 例（98.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群 86 例（65.2%）、高血圧 64 例（48.5%）、下痢 53 例（40.2%）、発声障害 44 例（33.3%）、疲労 39 例（29.5%）、脱毛 31 例（23.5%）、発疹 30 例（22.7%）、食欲減退 28 例（21.2%）、口内炎 28 例（21.2%）等であった。（効能追加承認申請時）

副作用の頻度は、結腸・直腸癌患者及び消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の集計に基づき記載した。これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 手足症候群（49.4%）：手足症候群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) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.2%）、多形紅斑（0.6%）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、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) 肝不全（0.5%）、肝機能障害（2.7%）、黄疸（0.5%）：AST（GOT）、ALT（GPT）の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、肝不全によ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、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 出血（9.8%）：消化管出血（1.1%）、喀血（0.3%）、肺出血（0.3%）、腹腔内出血（0.2%）、陰道出血（0.2%）、脳出血（頻度不明）、鼻出血（6.2%）、血尿（0.9%）等の出血があらわれることがある。重篤な出血においては、死亡に至る例が報告されているので、本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) 血栓塞栓症：心筋虚血（0.2%）、心筋梗塞（0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、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。
- 6) 高血圧（32.1%）、高血圧クリーゼ（0.2%）：高血圧があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 可逆性後白質脳症（0.2%）：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。
- 8) 消化管穿孔（頻度不明）、消化管瘻（0.2%）：消化管穿孔、消化管瘻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、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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	1%未満
精神神経系		頭痛、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、錯覚、不眠、失声症	回転性めまい、傾眠、知覚過敏、振戦
感覚器		味覚異常	耳鳴
消化器	下痢、食欲減退、口内炎、悪心	便秘、嘔吐、腹痛、口内乾燥、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇、肛門の炎症、口唇炎、歯周病、消化不良、鼓腸	痔核、胃腸炎、胃食道逆流
循環器		頻脈	QT 延長、動悸
呼吸器	発声障害	呼吸困難、咳嗽	鼻炎、鼻漏
血液	血小板減少	貧血、好中球減少、ヘモグロビン減少、INR 上昇、白血球減少	リンパ球減少
肝臓		高ビリルビン血症、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	肝機能異常、γ-GTP 上昇
腎臓		蛋白尿、血中クレアチニン上昇	高尿酸血症、BUN 上昇、総蛋白減少
筋・骨格系		筋骨格硬直、関節痛	筋力低下
皮膚	発疹、脱毛	皮膚乾燥、紅斑、痒疹、瘡瘍、爪の障害、多汗症	皮膚剥脱、剥脱性発疹、蕁麻疹、皮膚肥厚、皮膚毒性
その他	疲労、無力症、粘膜炎症、疼痛、体重減少、発熱	感染、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、浮腫、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、脱水、低マグネシウム血症	低アルブミン血症、ほてり、悪寒、甲状腺機能亢進症、高トリグリセリド血症、尿潜血

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、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊婦における使用経験はない。ウサギの胚・胎児毒性試験（0.4mg/kg～1.6mg/kgを器官形成期に経口投与）において、着床後胚死亡及び胎児奇形（内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている¹⁾。〕
- (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²⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験はない。動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている。〕

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、220mg 1日1回である。この際に観察された副作用は主として皮膚障害、発声障害、下痢、粘膜炎、口内乾燥、食欲減退、高血圧及び疲労であった。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カントーマ、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（ラット及びイヌ）の病理組織学的検査において、精巣（精細管萎縮、成熟遅延、巨細胞）、卵巣（萎縮、嚢胞状黄体）、子宮（萎縮）の形態学的変化が認められており、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。

