

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 医薬品シダキュアスギ花粉舌下錠2,000JAU及び同スギ花粉舌下錠5,000JAU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)
- 議題2 医薬品ベンリスタ点滴静注用120mg、同点滴静注用400mg、同皮下注200mgオートインジェクター及び同皮下注200mgシリンジ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.2-1)
(資料No.2-2)
- 議題3 医薬品ジーンプラバ点滴静注625mg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 医薬品マヴィレット配合錠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)
- 議題5 医薬品エイフスチラ静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用1500、同静注用2000、同静注用2500及び同静注用3000の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.5)
- 議題6 医薬品ダラザレックス点滴静注100mg及び同点滴静注400mg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.6)
- 議題7 医薬品バベンチオ点滴静注200mg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.7)

議題8 医薬品アラグリオ顆粒剤分包1.5g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.8-1)

(資料No.8-2)

議題9 医薬品リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」及び同点滴静注500mg「KHK」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

(資料No.9)

議題10 アダリムマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.10)

議題11 プリナツモマブ(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.11)

議題12 オラパリブを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.12)

3. 報告事項

議題1 医薬品リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」及び同点滴静注500mg「KHK」の製造販売承認について

(資料No.13)

議題2 医薬品ジカディアカプセル150mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.14)

議題3 医薬品オブジーボ点滴静注20mg及び同点滴静注100mgの製造販売承認事項一部変更承認について

(資料No.15)

議題4 医療用医薬品の再審査結果について
(エンブレル皮下注用25mg、エンブレル皮下注用10mg、エンブレル皮下注50mgシリンジ1.0mL及びエンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mL)

(資料No.16)

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.17)

5. 閉会

平成29年9月8日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	シダキョアスギ花粉舌下錠2,000 JAU 同スギ花粉舌下錠5,000 JAU	鳥居薬品㈱	製販 製販	承認 承認	なし	スギ花粉症(減感作療法)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
2	審議	ベンリスタ点滴静注用120 mg 同点滴静注用400 mg 同皮下注200 mgオートインジェクター 同皮下注200 mgシリンジ	グラクソ・スミスクライン㈱	製販 製販	承認 承認	ベリムマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスを効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
3	審議	ジーンプラバ点滴静注625 mg	MSD㈱	製販	承認	ベズロトクスマブ(遺伝子組換え)	クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制を効能・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
4	審議	マヴィレット配合錠	アヅヴィ(同)	製販	承認	グレカプレビル水和物/ビプレントスピル	C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善を効能・効果とする新有効成分含有医薬品・新医療用配合剤	優先審査	8年	原体:非該当 製剤:非該当
5	審議	エイフスチラ静注用250 同静注用500 同静注用1000 同静注用1500 同静注用2000 同静注用2500 同静注用3000	CSLベ어링㈱	製販 製販 製販 製販 製販 製販	承認 承認 承認 承認 承認 承認	ロノクトコグアルファ(遺伝子組換え)	血液凝固VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:非該当 製剤:非該当
6	審議	グラザレックス点滴静注100mg 同点滴静注400mg	ヤンセンファーマ㈱	製販 製販	承認 承認	グラツムマブ(遺伝子組換え)	再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
7	審議	パベンチオ点滴静注200mg	メルクセロノ㈱	製販	承認	アベルマブ(遺伝子組換え)	根治切除不能なメルケル細胞癌を効能・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(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
8	審議	アラグリオ顆粒剤分包1.5g	SBIファーマ㈱	製販	承認	アミノレプリン酸塩酸塩	筋層非浸潤性膀胱癌の経尿道的膀胱腫瘍切除術時における腫瘍組織の可視化の効能・効果を追加とする新効能・新用量・剤形追加に係る医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:非該当 製剤:非該当
1	報告	リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」 同点滴静注500mg「KHK」	サンド㈱	製販 製販	承認 承認	リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]	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、ヴェグナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎を効能・効果とするバイオ後続品	-	-	原体:非該当 製剤:非該当
2	報告	ジカディアカプセル150mg	ノバルティスファーマ㈱	製販	一変	セリチニブ	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を効能・効果とする新効能医薬品	-	残余(平成38年3月27日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
3	報告	オブジーボ点滴静注20mg 同点滴静注100mg	小野薬品工業㈱	製販 製販	一変 一変	ニボルマブ(遺伝子組換え)	がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌の効能・効果を追加とする新効能医薬品	優先審査	残余(平成33年10月16日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
鳥居薬品株式会社	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000 JAU、同スギ花粉舌下錠 5,000 JAU	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	なし	
効能・効果	スギ花粉症（減感作療法）	
用法・用量	通常、投与開始後1週間は、シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000 JAU を1日1回1錠、投与2週目以降は、シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000 JAU を1日1回1錠、舌下にて1分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがいや飲食を控える。	
申請年月日	平成27年12月25日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
承認条件	<p>1. RMP</p> <p>2. 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</p> <p>3. 市販直後調査</p>	
その他	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2008年に実施された疫学調査では、スギ花粉症の有病率は26.5%であった。 ・本剤と同様の位置づけのシダトレンの推定使用患者数は4万5千人程度。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スギ花粉症に対する舌下投与による減感作療法（以下、「SLIT」）用製剤として2014年1月に承認されたシダトレンスギ花粉舌下液（以下、「シダトレン」）は、冷蔵保存が必要であり、また、高濃度製剤の製造が困難であったが、本剤は、1回当たりの投与分量が多く、室温保存が可能な速溶錠として製剤化されている。今般、国内臨床試験の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗原に感作された患者に原因抗原を投与することにより、原因抗原に対するアレルギー一症状の発現を抑制する減感作療法用薬 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル、同スギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル、同スギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL パック（一般名なし） <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・12歳以上のスギ花粉症患者を対象に開発されたシダトレンと比べ、本剤では、より低 	

年齢患児での本剤 5,000 JAU の有効性及び安全性が確認されたことから、利便性の向上もあり、シダトレンに代わる薬剤と考えられる。

[海外の開発状況]

・なし

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
グラクソ・スミスクライン株式会社	ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ベリムマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス	
用法・用量	<p><静注用製剤></p> <p>通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。</p> <p><皮下注製剤></p> <p>通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 1 週間間隔で皮下注射する。</p>	
申請年月日	平成 28 年 12 月 13 日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
担当チーム	6 分野の 1	
再審査期間	8 年	
承認条件	RMP、全例調査、市販直後調査	
その他	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全身性エリテマトーデス（以下、SLE）は、抗 DNA 抗体や抗核抗体を特徴とする自己抗体の産生、B リンパ球の機能異常等の免疫異常を伴う自己免疫疾患の一つであり、免疫複合体の組織沈着に起因する組織障害をはじめとした多彩な全身性炎症性病変を特徴とする。 ・本邦において、SLE は指定難病であり、2014 年度末時点における特定疾患医療受給者証所持者数は 63,622 人（男性：7,066 人、女性：56,556 人）で、人口 100,000 人あたりの有病率は約 50 人である（厚生労働省 特定疾患医療受給者所持者数 平成 26 年度衛生行政報告例の概要: 2015）。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の有効成分であるベリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、可溶性 B リンパ球刺激因子（BLys）に対するモノクローナル抗体である。 ・BLyS は、B 細胞のアポトーシスの阻害、免疫グロブリン産生細胞への分化に寄与することが知られており、SLE 及びその他の自己免疫疾患患者で過剰発現していることから、SLE の病態形成及び疾患活動性に重要な役割を果たすと考えられている。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・可溶性 B リンパ球刺激因子（BLys）に対するモノクローナル抗体 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既存の標準療法（ステロイド、免疫抑制剤、抗マラリア薬及び NSAIDs）を行っても疾患活動性を有する SLE 患者に対して標準治療との併用投与が想定される。SLE の治療薬として新たな作用機序を有する薬剤であり、SLE 治療において新たな治療選択肢を提供するもの。 	

[海外の開発状況]

点滴静注用製剤

- ・標準治療を受けている活動性 SLE に対する治療薬として、米国では 2011 年 3 月に、欧州では 2011 年 7 月に承認されており、2016 年 6 月現在、欧米を含む 65 カ国以上で承認されている。

[その他]

- ・なし。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
MSD 株式会社	ジーンプラバ点滴静注 625 mg (申請時から変更)	新規承認 部会：審議/分科会：報告
一般名	ベズロトクスマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制	
用法・用量	通常、成人ではベズロトクスマブとして 10 mg/kg を 60 分かけて単回点滴静注する。	
申請年月日	平成 28 年 10 月 31 日	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <p><i>Clostridium difficile</i> (<i>C. difficile</i>) 感染症 (以下、「CDI」)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗菌薬治療等により腸内細菌叢が影響を受けた結果、腸内で異常増殖した <i>C. difficile</i> が産生する毒素 (<i>C. difficile</i> トキシン) により腸管壁が損傷されることで発症し、下痢、腸炎等の症状が認められる。 ・ 国内で入院治療が行われている CDI 患者数は約 5.1 万人/年 (推定)。うち、本剤の投与対象となることが想定される患者数は 1,000~1,500 人/年。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>C. difficile</i> トキシン B (以下、「TcdB」) に対する抗体であり、臨床試験において、本剤の CDI 再発抑制効果及び安全性が確認されたとして、今般、申請者により製造販売承認申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ TcdB に対する抗体である。非臨床試験の結果から、<i>C. difficile</i> トキシン存在下において、腸管内腔に移行した本薬は TcdB を中和し、<i>C. difficile</i> トキシンによる新たな腸管壁の損傷を阻害することが示唆された。 <p>[類薬]</p> <p>なし</p> <p>[臨床上の位置付け]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は CDI 再発抑制を目的に投与される薬剤であり、本剤は CDI 再発リスクの高い患者が主な投与対象になると想定される。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国、欧州等 32 カ国で承認されている (2017 年 5 月時点)。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
アヅィ合同会社	マヴィレット配合錠	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	グレカプレビル水和物／ピブレンタスビル	
効能・効果	C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善	
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎の場合 通常、成人には1回3錠（グレカプレビルとして300 mg及びピブレンタスビルとして120 mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は8週間とする。なお、C型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は12週間とすることもできる。 ・セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のC型代償性肝硬変の場合、セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しないC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の場合 通常、成人には1回3錠（グレカプレビルとして300 mg及びピブレンタスビルとして120 mg）を1日1回、食後に経口投与する。投与期間は12週間とする。 	
申請年月日	平成29年2月14日	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤	
再審査期間	8年	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	優先審査（平成29年3月2日付け薬生薬審発0302第7号）	
概要	<p>[対象疾患] C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者（genotype 1～6）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内の推定患者数は約150～200万人 （約70%が genotype 1、約30%が genotype 2、約2%が genotype 3、4、5又は6） <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者（genotype 1～6）を対象とした本剤の製造販売申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <p>本剤の有効成分であるGLE及びPIBは、C型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）の複製に関わるNS3/4Aプロテアーゼ及びNS5Aをそれぞれ阻害することにより、HCVの増殖を抑制する。</p> <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ダクルインザ錠 60 mg（ダクラタスビル塩酸塩） ・スンベプラカプセル 100 mg（アスナプレビル） ・ハーボニー配合錠（レジパスビル アセトン付加物/ソホスブビル） ・ヴィキラックス配合錠（オムビタスビル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル） ・エレルサ錠 50 mg（エルバスビル） ・グラジナ錠 50 mg（グラゾプレビル） ・ジメンシー配合錠（ダクラタスビル塩酸塩/アスナプレビル/ベクラブビル塩酸塩） 	