■ 薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 単回及び反復投与

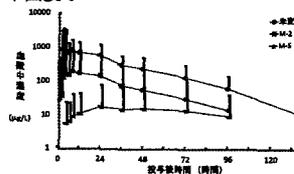
日本人固形がん患者に本剤 160mg を 1日1回、単回（15例）又は 21日間反復投与（12例）した際の血漿中未変化体濃度は、投与約 4 時間後に明瞭なピークを示し、続いて 48 時間にわたって二峰性のピークを示しながら推移したことから、本剤の吸収過程において腸肝循環が示唆された³⁾。定常状態における未変化体、M-2 及び M-5 の血漿中濃度の C_{max} の蓄積比はそれぞれ 2.0、4.8 及び 36 であり、AUC(0-24)の蓄積比はそれぞれ 2.1、5.2 及び 37 であった。

日本人固形がん患者に本剤 160mg を単回（N=15）又は 1日1回、21日間反復（N=12）経口投与した際の未変化体、M-2 及び M-5 の薬物動態学的パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕

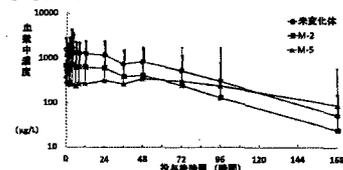
	AUC (mg·h/L)	AUC(0-24) (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^(B) (h)	t _{1/2} (h)	
単回投与	未変化体	34.6 (84.2)	16.4 (86.1)	1.37 (108)	4.0 (1.9-8.1)	27.4 (29.9)
	M-2	7.82 (301)	3.70 (341)	0.273 (389)	4.3 (2.8-24.0)	24.8 (27.7)
	M-5	3.44 (112)	0.380 (164)	0.0311 (167)	24.0 (2.8-71.3)	60.8 (78.2)
反復投与	未変化体	—	33.0 (68.5)	2.52 (77.0)	3.6 (0.6-47.9)	30.4 (26.2)
	M-2	—	15.6 (213)	1.04 (214)	4.3 (0.6-47.9)	29.5 (24.1)
	M-5	—	7.12 (459)	0.515 (414)	35.6 (0.6-73.2)	57.5 (33.7)

注) t_{max} : 中央値 (範囲)

単回投与



反復投与



日本人固形がん患者に本剤 160mg を単回（N=15）又は 1日1回、21日間反復（N=12）経口投与した際の未変化体、M-2 及び M-5 の血漿中濃度推移（幾何平均値/幾何標準偏差、片対数表示）

外国人固形がん患者に本剤 120～220mg 投与時の定常状態における未変化体の AUC(0-24)は用量に伴い増加したが、その増加は用量比を下回るものであった。C_{max} は増量による上昇はみられなかった。（注：本剤の承認用量は 160mg/日である。）

(2) 食事の影響

外国人健康男性に本剤 160mg を低脂肪食（約 319kcal、脂肪含量 8.2g）摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、未変化体、M-2 及び M-5 の AUC はそれぞれ 136、140 及び 123%、C_{max} はそれぞれ 154、130 及び 112% となった。また、高脂肪食（約 945kcal、脂肪含量 54.6g）摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、未変化体、M-2 及び M-5 の AUC はそれぞれ 148、80 及び 49%、C_{max} はそれぞれ 173、72 及び 41% となった。

2. 分布

In vitro 試験において、未変化体、M-2 及び M-5 の血漿蛋白結合率は、それぞれ 99.5、99.8 及び 99.95% であった。また、*in vitro* 試験において M-2 及び M-5 は BCRP 及び P-gp の基質であることが示されている。

3. 代謝・排泄

In vitro 試験において、本剤は、CYP3A4 によって酸化的に代謝され、また、未変化体と同様の薬理活性を有する M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。さらに、*in vitro* 試験において、本剤は 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。

外国人健康男性 4 例に ¹⁴C レゴラフェニブ 120mg を経口投与した際、投与量の 90% が投与後 12 日以内に排泄され、71%（未変化体 47%、代謝物 24%）が糞中に、19% がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。

4. 肝機能障害患者における薬物動態

本剤 100mg を単回投与した際の臨床成績（外国人）では、軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A、Child-Pugh 分類 B）のある患者の未変化体、M-2 及び M-5

の AUC 及び Cmax は、肝機能が正常な患者と類似していた。
(注：本剤の承認用量は 160mg/日である。) 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者の薬物動態は検討していない。