・ソバルディ錠 400 mg (ソホスブビル)

[臨床上の位置付け]

・ 類薬と同様の位置付けであり、治療選択肢の一つ。

[海外の開発状況]

・ 2017年6月時点で、GLE 又は PIB を有効成分とする医薬品が承認されている国はない。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い																	
CSL ベーリング株式会社	エイフスチラ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 2500、同静注用 3000	新規承認 部会：審議／分科会：報告																	
一般名	ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）																		
効能・効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制																		
用法・用量	<p>本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。</p> <p>通常、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。</p>																		
申請年月日	平成 28 年 10 月 27 日																		
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品																		
再審査期間	8 年																		
承認条件	市販直後調査、RMP																		
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) は、血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) の量的又は質的な欠乏を特徴とする先天性の出血性疾患。 ・ 平成 28 年度血液凝固異常症全国調査において、血友病 A の患者数は 5,103 例と報告されている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、FVIII の重鎖と軽鎖が共有結合した単鎖構造を有する遺伝子組換えヒト FVIII 類縁体であり、単鎖構造とすることにより活性化前の重鎖と軽鎖の解離の回避及び製造効率の向上を期待して開発が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬の投与により、血漿中の FVIII を補充し、機能不全に陥っていた血液凝固カスケードを進行させ、止血を誘導する。 <p>[類薬]</p> <p>以下の FVIII 製剤が本邦において承認されている。</p>																		
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">製剤名</th> <th style="text-align: left;">一般名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コージネイト®FS バイオセット注</td> <td>オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）</td> </tr> <tr> <td>コバルトトリイ®静注用</td> <td>オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）</td> </tr> <tr> <td>アドベイト®静注用</td> <td>ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）</td> </tr> <tr> <td>ノボエイト®静注用</td> <td>ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）</td> </tr> <tr> <td>イロクテイト®静注用</td> <td>エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）</td> </tr> <tr> <td>アディノベイト®静注用</td> <td>ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）</td> </tr> <tr> <td>クロスエイト MC 静注用</td> <td rowspan="3">乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子</td> </tr> <tr> <td>コンコエイト®-HT</td> </tr> <tr> <td>コンファクト®F 注射用</td> </tr> </tbody> </table>	製剤名	一般名	コージネイト®FS バイオセット注	オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）	コバルトトリイ®静注用	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）	アドベイト®静注用	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）	ノボエイト®静注用	ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）	イロクテイト®静注用	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）	アディノベイト®静注用	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）	クロスエイト MC 静注用	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子	コンコエイト®-HT
製剤名	一般名																		
コージネイト®FS バイオセット注	オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）																		
コバルトトリイ®静注用	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）																		
アドベイト®静注用	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）																		
ノボエイト®静注用	ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）																		
イロクテイト®静注用	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）																		
アディノベイト®静注用	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）																		
クロスエイト MC 静注用	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子																		
コンコエイト®-HT																			
コンファクト®F 注射用																			

[臨床上の位置づけ]

- 類薬と同様の位置付けで、選択肢の1つである。

[海外の開発状況]

- 米国では2016年5月に、欧州では2017年1月に承認されている。
- なし。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ヤンセンファーマ株式会社	ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ダラツムマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	
用法・用量	<p>通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回 16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。</p> <p>レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合： 1 週間間隔（1～8 週目）、2 週間間隔（9～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降）</p> <p>ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合： 1 週間間隔（1～9 週目）、3 週間間隔（10～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降）</p>	
申請年月日	平成 28 年 12 月 20 日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
承認条件	RMP、全例調査、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者。 本邦における MM の患者数は約 18,000 人と推定され（厚生労働省 平成 26 年患者調査）、再発又は難治性の MM の患者数はさらに限定される。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト CD38 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、MM 細胞の細胞膜上に発現する CD38 に結合し、MM 細胞に対して CDC、ADCP 及び ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ベルケイド（ボルテゾミブ）、カイクロリス（カルフィルゾミブ）、レブラミド（レナリドミド水和物、以下「レナリドミド」）、サレド（サリドマイド）、ポマリスト（ポマリドミド）、ファリーダック（パノビノスタット乳酸塩）、エムプリシティ（エロツズマブ（遺伝子組換え））、ニンラーロ（イキサゾミブクエン酸エステル）、レナデックス（デキサメタゾン（以下、「DEX」）） <p style="text-align: right;">[製剤名（一般名）]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の MM 患者に対する新規作用機序の医薬品となる。 	

[海外の開発状況]

- 2017年5月時点において、米国及びEUを含む45の国又は地域で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
メルクセローノ 株式会社	バベンチオ点滴静注 200 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	アベルマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	根治切除不能なメルケル細胞癌	
用法・用量	通常、成人には、アベルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間 間隔で1時間以上かけて点滴静注する。	
申請年月日	平成 29 年 3 月 7 日	
申請区分	1-（1）新有効成分含有医薬品	
担当チーム	抗悪性腫瘍剤	
再審査期間	10 年	
承認条件	RMP、全例調査、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品、最適使用推進ガイドライン対象医薬品	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能なメルケル細胞癌（以下、「MCC」）患者。 本邦における皮膚悪性腫瘍の総患者数は 15,000 人と報告されている。そのうちの 0.5%が MCC 患者と報告されており（Int J Clin Oncol 2008; 13: 33-41）、本邦における MCC の総患者数は 75 人（15,000 人×0.005）と推定される。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> アベルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト programmed cell death ligand-1（以下、「PD-L1」）に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と programmed cell death-1（PD-1）及び B7-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> MCC を適応として承認されている抗悪性腫瘍剤はない。 <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な MCC に対する効能・効果を有する初の治療薬。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> 2017 年 5 月時点において、米国のみで承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
SBIファーマ株式会社	アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g	新規承認 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	アミノレブリン酸塩酸塩	
効能・効果	経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化	
用法・用量	通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に、水に溶解して経口投与する。	
申請年月日	平成 29 年 1 月 31 日	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品、1- (8) 剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）	
再審査期間	10 年	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・筋層非浸潤性膀胱癌及びその疑いのある患者 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アミノレブリン酸塩酸塩を有効成分とするアラベル内用剤 1.5 g 及びアラグリオ内用剤 1.5 g が 2013 年に「悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化」を効能・効果として承認されている。 ・今般、剤形を顆粒剤とし、「筋層非浸潤性膀胱癌の経尿道的膀胱腫瘍切除術時における腫瘍組織の可視化」の効能・効果及び用法・用量に係る医薬品製造販売承認申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-アミノレブリン酸（以下、「5-ALA」）は細胞内に取り込まれてプロトポルフィリン IX（以下、「PPIX」）に変換され、ヘム生成に利用される。PPIXは正常細胞と比較して腫瘍細胞に多く蓄積すること、及び PPIXは青色光で励起されると赤色光を発する性質があることを利用し、腫瘍組織の可視化が可能となる。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤投与下での経尿道的膀胱腫瘍切除術（以下、「TURBT」）により、従来の白色光源のみでは視認困難であった腫瘍組織を特定することが容易となり、残存腫瘍の低減並びによりの確な診断及び TURBT 後の治療選択が可能となる。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・当該効能・効果については、いずれの国においても承認されていない。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
サンド株式会社	リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「KHK」 リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「KHK」	新規承認 部会：報告/分科会：－
一般名	リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]	
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 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 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 	
用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 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）[リツキシマブ後続1]として1回量 375 mg/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。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]として1回量 375 mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。 <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]として1回量 375 mg/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）[リツキシマブ後続1]として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。 2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。 	
申請年月日	平成28年11月4日	
申請区分	1- (7) バイオ後続品	
再審査期間	－	
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 1. RMP 2. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 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取りまとめて提出すること。 	
その他	バイオ後続品（先行バイオ医薬品：リツキサソ注 10 mg/mL（全薬工業（株）））	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 本邦におけるリンパ系組織、造血組織及び関連組織の悪性新生物の総患者数は71,000人（2011年）と報告されている（人口動態統計・患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部））。B細胞性リンパ系腫瘍患者の占める割合は、65%と報告されており（Pathol Int 2008; 58: 174-82）、B細胞性リンパ系腫瘍患者数は46,150人程度と推測される。 ・ ヴェゲナ肉芽腫症 2,430人（平成26年度医療受給者証交付件数） 	

・顕微鏡的多発血管炎

2,711人（平成26年度医療受給者証交付件数。結節性多発動脈炎を含む）

[開発の経緯]

- ・本剤は、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤である「リツキサン注 10 mg/mL」を先行バイオ医薬品として、開発されたバイオ後続品である。

[作用機序・特徴]

- ・B細胞起原の悪性リンパ腫細胞表面のCD20膜抗原と結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞傷害作用及びアポトーシス誘導作用を介して抗腫瘍作用等を示す。

[類薬]

- ・リツキサン注 10 mg/mL（全薬工業（株））（リツキシマブ（遺伝子組換え））
[製剤名（一般名）]

[臨床上の位置づけ]

- ・バイオ後続品であることから、リツキサンと同様。

※ ただし、再審査期間等の関係でリツキサンが取得している以下の効能・効果については今般の申請においては取得されない。

- ・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
- ・慢性特発性血小板減少性紫斑病
- ・下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
- ・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
ビットリウム（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

[海外の開発状況]

- ・欧州で承認済。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノバルティスファーマ株式会社	ジカディアカプセル 150 mg	一部変更 部会：報告/分科会：－
一般名	セリチニブ	
効能・効果	タリゾチニブに抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (取消線部削除)	
用法・用量	通常、成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請年月日	平成 28 年 11 月 29 日	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余 (平成 38 年 3 月 27 日まで)	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> • RMP、全例調査 • 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。 	
その他	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase、以下、「ALK」) 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」)。 • 本邦における ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者数は、約 2～5 千人 (約 11 万人 × 0.85 × 0.02～0.05) と推測されている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> • セリチニブ (以下、「本薬」) は、ALK に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本薬は、ALK のリン酸化を阻害することにより、ALK 融合遺伝子陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALK 阻害剤：ザーコリ (クリゾチニブ)、アレセンサ (アレクチニブ塩酸塩) • 化学療法剤：アリムタ (ペメトレキセドナトリウム水和物、以下、「PEM」)、ランダ (シスプラチン) <p style="text-align: right;">[製剤名 (一般名)]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つ。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2017 年 6 月末時点において、本薬は、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果にて米国及び EU で承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
小野薬品工業株式会社	オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg	一部変更 部会：報告/分科会：－
一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> <div style="text-align: right;">（下線部追加）</div>	
用法・用量	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫の場合： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫の場合： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、 <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。 <div style="text-align: right;">（下線部追加）</div>	
申請年月日	平成 28 年 12 月 27 日	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余期間（平成 33 年 10 月 16 日まで）	
承認条件	RMP	
その他	優先審査、最適使用推進ガイドライン作成品目対象医薬品	
概要	[対象疾患] <ul style="list-style-type: none"> • がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者。 • 本邦における、2012 年の胃癌の罹患数は 132,159 人であった（国立がん研究センターがん対策情報センター全国がん罹患モニタリング集計 2012 年罹患数・率報告（2016 年））。 [開発の経緯] <ul style="list-style-type: none"> • ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト programmed cell death-1（以下、「PD-1」）に対する IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。 [作用機序・特徴] <ul style="list-style-type: none"> • 本薬は、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害するこ 	

とにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞障害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

〔類薬〕

- サイラムザ (ラムシルマブ (遺伝子組換え))、タキソール (パクリタキセル)、タキソテール (ドセタキセル水和物)、カンプト (イリノテカン塩酸塩水和物)、ティーエスワン (テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤)、エルプラット (オキサリプラチン)、プリプラチン (シスプラチン) 等

〔製剤名 (一般名)〕

〔臨床上の位置づけ〕

- 2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する治療選択肢の一つ。

〔海外の開発状況〕

- 2017 年 5 月時点で胃癌に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	アッヴィ合同会社
予定される効能・効果	化膿性汗腺炎
疾 病 の 概 要	化膿性汗腺炎（以下、HS という。）は、慢性、炎症性、再発性及び消耗性の毛包性疾患であり、慢性膿皮症の亜型の一つである。本邦において難治性の希少疾患と認識され、厚生労働省の「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」の対象疾患の1つとして扱われている。HS 患者では、臀部や腋窩を中心に膿瘍や排膿に伴う瘻孔を生じ、病変部位の強い疼痛や持続する排膿による異臭を伴う。さらに、病変部位の持続する炎症から皮膚が硬化することによる四肢の可動制限、臀部病変の悪化による起座困難等、患者のQOLの著しい低下をもたらす
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軽症患者が認定施設以外で診療される可能性を考慮しても、本邦におけるHSの患者数は約6,700人と推定。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ アダリムマブ（遺伝子組換え）は、海外では、HS に対する効能・効果で米国及び欧州等の75カ国で承認され、診療ガイドラインにおいてHS治療の第一選択薬とされている。 ・ 一方、本邦では、HS に対する対処療法として抗菌薬が用いられるが、HS そのものの症状改善には無効なことが多く、重症化した場合には外科的治療（切開による排膿又は病変部の植皮術）が行なわれるが、寛解のためには病変部を残さないように広範囲に皮膚を切除する必要がある、広範囲の植皮、またそれに伴うQOLの低下が避けられない。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の中等症又は重症HS患者を対象とした海外第Ⅲ相試験2試験において、HSの症状スコアを用いた評価（HiSCR）を達成した被験者の割合が本剤投与群でプラセボ投与群に比べ有意に高くなることが示された。 ・ その試験成績に基づき、本剤は2015年7月に欧州、2015年9月に米国において承認されている。 ・ 本邦においては、中等症から重症のHS患者における本剤の有効性及び安全性の評価を目的とした国内試験が実施中である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
予定される効能・効果	急性リンパ性白血病
疾 病 の 概 要	急性リンパ性白血病（ALL）は、未熟なリンパ系細胞の増殖を特徴とする血液疾患である。骨髄において未熟／異常なリンパ系細胞が増殖する結果、正常な骨髄成分の産生を凌駕するようになり、最終的に赤血球数、白血球数及び血小板数が減少する。特に再発性の ALL では予後不良である。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALL 患者数は約 5,000 人と報告されている（厚生労働省、平成 26 年患者調査）。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALL における治療としては、多剤併用化学療法とその後に引き続き化学療法による地固め療法又は幹細胞移植が行われている。初回治療で寛解導入できて再発の可能性があり、再発した ALL の長期予後は不良である。 ・ 本剤は、CD3 陽性エフェクターメモリーT 細胞に作用して CD19 陽性標的細胞への攻撃を誘導する二重特異性抗体である。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 成人の再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL 患者を対象としてブリナツモマブと標準化学療法の有効性を比較検討するランダム化非盲検第 III 相試験が実施された。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	オラパリブ
申 請 者	アストラゼネカ株式会社
予定される効能・効果	BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌
疾 病 の 概 要	BRCA1 又は BRCA2 生殖細胞系内病的変異により発症する乳癌や卵巣癌などの遺伝性腫瘍は、遺伝性乳癌卵巣癌症候群として独立した疾患概念となっている。また、BRCA 遺伝子変異陽性乳癌は、他の散発性乳癌とは異なる病理組織学的特性を有しており、組織学的な悪性度が高いと報告されている。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 厚生労働省の患者調査によれば、「乳房の悪性新生物」の総患者数は約206,000人と報告されている。 ・ また本邦では、乳癌発症者のうち約3~5%がBRCA変異を有する乳癌であるといわれていることから、本邦でのBRCA変異陽性の乳癌の推定総患者数は約6,000~10,000人と考えられる。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対しては、BRCA 遺伝子変異を有しない散発性乳癌と同様に内分泌療法や化学療法が行われるが、多くの場合、再発又は病勢進行が認められる。 ・ 本剤は、DNA一本鎖切断の修復に関わる酵素（PARP）を阻害することにより、DNA修復機構の破綻したBRCA遺伝子変異陽性の細胞に対して高い抗腫瘍活性を示すと考えられる。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生殖細胞系BRCA遺伝子変異を有する転移性乳癌患者を対象としてオラパリブ単剤療法と化学療法の有効性と安全性を比較検討する非盲検無作為化対照比較多施設共同第III相試験が実施された。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

5

平成29年9月8日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	①エンブレルレル皮下注用25mg ②エンブレルレル皮下注25mgシリンジ 0.5mL ③エンブレルレル皮下注用10mg ④エンブレルレル皮下注50mgシリンジ 1.0mL	ファイザー株式会社	エタネルセプト (遺伝子組換え)	①・③ 既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止 を含む） 多関節に活動性を有する若年性特発性関 節炎 ②・④ 既存治療で効果不十分な関節リウマチ （関節の構造的損傷の防止を含む） (下線部：今回の再審査対象)	①平成17年1月19日 ②平成20年3月14日 ③平成21年7月7日 ④平成22年2月5日	8年間	カテゴリー1	—

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. 販売名：FDG スキャン注

一般名：フルデオキシグルコース (^{18}F)

予定される適応：大型血管炎の診断における炎症部位の可視化

2. 販売名：ベルケイド注射用 3 mg

一般名：ボルテゾミブ

予定される適応：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

※ 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。

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	① リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」 ② リツキシマブBS点滴静注500mg「KHK」
2	一般名	リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続1〕
3	申請者名	サンド株式会社
4	成分・含量	① 1バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続1〕として、100mg含有 ② 1バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続1〕として、500mg含有
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）〔リツキシマブ後続1〕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。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続1〕として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。</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）〔リツキシマブ後続1〕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）〔リツキシマブ後続1〕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>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>
6	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
7	備考	<p>取扱い区分：1-（7） バイオ後続品 添付文書（案）を別添として添付</p> <p>本剤は遺伝子組換え技術を応用して産生される遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体を有効成分とする、リツキサン注10mg/mLのバイオ後続品である。</p> <p>〔承認条件〕 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 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。</p> <p>規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品</p>

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

日本標準商品分類番号
874291

生物由来製品
処方箋医薬品^{※1)}

抗CD20モノクローナル抗体

リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」
 リツキシマブBS点滴静注500mg「KHK」

リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]製剤

Rituximab BS Intravenous Infusion 100mg・500mg [KHK]

	100mg	500mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

注1) 注意一医師等の処方箋により使用すること

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血管腫瘍、自己免疫疾患の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 先行バイオ医薬品^{※2)}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、急性呼吸促迫症候群、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/μL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Al-P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先行バイオ医薬品^{※2)}において報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12~24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。
4. B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、先行バイオ医薬品^{※2)}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、死亡に至った例が先行バイオ医薬品^{※2)}において報告されている(「重大な副作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

販売名	リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」	リツキシマブBS点滴静注500mg「KHK」
成分・含量(1バイアル中)	10mL	50mL
有効成分 リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1] ^{※3)}	100mg	500mg
添加物	クエン酸水和物 52.5mg 塩化ナトリウム 90.0mg ポリソルベート80 7.0mg pH調整剤 適量	クエン酸水和物 262.7mg 塩化ナトリウム 450.0mg ポリソルベート80 35.0mg pH調整剤 適量
性状	無色~淡黄色の液	
pH	6.3~6.7	
浸透圧比	約1(生理食塩水に対して)	

注3) 本剤の有効成分リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。

【効能・効果】

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
 - 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
 - ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- ※CD: cluster of differentiation

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤投与の適応となる造血管腫瘍の診断は、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。
2. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、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。
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

注2) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]製剤を指す。

【用法・用量】

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）[リツキシマブ後続1]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。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。
<維持療法に用いる場合>、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。
<免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]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）[リツキシマブ後続1]として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）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抗体陽性患者に先行バイオ医薬品^{※2}を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。〕

- (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (4) 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者〔好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (5) 降圧剤による治療中の患者〔本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。〕
- (6) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (7) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 先行バイオ医薬品^{※2}の初回投与中又は投与開始後24時間以内によくあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が約90%の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に先行バイオ医薬品^{※2}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又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、先行バイオ医薬品^{※2}の投与により、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (5) 先行バイオ医薬品^{※2}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、先行バイオ医薬品^{※2}投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
- (7) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」等^{1, 2)}）を熟読すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

(1) 副作用の概要

未治療の進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同試験(R-CVPレジメン:本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン〔国内未承認〕又はプレドニゾン)において、安全性解析対象集団312例中229例に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症(20.8%)、便秘(13.8%)、注入に伴う反応(13.1%)、悪心(10.9%)、末梢性ニューロパチー(10.9%)、疲労(8.3%)、白血球減少症(6.7%)、無力症(6.7%)、錯感覚(6.7%)、末梢性感覚ニューロパチー(6.7%)、脱毛症(6.4%)、嘔吐(5.1%)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(49.4%^{※4)}):
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^{※5)}):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^{※5)}):B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 4) 肝機能障害、黄疸(0.6%^{※4)}):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^{※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)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が先行バイオ医薬品^{※2)}において報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 汎血球減少(0.3%^{※4)}、白血球減少(3.2%^{※4)}、好中球減少(20.2%^{※4)}、無顆粒球症(0.3%^{※4)}、血小板減少(0.6%^{※4)}):重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、先行バイオ医薬品^{※2)}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(2.6%^{※4)}):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^{※5)}):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^{※5)}):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(1.3%^{※4)}):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^{※5)}):透析を必要とする腎障害が先行バイオ医薬品^{※2)}において報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 消化管穿孔・閉塞(頻度不明^{※5)}):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を行い、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^{※5)}):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^{※5)}):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、先行バイオ医薬品^{※2)}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

以下の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上 ^{注4)}	1%以上~5%未満 ^{注4)}	頻度不明 ^{注5)}
呼吸器		呼吸困難、口咽頭痛、咳、咽喉刺激感、発声障害	咽喉頭炎、鼻炎、口腔咽頭不快感、呼吸障害、喘鳴、鼻出血
循環器		高血圧	血圧上昇、頻脈、潮紅、動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈
消化器	便秘、悪心、嘔吐	腹痛、口内炎、下痢、上腹部痛、消化不良、腹部膨満、口腔内潰瘍形成、口内乾燥、胃炎	食欲不振、しぶり腹
過敏症		発熱、筋肉痛、発疹、そう痒症、過敏症、関節痛	悪寒、そう痒、ほてり、蕁麻疹、血清病、インフルエンザ様症候群
全身状態	疲労、無力症	頭痛、倦怠感、疼痛、粘膜の炎症、体重減少、体重増加	虚脱感、多汗、浮腫、胸痛
精神神経系	末梢性ニューロパチー、錯覚、末梢性感覚ニューロパチー	浮動性めまい、不眠症、異常感覚、感覚鈍麻	しびれ感、眩暈
血液・凝固		発熱性好中球減少症、貧血、リンパ球数減少	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加、好酸球増多
腎臓		クレアチニン上昇	電解質異常、BUN上昇
肝臓		ALT(GPT)上昇、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、AST(GOT)上昇、Al-P上昇	総ビリルビン上昇
その他	脱毛症	食欲減退、高血糖、筋痙攣、上気道感染、口腔ヘルペス、四肢痛、膀胱炎	CRP上昇、LDH上昇、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり

注4) 国際共同試験の本剤投与群で認められた副作用について発現頻度を記載した。

注5) 先行バイオ医薬品^{注2)}で認められており、本剤で注意が必要なもの。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場

合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。[ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に先行バイオ医薬品^{注2)}を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。]

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

7. 小児等への投与

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

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

8. 適用上の注意

(1) 調製時：

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

(2) 投与时：

- 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。

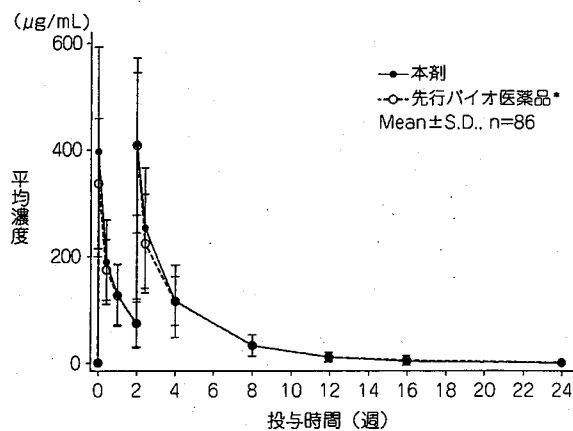
9. その他の注意

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。

【薬物動態】

関節リウマチ患者(国内未承認)を対象とした外国第Ⅱ相試験(GP13-201試験)³⁾

標準的な疾患修飾性抗リウマチ薬及び1種類ないし最大3種類の抗TNF療法に効果不十分又は不耐容の関節リウマチ患者173例に、メトトレキサート併用下(7.5~25mg/週)、本剤又は先行バイオ医薬品*1000mgを2週間間隔で2回点滴静注した。24週後までの血清中濃度のAUC₀₋₂₄の幾何平均値の比(本剤/先行バイオ医薬品*)は1.064であり、その90%信頼区間[0.968, 1.169]は生物学的同等性許容域[0.8, 1.25]の範囲内であったことから、両剤の同等性が確認された。



2週間間隔で2回点滴静注したときの血清中濃度推移

本剤又は先行バイオ医薬品*を2週間間隔で2回点滴静注したときの薬物動態パラメータ

	AUC _{0-inf} (day·μg/mL)	C _{max1} (μg/mL)	C _{max2} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)
本剤	8005.04 ±2653.76 [n=75]	395.14 ±191.60 [n=79]	428.18 ±135.13 [n=76]	385.74 ±158.58 [n=77]
先行バイオ医薬品*	7563.06 ±3000.58 [n=70]	339.73 ±120.48 [n=77]	418.12 ±159.92 [n=75]	385.06 ±108.26 [n=72]

平均値±標準偏差

C_{max1}: 注入1回目後の最大血清中濃度

C_{max2}: 注入2回目後の最大血清中濃度

*先行バイオ医薬品: MabThera® (欧州で承認されているリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤)

【臨床成績】

1. 本剤の臨床成績

進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (GP13-301試験)⁴⁾

未治療の進行期ろ胞性リンパ腫患者627例 (日本人29例を含む) に本剤又は先行バイオ医薬品* (R-CVPLレジメン: 本剤又は先行バイオ医薬品*, シクロホスファミド水和物, ピンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン [国内未承認] 又はブレドニゾン) が投与された。主要評価項目である中央盲検判定による奏効率 (完全奏効又は部分奏効) は、本剤群87.1%、先行バイオ医薬品*群87.5%であり、奏効率の差の95%信頼区間は事前に定めた同等性許容域 [-12%、+12%] の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品*の治療効果の同等性が確認された。

悪性リンパ腫の治療効果規準改訂版に基づく奏効率

本剤 (N=311) n (%)	先行バイオ医薬品* (N=313) n (%)	本剤-先行バイオ医薬品*	
		奏効率の差	[95%信頼区間]
271 (87.1)	274 (87.5)	-0.40	[-5.94, 5.14]

試験実施計画書に適合した対象集団

*先行バイオ医薬品: MabThera® (欧州で承認されているリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤)

2. 先行バイオ医薬品²²⁾の臨床成績

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-6試験) における成績)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン (先行バイオ医薬品²²⁾、シクロホスファミド水和物、ドキソルピシン塩酸塩、ピンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン [国内未承認] の併用) による寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に先行バイオ医薬品²²⁾維持療法 (375mg/m²を8週間隔で最大12回投与) を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった。寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率 (95%信頼区間) は95.2% (86.5, 99.0%)であった。本試験登録日からのPFS (progression-free survival: 無増悪生存期間) について、全解析対象集団における4年PFS率 (95%信頼区間) は69.8% (55.9, 80.0%)であった (リツキシマブ²²⁾注10mg/mLの添付文書による)。

(国外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA試験) における成績)

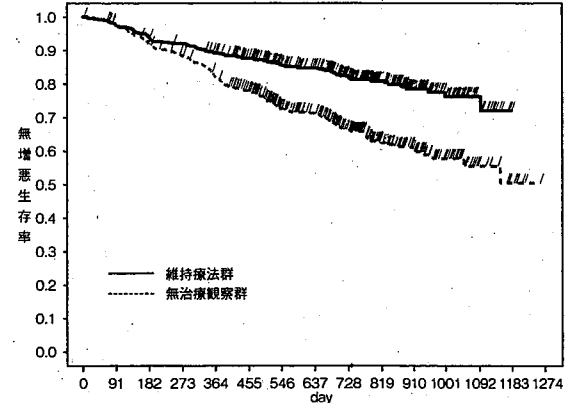
未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン (先行バイオ医薬品²²⁾、シクロホスファミド水和物、ドキソルピシン塩酸塩、ピンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン [国内未承認] の併用) 又はR-FCMレジメン (先行バイオ医薬品²²⁾、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用) による寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に先行バイオ医薬品²²⁾維持療法 (375mg/m²を8週間隔で最大12回投与) 又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった。881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPLレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率 (95%信頼区間) は、それぞれ92.8% (90.9, 94.5%)、84.7% (79.8, 88.8%)、75.0% (59.7, 86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった (リツキシマブ²²⁾注10mg/mLの添付文書による)。

治験責任医師判定によるPFS (2009年1月14日データカットオフ)

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

intent to treat解析

NE (not estimable: 評価不能)



At risk数

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

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

(国外臨床第Ⅲ相試験 (EORTC20981試験) における成績)

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン (シクロホスファミド水和物、ドキソルピシン塩酸塩、ピンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン [国内未承認] の併用) 又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であり、231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0% (95%信頼区間67.9, 79.6%)、87.2% (95%信頼区間82.2, 91.2%)であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった (p=0.0003, カイ二乗検定) (リツキシマブ²²⁾注10mg/mLの添付文書による)。

【薬効薬理】

1. 作用機序⁵⁻⁹⁾

リツキシマブは未熟リンパ球及び成熟リンパ球の表面に発現している膜貫通型抗原CD20に特異的に結合する。リツキシマブのFabドメインはBリンパ球のCD20抗原に結合し、Fcドメインは免疫エフェクター機能を発揮してB細胞枯渇を引き起こすB細胞溶解を誘発する。細胞溶解の機序は以下のとおり。

- (1) 顆粒球、マクロファージ及びナチュラルキラー (NK) 細胞の表面に発現している1種類以上のFcγ受容体 (FcγR) を介した抗体依存性細胞傷害 (ADCC)。エフェクター細胞は、FcγRを介してBリンパ球上のCD20に結合したリツキシマブにより活性化され、標的細胞の溶解をもたらす。
- (2) 補体依存性細胞傷害 (CDC) は、Bリンパ球上のCD20に結合したリツキシマブのFcドメインへのC1q結合によって開始される。続いて起こる複数の補体タンパク質の動員により細胞膜に孔形成を引き起こし、細胞溶解をもたらす。
- (3) アポトーシス: リツキシマブがBリンパ球のCD20抗原にも結合し、下流シグナル伝達カスケードの活性化によるアポトーシスを介した細胞死の誘導を引き起こすことが示されている。

2. In vitro試験¹⁰⁻¹⁵⁾

- (1) In vitro細胞アッセイ (ADCCアッセイ、CDCアッセイ、アポトーシスアッセイ) に加えCD20標的結合試験、C1q結合試験及び表面プラズモン共鳴によるFc受容体親和性アッセイを含む生物学的機能特性生物学的機能アッセイにおいて、本剤の効力は先行バイオ医薬品²²⁾に類似していることが示された。
- (2) B細胞枯渇
本剤のB細胞枯渇作用は先行バイオ医薬品²²⁾と類似していることが示された。
- (3) ADCC
本剤と先行バイオ医薬品²²⁾は、ヒト非ホジキンリンパ腫B細胞株の最大溶解率が類似したレベルを示した。

(4) FcγR II及びFcγR IIIを介したADCC

本剤のヒトB細胞性非ホジキンリンパ腫を標的細胞としたFcγR II及びFcγR IIIを介したADCC活性は、先行バイオ医薬品**と類似していた。

(5) 組織交差反応性

検討したすべての結合は本剤の予想される薬理効果及びそのCD20発現Bリンパ球への結合能に関連し、先行バイオ医薬品**の背景データから予想されるように、標的外結合は認められなかった。

3. In vivo試験¹⁶⁻²¹⁾

(1) B細胞枯渇

1) サルにおける単回静脈内投与

雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品**を単回静脈内投与した結果、B細胞枯渇作用は類似していた。また、リツキシマブの薬物動態プロファイルも類似していた。

2) サルにおける4週間反復静脈内投与

雌雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品**を週1回4週間投与した。両製剤投与群で、同用量の投与において類似したB細胞枯渇及び回復が観察された。

(2) 非ホジキンリンパ腫 (NHL) のマウス異種移植モデルにおける抗腫瘍活性

ヒトB細胞性NHLマウス異種移植モデルにより、本剤と先行バイオ医薬品**の生存期間及び抗腫瘍活性を比較するためのin vivo試験を実施した。類似した動物生存期間及び関連する抗腫瘍活性が本剤又は先行バイオ医薬品**を投与した動物において観察された。