5. 腎機能障害患者における薬物動態

軽度腎機能障害 (eGFR 60~89mL/min/1.73m²) のある患者 (日本人を含む) に本剤 160mg を 1 日 1 回、21 日間反復投与した際の定常状態における未変化体、M-2 及び M-5 の AUC 及び Cmax は、腎機能が正常な患者と類似していた。中等度腎機能障害 (eGFR 30~59mL/min/1.73m²) のある患者の成績は限られている。また、重度の腎機能障害のある患者 (eGFR <30 mL/min/1.73m²) 又は末期腎疾患の患者における薬物動態は検討していない。eGFR (estimated glomerular filtration rate: 推算糸球体ろ過量) は MDRD 式により算出した。

6. 薬物相互作用

In vitro 試験の結果から、本剤 160mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態において未変化体は CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 及び CYP3A4 を、M-2 は CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 及び CYP3A4 を、M-5 は CYP2C8 を阻害する可能性が示唆された。また、*in vitro* 試験の結果から、本剤 160mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態において未変化体及び M-2 は UGT1A1 及び UGT1A9 を介するグルクロン酸抱合を阻害し、M-5 は UGT1A1 を阻害する可能性が示唆された。さらに、*in vitro* 試験の結果から、本剤 160mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態において未変化体は P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が示唆された。

外国人固形がん患者を対象に本剤併用投与が CYP プローブ基質の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、本剤併用投与によりロシグリタゾン (CYP2C8 基質)、ワルファリン (CYP2C9 基質)、及びミダゾラム (CYP3A4 基質) の AUC はそれぞれ 102, 125 及び 112%, Cmax はそれぞれ 99.1, 126 及び 128% となった。また、オメプラゾール (CYP2C19 基質) については、本剤併用投与により投与 6 時間後の血漿中 5-OH オメプラゾール/オメプラゾール濃度比は 96.1% となった。

■ 臨床成績

1. 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験 (CORRECT 試験)⁴⁾

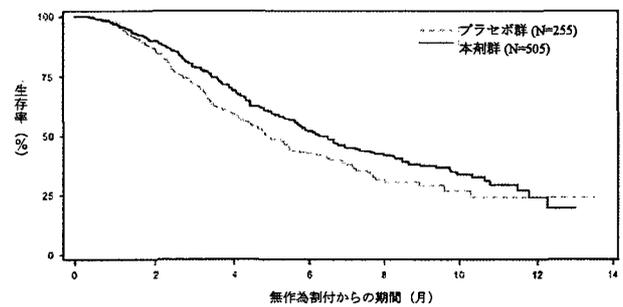
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン^{注1)}、イリノテカン及びベバシズマブ、並びに腫瘍組織における KRAS 遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマブを含む治療後に病勢進行した、若しくはこれらの治療法が適応とならない遠隔転移を有する結腸・直腸癌の患者 760 例 (Performance Status: 全身状態の指標 0 又は 1, 日本人 100 例を含む) を対象に、至適支持療法の併用下で本剤 160mg 1 日 1 回食事 (総熱量に占める脂肪の割合は 30%未満) 摂取後に 3 週間投与+1 週間休薬 (本剤群) とプラセボ投与 (プラセボ群) を比較検討した結果、全生存期間の有意な延長が認められた。

注1) 術後補助化学療法としてオキサリプラチンを投与中又は投与終了後 6 ヶ月以内に病勢進行した患者は、遠隔転移後にオキサリプラチンが投与されていなくても対象とした。

有効性解析の結果

評価項目	本剤群 (N=505) ^{注2)}	プラセボ群 (N=255) ^{注2)}	P 値 (片側検定)	ハザード比
全生存期間 中央値(日) (95%信頼区間)	196 (178, 222)	151 (134, 177)	0.005178	0.774 (0.636, 0.942)