**先行バイオ医薬品：リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤、MabThera®(欧州で承認されているリツキシマブ(遺伝子組換え)製剤)又はRituxan®(米国で承認されているリツキシマブ(遺伝子組換え)製剤)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リツキシマブ(遺伝子組換え) [リツキシマブ後続1]
Rituximab (Genetical Recombination) [Rituximab Biosimilar1] (JAN)

本質：リツキシマブ(遺伝子組換え) [リツキシマブ後続1] は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる。リツキシマブ(遺伝子組換え) [リツキシマブ後続1] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。リツキシマブ(遺伝子組換え) [リツキシマブ後続1] は、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖) 2本及び213個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖) 2本から構成される糖タンパク質(分子量：約147,000)である。

【承認条件】

- (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
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】

リツキシマブBS点滴静注100mg [KHK]: 10mLバイアル×1
リツキシマブBS点滴静注500mg [KHK]: 50mLバイアル×1

【主要文献】

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児))
- 3) 臨床試験報告書(GP13-201試験)(社内資料)
- 4) 臨床試験報告書(GP13-301試験)(社内資料)
- 5) Cartron G et al.: Blood; 99(3):754-8(2002)
- 6) Jaglowski SM et al.: Blood; 116(19):3705-14(2010)
- 7) Weiner GJ: Semin Hematol; 47(2):115-23(2010)
- 8) van Meerten T et al.: Clin Cancer Res; 12(13):4027-35(2006)
- 9) Maloney DG et al.: Semin Oncol; 29(1 Suppl 2):2-9(2002)
- 10) 品質試験報告書(社内資料)
- 11) 非臨床試験報告書(GP13-021試験)(社内資料)
- 12) 非臨床試験報告書(GP13-017試験)(社内資料)
- 13) 非臨床試験報告書(GP13-022試験)(社内資料)
- 14) 非臨床試験報告書(GP13-PBMC試験)(社内資料)
- 15) 非臨床試験報告書(GP13-010試験)(社内資料)

- 16) 非臨床試験報告書(GP13-007試験)(社内資料)
- 17) 非臨床試験報告書(GP13-008試験)(社内資料)
- 18) 非臨床試験報告書(GP13-011試験)(社内資料)
- 19) 非臨床試験報告書(GP13-014試験)(社内資料)
- 20) 非臨床試験報告書(GP13-015試験)(社内資料)
- 21) 非臨床試験報告書(GP13-018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下さい。

協和発酵キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03-3282-0069 FAX 03-3282-0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

サンド株式会社

山形県上市市新金谷827-7

URL:<http://www.sandoz.jp/>

発売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

(新聞発表用)

1	販売名	ジカディアカプセル 150 mg
2	一般名	セリチニブ
3	申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
4	成分・含量	ジカディアカプセル 150 mg (1 カプセル中にセリチニブ 150 mg を含有)
5	用法・用量	通常、成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (現行から変更なし)
6	効能・効果	タリゾチニブに抵抗性又は不耐容の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (取り消し線：今回削除部分)
7	備考	本剤は、経口未分化リンパ腫キナーゼ (<i>ALK</i> : Anaplastic lymphoma kinase) 阻害剤であり、今回、 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者の 1 次治療への適応拡大について申請した。 添付文書 (案) を別紙として添付

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

貯法:
室温保存

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

承認番号	22800AMX00384000
薬価収載	2016年5月
販売開始	2016年5月
国際誕生	2014年4月

使用期限:
包装に表示の使用期限内に
使用すること

ジカディア®カプセル 150mg
ZYKADIA®capsules150mg
セリチニブカプセル



【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 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CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。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。また、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。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (3) 【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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして750mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食前1時間及び食後2時間食事の前後2時間以内の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）
- (2) 本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「1. 慎重投与」、「【薬物動態】」の項参照）
- (3) 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、1日300mgで投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 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】

品名	ジカディアカプセル150mg	
成分・含量	1カプセル中セリチニブ150mg	
添加物	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンブグリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸 カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、青色2号含有	
性状	キャップが青色不透明、ボディが白色不透明の硬カプセル	
内容物	白色の粉末	
外形		
識別コード	NVR LDK 150MG	
大きさ（約）	長径：23.3 mm 短径：8.6 mm 質量：0.493 g	

【効能又は効果】

タリゾニブに抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。
検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	基準 ^{注1)}	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Gradeを問わない	投与中止。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 2の血中ビリルビン増加 • Grade 2又は3のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加 	AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、7日間以内に軽快した場合は休薬前と同じ投与量、7日間を超えて軽快した場合は投与量を150mg減量する。
	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 3の血中ビリルビン増加 • Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の1.5倍超、2倍以下の血中ビリルビン増加 	AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。7日間以内に軽快した場合は、投与量を150 mg減量して投与再開する。7日間以内に軽快しない場合は、投与中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4のAST増加 	AST増加及びALT増

	基準 ^{注1)}	本剤の投与量調節
	又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加	加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4の血中ビリルビン増加 Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の2倍超の血中ビリルビン増加 	投与中止。
QT間隔延長	QTc 500msec超が2回以上認められた場合	ベースライン又は481msec未満に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	QTc 500msec超、又はベースラインからのQTc延長が60msec超、かつTorsade de pointes、多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状が認められた場合	投与中止。
徐脈	症候性で治療を要する重篤な場合	無症候性又は心拍数が60bpm以上に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	生命の危険があり緊急治療を要する場合	投与中止。
悪心・嘔吐・下痢	Grade 3以上適切な制吐剤又は止瀉剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
高血糖	適切な治療を行っても250mg/dLを超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量して再開する。
リパーゼ又はアミラーゼ増加	Grade 3以上	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。

注1) GradeはCTCAE ver. 4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) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (2) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

- (3) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が発現するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（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。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (2) ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (3) QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT間隔延長、徐脈があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血糖値を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) リパーゼ、アミラーゼが増加することがあるので、本剤開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤はCYP3Aの基質となる。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン クラリスロマイシン ドロペリドール等	QT間隔延長を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。	いずれもQT間隔を延長させるおそれがある。
徐脈を起こすことが知られている薬剤 β遮断剤 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤	徐脈を起こすおそれがあるので、可能な限り併用しないこと。	いずれも徐脈を起こすおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロニジン等		
CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール ^{注2)} イトラコナゾール リトナビル サキナビル等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増加するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A 阻害により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤のCYP3A 誘導により、本剤の代謝が促進されると考えられる。
胃内pHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	エソメプラゾールと併用した場合、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	pHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。

注2) 経口剤は国内未発売

4. 副作用

クリソチニブに抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

国際共同第II相試験 (CLDK378A2201試験) において、本剤が投与された140例中 (日本人患者24例を含む) 136例 (97.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心111例 (79.3%)、下痢110例 (78.6%)、嘔吐85例 (60.7%)、ALT (GPT) 増加61例 (43.6%)、AST (GOT) 増加52例 (37.1%)、食欲減退50例 (35.7%) 等であった。(試験終了時までの集計)

国際共同第III相試験 (CLDK378A2303試験) において、本剤が投与された115例中 (日本人患者11例を含む) 110例 (95.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢73例 (63.5%)、悪心70例 (60.9%)、嘔吐55例 (47.8%)、ALT (GPT) 増加48例 (41.7%)、AST (GOT) 増加41例 (35.7%)、食欲減退38例 (33.0%) 等であった。(2016年1月までの集計)

化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

国際共同第III相試験 (CLDK378A2301試験) において、本剤が投与された189例中 (日本人患者4例を含む) 184例 (97.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢152例 (80.4%)、悪心122例 (64.6%)、ALT (GPT) 増加112例 (59.3%)、嘔吐110例 (58.2%)、AST (GOT) 増加96例 (50.8%)、γ-GTP 増加66例 (34.9%) 等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

副作用の発現頻度は、国際共同第II相試験 (CLDK378A2201)、国際共同第III相試験 (CLDK378A2303、CLDK378A2301) に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患 (0.9%) : 間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照)

には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照)

- 2) 肝機能障害 (5.2%) : ALT (GPT)、AST (GOT)、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
- 3) QT間隔延長 (9.9%)、徐脈 (1.6%) : QT間隔延長、徐脈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、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
- 4) 重度の下痢 (4.1%) : 重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
- 5) 高血糖 (2.3%)・糖尿病 (0.2%) : 高血糖及び糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
- 6) 肺炎 (0.2%) : 肺炎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。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照)

(2) その他の副作用

	20%以上	10%～20%未満	10%未満
感染症及び寄生虫症	-	-	感染症 (肺炎、口腔カンジダ症、肺感染、鼻咽頭炎等)
血液及びリンパ系障害	-	-	貧血
代謝及び栄養障害	食欲減退	-	低リン酸血症
眼障害	-	-	視覚障害 (視力障害、霧視、光視症、硝子体浮遊物、調節障害、老視等)
心臓障害	-	-	心膜炎
胃腸障害	悪心 (68.2%)、下痢 (75.5%)、嘔吐 (56.3%)、腹痛	-	食道障害 (胃食道逆流性疾患、嚥下障害)、消化不良、便秘
肝胆道系障害	肝機能検査値異常 (ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中ビリルビン増加等)	-	-
皮膚及び皮下組織	-	発疹	-

	20%以上	10%~20%未満	10%未満
障害			
腎及び尿路障害	-	血中クレアチニン増加	腎機能障害、腎不全
全身障害	疲労	-	-
臨床検査	-	体重減少	アミラーゼ増加、リパーゼ増加

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には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギに、セリチニブをそれぞれ50及び25mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量のそれぞれ0.6及び0.4倍に相当）反復投与したところ、胎児に骨格変異が認められた。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過量投与の報告は認められていない。過量投与が発生した場合は、一般的な支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回及び反復投与

ALK融合遺伝子変異を有する日本人固形癌患者に、セリチニブ300、450、600及び750 mgを空腹時に経口投与したときの血漿中未変化体濃度を測定した。初回投与後の3日間、並びに、その後1日1回反復投与開始後22日目に薬物濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。反復投与によるAUCの累積比は750 mgで7.3倍であった。¹⁾

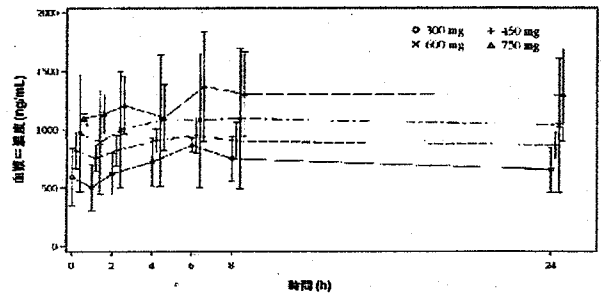
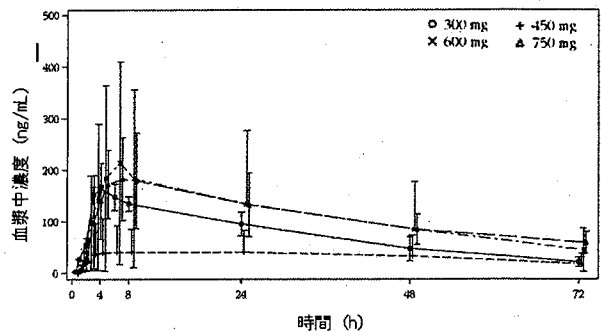
<日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750 mgを初回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ>

投与量 (mg)	投与	Cmax (ng/mL)	Tmax (注3) (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	T1/2 (h)
300	初回 (n=2)	166, 170	4.17, 6.03	2730, 2780	19.7, 24.5
	22日目 (n=2)	825, 908	5.98, 5.98	-	-
450	初回 (n=5)	48.1 (176)	5.88 (2.95-24.1)	648 (169)	21.6, 30.5 ^{a)}

投与量 (mg)	投与	Cmax (ng/mL)	Tmax (注3) (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	T1/2 (h)
22日目 (n=5)	初回 (n=4)	126 (245)	5.97 (3.97-6.03)	2080 (270)	30.5 (11.6)
	22日目 (n=4)	1020 (64.6)	4.93 (3.88-8.00)	10600, 32200 ^{b)}	-
750	初回 (n=6)	192 (46.0)	5.98 (2.92-72.0)	3160 (66.9)	33.2 ^{c)} (12.9)
	22日目 (n=3)	1440 (25.5)	1.93 (0.00-6.00)	22300, 30500 ^{d)}	-

幾何平均（幾何平均CV%）、注3) Tmaxは中央値（最小値-最大値）、n=2は個別値

a) n=2、b) n=3、c) n=5



<日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750 mgを初回投与後（上図）及び反復経口投与開始後22日目の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）>

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

(2) 食事の影響

健康被験者にセリチニブ750mgを軽食後に単回経口投与した場合（12例）、空腹時に比べCmax（45%）とAUC（54%）の増加がみられた。²⁾

（外国人のデータ）

2. 分布

セリチニブのヒト血漿蛋白結合率及び血液/血漿濃度比は薬物濃度に依存せず、それぞれ約97%及び1.35であった。³⁾

3. 代謝

セリチニブの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP3Aである（*in vitro*）。⁴⁾放射性標識したセリチニブ750 mgを健康成人（6例）に単回経口投与したとき、血漿中の主な成分は未変化体で、放射能関連物質の82%を占めた。その他、11種類の代

謝物が確認されたが、いずれも放射能関連物質の2.3%以下とわずかであった。⁵⁾

(外国人のデータ)

4. 排泄

放射性標識したセリチニブ750 mgを健康成人(6例)に単回経口投与後、15日目までに放射能の91%が糞中に排泄された(未変化体は投与した放射能の68%)。一方、放射能の腎排泄は1.3%とわずかで、セリチニブは主に肝臓から代謝や胆汁排泄により消失すると考えられる。⁵⁾

(外国人のデータ)

5. 肝機能障害患者

肝機能が正常な健康被験者8例、軽度肝機能障害被験者8例(Child-Pugh分類 A)、中等度肝機能障害被験者7例(Child-Pugh分類 B)及び重度肝機能障害被験者7例(Child-Pugh分類 C)にセリチニブ750mgを単回経口投与したとき、血漿中総濃度のAUC(血漿タンパク非結合形濃度のAUC)は、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害被験者でそれぞれ1.18倍(1.35倍)、1.02倍(1.22倍)及び1.66倍(2.08倍)であった。総濃度のCmax(血漿タンパク非結合形濃度のCmax)は健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害被験者でそれぞれ1.40倍(1.61倍)、0.902倍(1.08倍)及び0.767倍(0.960倍)であった。⁶⁾

(外国人のデータ)

6. 薬物相互作用

- (1) ケトコナゾール(強力なCYP3A阻害剤、国内未発売の経口剤)：健康被験者(19例)にケトコナゾール反復投与時(200 mg、1日2回投与)、セリチニブ450 mgを単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ1.2倍及び2.9倍増加した。⁷⁾

(外国人のデータ)

(本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

- (2) リファンピシン(強力なCYP3A誘導剤)：健康被験者(17例)にリファンピシン反復投与時(600 mg、1日1回投与)、セリチニブ750 mgを単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ44%及び70%減少した。⁸⁾

(外国人のデータ)

- (3) In vitro試験でセリチニブはCYP2A6(IC50: 5 µmol/L)、CYP2C9(IC50: 2 µmol/L)、CYP3A(competitive inhibition IC50: 0.2 µmol/L, time-dependent inhibition Ki: 1.47 µmol/L, Kinact: 0.0642 min⁻¹)、P-gp(IC50: 4.5 - 8.6 µmol/L)及びBCRP(IC50: 7.5 - 8.9 µmol/L)を阻害すること、並びに、P-gpの基質であることが示された。^{4,9)}

- (4) エソメプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)：健康被験者(22例)にエソメプラゾール反復投与時(40mg、1日1回投与)※、セリチニブ750mgを単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ79%及び76%減少した。¹⁰⁾

(外国人のデータ)

※：国内未承認の用法・用量

【臨床成績】

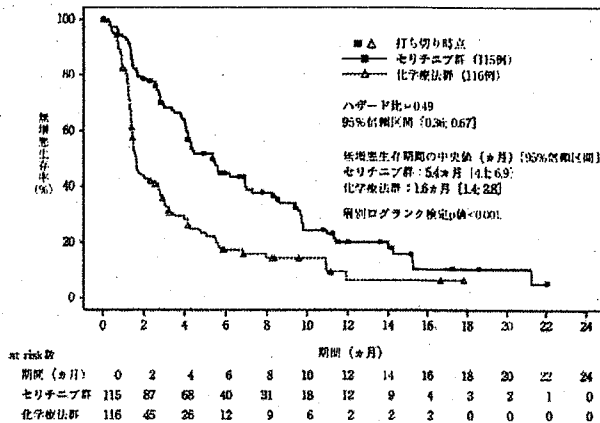
1. 国際共同第Ⅱ相試験(非盲検非対照試験)

白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有するALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者140例(うち日本人患者24例)に本剤750mgを1日1回連日投与した。主要評価項目である奏効率(RECIST ver.1.1基準に基づく治験責任医師判定によるCR 又はPR)は37.1%(95%信頼

区間：29.1%、45.7%)であった。なお、事前に設定された閾値奏効率は25%であった。¹¹⁾

2. 国際共同第Ⅲ相試験(非盲検比較試験)

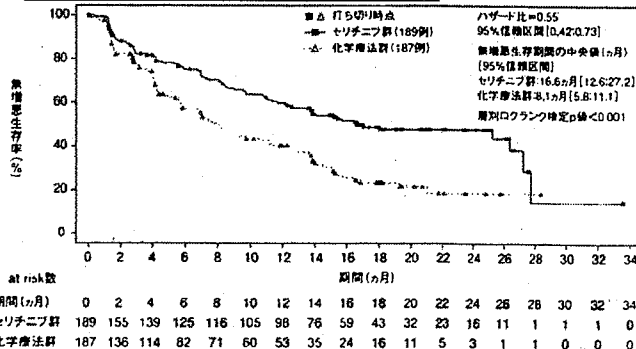
白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有するALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者231例(うち日本人患者29例)が本剤又は化学療法剤(ペメトレキセド又はドセタキセル)に無作為割付された。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間(中央値)は、セリチニブ群で5.4ヵ月(95%信頼区間：4.1、6.9)、化学療法群で1.6ヵ月(95%信頼区間：1.4、2.8)であり、化学療法群と比べてセリチニブ群で有意な無増悪生存期間の延長が認められた(層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比[95%信頼区間]=0.49 [0.36、0.67]、層別ログランク検定による片側p値<0.001)。¹²⁾



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

3. 国際共同第Ⅲ相試験(非盲検比較試験)

化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性※の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者376例(うち日本人患者12例)が本剤又は化学療法剤(ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンによる導入療法、並びにそれに続くペメトレキセドによる維持療法)に無作為割付された。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間(中央値)は、セリチニブ群で16.6ヵ月(95%信頼区間：12.6、27.2)、化学療法群で8.1ヵ月(95%信頼区間：5.8、11.1)であり、化学療法群と比べてセリチニブ群で有意な無増悪生存期間の延長が認められた(層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比[95%信頼区間]=0.55 [0.42、0.73]、層別ログランク検定による片側p値<0.001)。¹³⁾



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

※：コンパニオン診断薬として製造販売承認されているベンタナOptiview ALK(D5F3)を用いて検査された。

【薬効薬理】

ALK遺伝子の転座/逆位により発現するALK融合タンパクでは、チロシンキナーゼ活性が異常に亢進する。ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌では、ALK融合タンパクが腫瘍の増殖に関与する。

1. 抗腫瘍効果

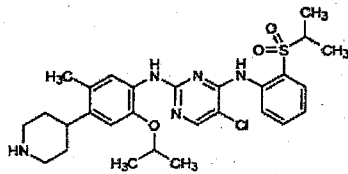
セリチニブは、ALK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の増殖を阻害した。¹⁴⁾ また、セリチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植したマウス及びラット、並びにNCI-H2228細胞株由来のクリゾチニブ耐性腫瘍を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。^{15,16,17)}

2. 作用機序

セリチニブは、ALK融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する。¹⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：セリチニブ (Ceritinib)

化学名：5-Chloro-N²-(5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl)-N⁴-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

分子式：C₂₈H₃₆ClN₅O₃S

分子量：558.14

性状：白色～淡黄色又は淡褐色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール、2-プロパノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 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】

ジカディアカプセル150mg 14カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：ALK融合遺伝子を有する固形癌患者を対象とした国内第I相臨床試験 (X1101試験) [20160236]
- 2) 社内資料：食事の影響 [20160237]
- 3) 社内資料：血漿蛋白結合率と血球移行性 [20160238]
- 4) 社内資料：代謝酵素 [20160239]
- 5) 社内資料：吸収、分布、代謝、排泄 [20160240]
- 6) 社内資料：肝機能障害の影響を検討した海外第I相臨床試験 (A2110試験) [20170523]
- 7) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用 [20160241]
- 8) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用 [20160242]

- 9) 社内資料：膜透過性と薬物トランスポーター [20160243]
- 10) Yvonne YL. et al : Cancer Chemother. Pharmacol. 79(6), 1119, 2017 [20170524]
- 11) 社内資料：白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有するALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (A2201試験) [20160244]
- 12) Shaw YY. et al : Lancet Oncol. 18(7), 874, 2017 [20170521]
- 13) 社内資料：化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (A2301試験) [20170520]
- 14) 社内資料：ALK遺伝子異常を有するヒト癌細胞株に対するセリチニブの細胞増殖阻害作用 (in vitro) [20160245]
- 15) 社内資料：異種移植腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブの抗腫瘍効果 [20160246]
- 16) 社内資料：異種移植腫瘍モデルラットにおけるセリチニブの抗腫瘍効果 [20160247]
- 17) 社内資料：ALK 11171T変異クリゾチニブ耐性腫瘍モデルに対するセリチニブの抗腫瘍効果 [20160253]
- 18) 社内資料：細胞に導入したALK融合キナーゼに対するセリチニブの活性 [20160260]

【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。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

(新聞発表用)