注2) 日本人例数は本剤群 67 例、プラセボ群 33 例であった。



全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

2. がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

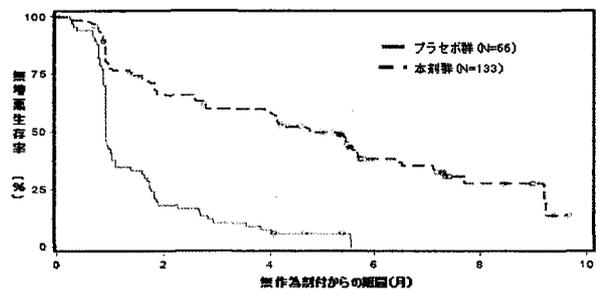
国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験 (GRID 試験)⁵⁾

イマチニブ及びスニチニブによる治療にて病勢進行が認められた切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者 199 例 (Performance Status: 全身状態の指標 0 又は 1, 日本人 17 例を含む) を対象に、至適支持療法の併用下で本剤 160mg 1 日 1 回食事 (総熱量に占める脂肪の割合は 30%未満) 摂取後に 3 週間投与+1 週間休薬 (本剤群) とプラセボ投与 (プラセボ群) を比較検討した結果、無増悪生存期間の有意な延長が認められた。

有効性解析の結果

評価項目	本剤群 (N=133) ^{注3)}	プラセボ群 (N=66) ^{注3)}	P 値 (片側検定)	ハザード比
無増悪生存期間 中央値(日) (95%信頼区間)	147 (122, 173)	28 (28, 32)	<0.000001	0.268 (0.185, 0.388)

注3) 日本人例数は本剤群 12 例、プラセボ群 5 例であった。



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

■ 薬効薬理

1. 抗腫瘍効果^{6, 7, 8)}

レゴラフェニブは、結腸・直腸癌及び消化管間質腫瘍由来腫瘍を移植したマウスにおいて、経口投与で腫瘍増殖を抑制した。

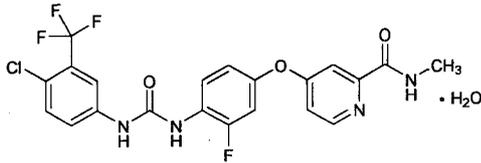
2. 作用機序^{6, 9, 10)}

レゴラフェニブは、腫瘍血管新生 (VEGFR1~3, TIE2), 腫瘍微小環境 (PDGFR, FGFR) 及び腫瘍形成 (KIT, RET, RAF-1,

BRAF) に関わるキナーゼを阻害する (*in vitro*)。また、変異型 KIT (V560G, V654A, D816H, D820Y 及び N822K 変異) の活性を阻害する (*in vitro*)。レゴラフェニブは、腫瘍を移植したマウス又はラットにおいて、腫瘍血管新生を抑制し、腫瘍細胞増殖のシグナル伝達経路を阻害した。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate) JAN (regorafenib) INN

化学名：4-[4-({[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate

分子式：C₂₁H₁₅ClF₄N₄O₃ · H₂O

分子量：500.83

性状：本品は白色～微淡赤色又は微帯褐色の粉末である。本品はエタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■ 包装

錠剤 PTP包装 28錠(4錠×7)

■ 主要文献

- 1) Langewische FW: バイエル薬品社内資料[ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験] (2009)
- 2) Sandmann S: バイエル薬品社内資料[ラットにおける乳汁中分泌に関する試験] (2011)
- 3) Christensen O: バイエル薬品社内資料[日本人進行固形がん患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験] (2011)
- 4) Wagner A: バイエル薬品社内資料[転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験] (2012)
- 5) Kuss I: バイエル薬品社内資料[消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験] (2012)
- 6) Wilhelm SM et al.: Int J Cancer 129, 245 (2011)
- 7) Fichtner I: バイエル薬品社内資料[ヒト結腸癌異種移植モデルにおけるレゴラフェニブ及び代謝物の作用に関する試験] (2011)
- 8) Demetri GD: バイエル薬品社内資料[消化管間質腫瘍モデルに対する作用に関する試験] (2012)
- 9) Jackson L: バイエル薬品社内資料[キナーゼ阻害に関する試験] (2010)
- 10) George S et al.: J Clin Oncol 30, 2401 (2012)

■ 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・メディカルインフォメーション
〒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(輸入) **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号