1	販売名	オブジーボ点滴静注 20 mg, オブジーボ点滴静注 100 mg
2	一般名	ニボルマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	小野薬品工業株式会社
4	成分・含量	オブジーボ点滴静注 20 mg (1 バイアル 2 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 20 mg 含有) オブジーボ点滴静注 100 mg (1 バイアル 10 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 100 mg 含有)
5	用法・用量	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注する。 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 2 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静注する。 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌， <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注する。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> (下線部は今回追加)
7	備考	取扱い区分：1- (4) 新効能医薬品 ・「添付文書 (案)」は、別紙として添付 ・本剤は、ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であり、今回「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に関する効能追加について申請したものである。

** 20〇〇年〇月改訂 (第〇版)
* 20〇〇年〇月改訂

—抗悪性腫瘍剤—

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

オプジーボ 点滴静注 20mg
オプジーボ 点滴静注 100mg

《OPDIVO®》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

日本標準商品分類番号874291

	オプジーボ 点滴静注20mg	オプジーボ 点滴静注100mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769
薬価収載	2014年9月	
販売開始	2014年9月	
効能追加	20〇〇年〇月	
用法追加	2016年2月	
国際誕生	2014年7月	

貯 法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示(30ヵ月)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警 告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	オプジーボ 点滴静注20mg	オプジーボ 点滴静注100mg
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^(注1)	
含量/容量 ^(注2) (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL
添 加 物	D-マンニトール 60mg クエン酸ナトリウム 11.76mg 水和物 5.84mg 塩化ナトリウム 5.84mg ジエチレントリアミン五酢酸 0.01576mg ポリソルベート80 0.4mg pH調節剤 2成分 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量
剤 形	注射剤(バイアル)	
pH	5.5～6.5	
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)	
性 状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子を認めることがある。	

注1)：本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2)：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mLである。

【効能・効果】

根治切除不能な悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
がん化学療法後に増悪し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) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (4) がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌の場合、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。
- (5) 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。
- (6) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「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】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫
化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。
化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔又は1回2mg/kg(体重)を3週間間隔で点滴静注する。
2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌
通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 注射液の調製法及び点滴時間(「適用上の注意」の項参照)
1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg又は2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌では1

回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。

- 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- (3) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。
- (4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）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) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）
- (3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (4) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む **Infusion reaction** があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の **Infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に **Infusion reaction** があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、**Infusion reaction** を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

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 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。

4. 副作用

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験）の安全性評価対象59例中、48例（81.4%）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（10%以上）はそう痒症16例（27.1%）、白斑11例（18.6%）、甲状腺機能低下症11例（18.6%）、遊離トリヨードチロニン減少8例（13.6%）、白血球数減少8例（13.6%）、血中TSH増加7例（11.9%）、遊離サイロキシン減少6例（10.2%）、CRP増加6例（10.2%）、疲労6例（10.2%）及び倦怠感6例（10.2%）であった。（承認時）

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験）の安全性評価対象111例中、88例（79.3%）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（10%以上）は発熱16例（14.4%）、倦怠感16例（14.4%）、食欲減退16例（14.4%）及び発疹16例（14.4%）であった。（承認時）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）の安全性評価対象406例（日本人37例含む）中、319例（78.6%）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（10%以上）は疲労134例（33.0%）、悪心57例（14.0%）、そう痒症57例（14.0%）、下痢50例（12.3%）、食欲減退48例（11.8%）及び発疹41例（10.1%）であった。（承認時）

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験）の安全性評価対象17例中、17例（100%）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（10%以上）は発熱7例（41.2%）、そう痒症5例（29.4%）、発疹4例（23.5%）、甲状腺機能低下症3例（17.6%）、疲労2例（11.8%）、倦怠感2例（11.8%）及び筋肉痛2例（11.8%）であった。（承認時）

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）の安全性評価対象236例（日本人18例含む）中、139例（58.9%）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（5%以上）は疲労33例（14.0%）、悪心20例（8.5%）、発疹18例（7.6%）、そう痒症17例（7.2%）、食欲減退17例（7.2%）、下痢16例（6.8%）及び貧血12例（5.1%）であった。（承認時）

〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）の安全性評価対象330例（日本人152例含む）中、141例（42.7%）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（5%以上）はそう痒症30例（9.1%）、下痢23例（7.0%）、発疹19例（5.8%）及び疲労18例（5.5%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.6%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症

重症筋無力症（頻度不明*）、心筋炎（頻度不明*）、筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（頻度不明*）があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

3) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎（0.9%）、重度の下痢（0.7%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5) 免疫性血小板減少性紫斑病

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明*）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。

6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%）、肝炎（0.2%）、硬化性胆管炎（頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（5.6%）、甲状腺機能亢進症（1.2%）、甲状腺炎（0.8%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、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。

8) 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.4%）、多発性ニューロパチー（0.1%）、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いずれも頻度不明*）等の神経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。

9) 腎障害

腎不全（0.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、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。

10) 副腎障害

副腎機能不全（0.8%）等の副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。

11) 脳炎

脳炎（頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

12) 重度の皮膚障害

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）（いずれも頻度不明*）、多形紅斑（0.3%）等の重度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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、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。

14) Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（2.7%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図QT延長	不整脈、心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害			下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコステロイド減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性、リパーゼ増加	
眼障害			ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、眼乾燥、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膵炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、末梢性浮腫、粘膜炎	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、インフルエンザ様疾患、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、 自己免疫性ニューロパチー	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染	癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高ミラーゼ血症	高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、関節痛	筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、四肢痛、筋痙攣、シェーグレン症候群、頸部痛	関節硬直
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、錯覚、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		発声障害、呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹	毒麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、痙汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚炎、白斑	尋常性白斑、酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK (CPK) 減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK (CPK) 増加	組織球形壊死性リンパ節炎

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08及び15試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141及びONO-4538-12試験）の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。

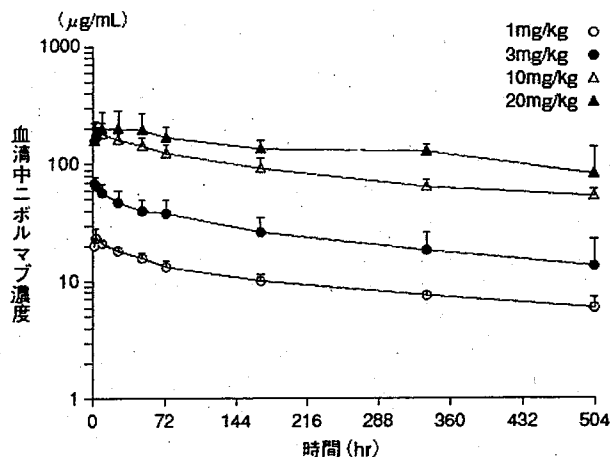
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1~20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス (CL) は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積 (Vss) は体重あたりの血漿量 (約50mL/kg) に近い値を示した。³⁾

(平均値±標準偏差、1mg/kg: n=3、3mg/kg: n=5、10mg/kg: n=6、20mg/kg: n=3)

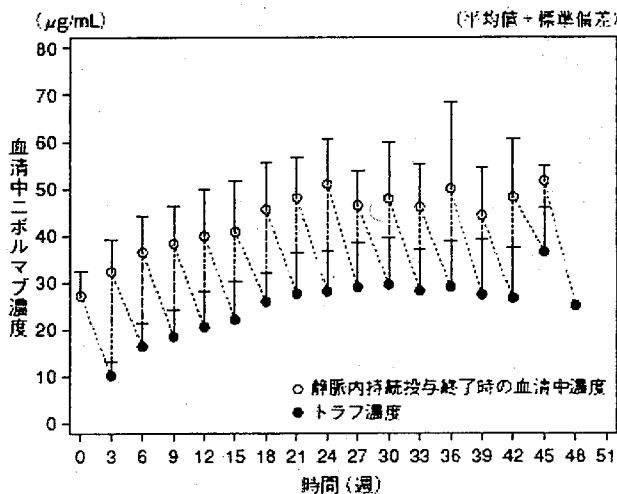


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
C _{max} (µg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
T _{max} (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (µg·hr/mL)	4950 ±580	12300 ±4500	43900 ±7200	67400 ±15500
T _{1/2} (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL (mL/hr/kg)	0.127 ±0.020	0.210 ±0.152	0.126 ±0.027	0.206 ±0.143
V _{ss} (mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1

平均値±標準偏差、T_{max}: 中央値 (範囲)

(2) 反復投与

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した。⁴⁾



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こと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与 (AUC比較で臨床曝露量の約8~23倍に相当する) により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕

(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。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
- 本剤は日局生理食塩液若しくは5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。
- 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
- 他剤との混注はしないこと。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9. その他の注意

- 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。
- 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。^{1,2)}

【臨床成績】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

(1) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験) 4)

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 35 例を対象に、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 22.9% (90%信頼区間: 13.4~36.2%*)であった。なお、事前に設定した閾値は 12.5%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安定 (SD)	15 (42.9)
進行 (PD)	11 (31.4)
評価不能	1 (2.9)

*1: Wilson のスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた 90%信頼区間は 11.9~37.5%であった。

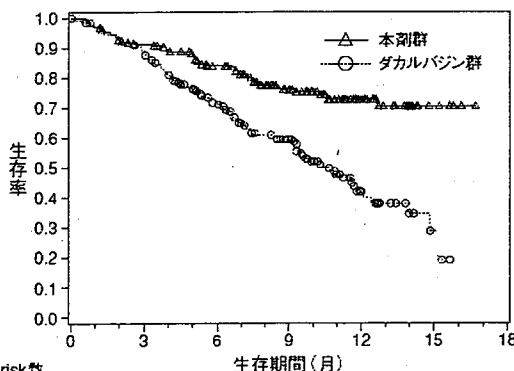
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験) 5)

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 24 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 29.2% (90%信頼区間: 16.7~45.9%) であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	7 (29.2)
安定 (SD)	9 (37.5)
進行 (PD)	7 (29.2)
評価不能	1 (4.2)

(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験) 6)

BRAF V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 418 例 (本剤群 210 例、ダカルバジン群 208 例) を対象に、ダカルバジンを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で NE*[NE~NE] ヵ月、ダカルバジン群で 10.84 [9.33~12.09] ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.42 [99.79%信頼区間: 0.25~0.73]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2014 年 6 月 24 日データカットオフ)。



at risk	0	3	6	9	12	15	18
本剤群	210	185	150	105	45	8	0
ダカルバジン群	208	177	123	82	22	3	0

*2: NE は推定不能

(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験) 7)

イピリムマブ (遺伝子組換え) 又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 405 例 (本剤群 272 例、化学療法 (ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用) 群 133 例) を対象に、化学療法を対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7% (95%信頼区間: 23.5~40.8%、2014 年 3 月 10 日データカットオフ) であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) について 182 例のイベント (死亡) 数にて中間解析を行った結果、本剤群で 15.47 [12.39~NE*] ヵ月、化学療法群で 13.67 [11.50~NE*] ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった (ハザード比 0.93 [95%信頼区間: 0.68~1.26]、 $p = 0.6299$ [層別 log-rank 検定]、2014 年 11 月 12 日データカットオフ)。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (3.3)
部分奏効 (PR)	34 (28.3)
安定 (SD)	28 (23.3)
進行 (PD)	42 (35.0)
評価不能	12 (10.0)

*3: NE は推定不能

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (扁平上皮癌)

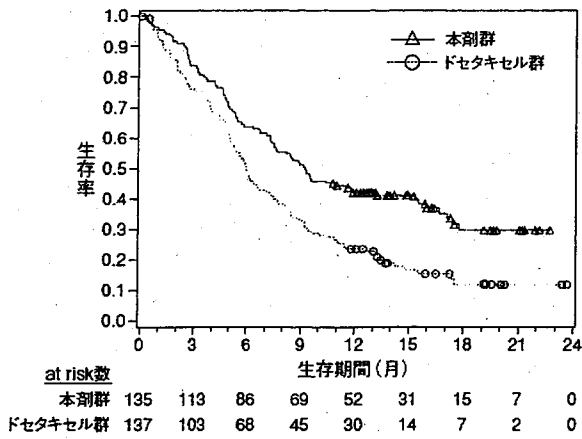
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) 9)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 35 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 25.7% (95%信頼区間: 14.2~42.1%) であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	9 (25.7)
安定 (SD)	10 (28.6)
進行 (PD)	16 (45.7)
評価不能	0 (0.0)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) 10)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 272 例 (本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 9.23 [7.33~13.27] ヵ月、ドセタキセル群で 6.01 [5.13~7.33] ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.59 [96.85%信頼区間: 0.43~0.81]、 $p = 0.0002$ [層別 log-rank 検定]、2014 年 12 月 15 日データカットオフ)。



〈非扁平上皮癌〉

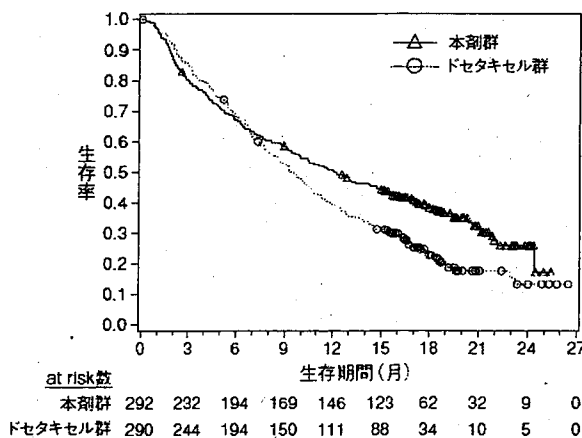
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) ¹¹⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 76例を対象に、本剤 3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は19.7% (95%信頼区間: 12.3~30.0%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	2 (2.6)
部分奏効 (PR)	13 (17.1)
安定 (SD)	21 (27.6)
進行 (PD)	38 (50.0)
評価不能	1 (1.3)
測定可能病変なし	1 (1.3)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) ¹²⁾

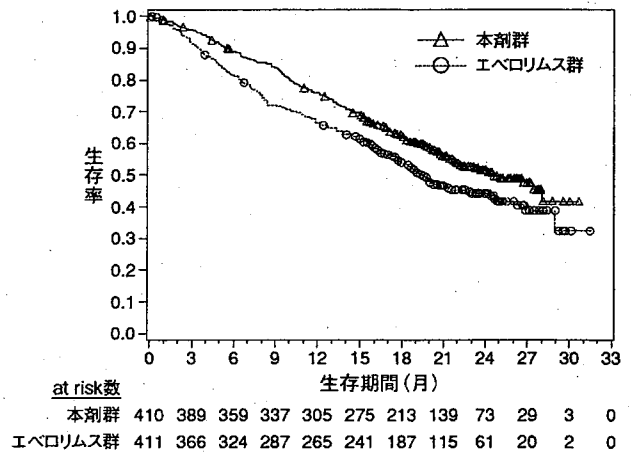
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 582例 (本剤群 292例、ドセタキセル群 290例)を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で12.19[9.66~14.98]ヵ月、ドセタキセル群で9.36 [8.05~10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73[95.92%信頼区間: 0.59~0.89]、 $p=0.0015$ [層別 log-rank 検定]、2015年3月18日データカットオフ)。



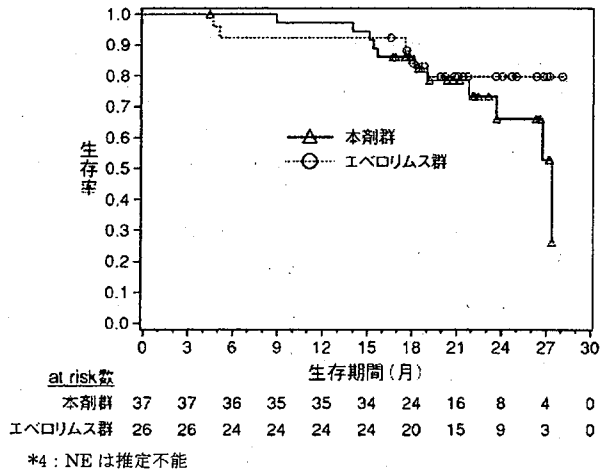
3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03 /CA209025 試験)

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等)を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821例 (日本人患者 63例を含む。本剤群 410例、エベロリムス群 411例)を対象に、エベロリムスを対照として本剤 3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で25.00[21.75~NE*]ヵ月、エベロリムス群で19.55[17.64~23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73[98.52%信頼区間: 0.57~0.93]、 $p=0.0018$ [層別 log-rank 検定]、2015年6月18日データカットオフ)。¹³⁾



また、日本人部分集団 63例 (本剤群 37例、エベロリムス群 26例)の全生存期間 (中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で27.37[23.62~NE*]ヵ月、エベロリムス群でNE* [NE~NE]ヵ月であった (ハザード比 1.50[95%信頼区間: 0.49~4.54]、2015年6月18日データカットオフ)。



4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) ¹⁴⁾

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 17例を対象に、本剤 3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂 IWG criteria (2007)に基づく中央判定によるCR又はPR)は75.0% (95%信頼区間: 47.6~92.7%)

であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	4 (25.0)
部分寛解 (PR)	8 (50.0)
安定 (SD)	2 (12.5)
進行 (PD)	1 (6.3)
評価不能	1 (6.3)

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験)¹⁵⁾

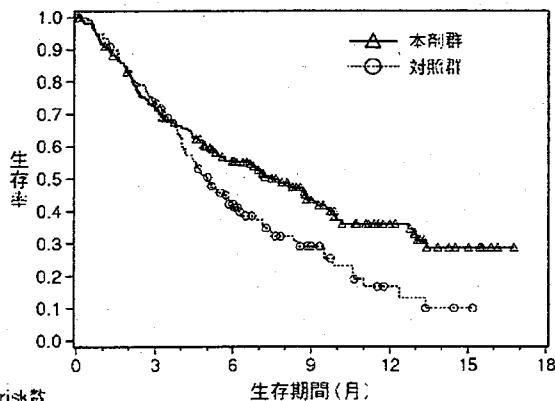
自家造血幹細胞移植施行後にプレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (コホート B, ECOG Performance Status 0 及び 1) 80 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 66.3% (95%信頼区間: 54.8~76.4%) であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0% であった。

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	7 (8.8)
部分寛解 (PR)	46 (57.5)
安定 (SD)	18 (22.5)
進行 (PD)	6 (7.5)
評価不能	3 (3.8)

5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験)¹⁶⁾

プラチナ製剤を含む化学療法*5終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法に適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*6患者 361 例 (日本人患者 27 例を含む。本剤群 240 例、対照群 121 例) を対象に、治験担当医師が選択した治療 (メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ) を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 7.49[5.49~9.10]ヵ月、対照群で 5.06[4.04~6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.70[97.73%信頼区間: 0.51~0.96]、p=0.0101[層別 log-rank 検定]、2015 年 12 月 18 日データカットオフ)。

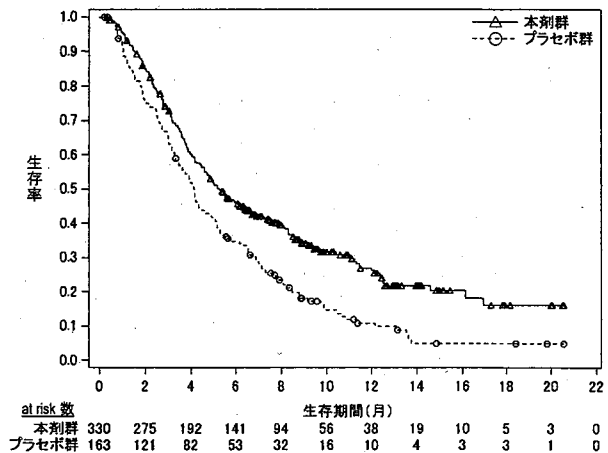


*5: 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*6: 対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

6. がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌
胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験)¹⁷⁾

2 つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治療切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5 cm 以内に位置する腺癌) 患者 493 例 (日本人患者 226 例を含む。本剤群 330 例、プラセボ群 163 例) を対象に、プラセボを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) は、本剤群で 5.26[4.60~6.37]ヵ月、プラセボ群で 4.14[3.42~4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.63[95%信頼区間: 0.51~0.78]、p<0.0001[層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 13 日データカットオフ)。



【薬効薬理】

作用機序

ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。¹⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ニボルマブ (遺伝子組換え)

Nivolumab (Genetical Recombination)

分子量: 約 145,000

本質: ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、重鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 440 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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

【包 装】

オブジーボ点滴静注 20mg 2mL : 1 バイアル
オブジーボ点滴静注 100mg 10mL : 1 バイアル

【主要文献】

- 1) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (CA209039) 試験成績 (社内資料)
- 2) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相 (CA209205) 試験成績 (社内資料)
- 3) Yamamoto N. et al. : Invest.New Drugs, **352** : 207, 2017 (ONO-4538-01 試験)
- 4) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-02) 試験成績 (社内資料)
- 5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-08) 試験成績 (社内資料)
- 6) Robert C. et al. : N.Engl.J.Med., **372** : 320, 2015 (CA209066 試験)
- 7) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., **16** : 375, 2015 (CA209037 試験)
- 8) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相 (CA209037) 試験成績 (社内資料)
- 9) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-05) 試験成績 (社内資料)
- 10) Brahmer J. et al. : N.Engl.J.Med., **373** : 123, 2015 (CA209017 試験)
- 11) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-06) 試験成績 (社内資料)
- 12) Borghaei H. et al. : N.Engl.J.Med., **373** : 1627, 2015 (CA209057 試験)
- 13) Motzer R.J. et al. : N.Engl.J.Med., **373** : 1803, 2015 (ONO-4538-03/CA209025 試験)
- 14) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-4538-15) 試験成績 (社内資料)
- 15) Younes A. et al. : Lancet Oncol., **17** : 1283, 2016 (CA209205 試験)
- 16) Ferris R.L. et al. : N.Engl.J.Med., **375** : 1856, 2016 (ONO-4538-11/CA209141 試験)

17) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-12) 試験成績 (社内資料)

18) Wang C. et al. : Cancer Immunol.Res., **2** : 846, 2014

【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。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-080-340 (オブジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

【製造販売】



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

【プロモーション提携】



ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

東京都新宿区西新宿6-5-1