

平成21年2月26日
厚生労働省専用第18～20会議室
午後2時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部会
議事第二次第

1. 開会

2. 審議事項

議題1 医薬品タイケルブ錠250mg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、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題2 医薬品クラビット錠250mg、同錠500mg及び同細粒10%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、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

3. 報告事項

議題1 医薬品ロイスタチン注8mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医療用医薬品の再審査結果について

議題3 医療用医薬品の承認条件の解除について

議題4 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確認のための指針」について

議題5 フルコナゾール製剤における効能・効果の一部削除について

4 その他

議題1 医薬品ドキシル注20mgの承認条件について

5 閉会

平成 21 年 2 月 26 日 医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 目 (会 社 名)	製造・輸 入・製販	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 タイケルブ錠250mg (グラクソ・スミスクライ ン(株))	製 販	承 認	<u>ラパチニプトシル酸</u> <u>塩水和物</u>	HER2過剰発現が 確認された手術不能 又は再発乳癌を効能 ・効果とする新有効成 分含有医薬品 【優先審査】	8年	原体：劇薬 製剤：劇薬
2 クラビット錠250mg 同 錠500mg 同 細粒10% (第一三共(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	レボフロキサシン水 和物	従来の適応症に対し て1日1回投与の用法 に変更する新用量お よび新剤形追加に係 る医薬品	4年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当し ない。
<報告品目>						
3 ロイスタチン注8mg (ヤンセン ファーマ(株))	製 販	一 変	クラドリピン	再発・再燃又は治療抵 抗性の低悪性度又は る胞性B細胞性非ホ ジキンリンパ腫、マン トル細胞リンパ腫の 効能・効果に対して新 規用量を追加する新 用量医薬品	残 余 期 間 (2012 年 1 月 16 日 まで)	原体：劇薬 製剤：劇薬

(新聞発表用)

1	販売名	ロイスタチン注 8mg
2	一般名	クラドリビン
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	1バイアル(8mL)中クラドリビン 8mg を含有する。
5	用法・用量	ヘアリーセル白血病の場合 通常、成人にはクラドリビンとして、1日量 0.09mg/kg の7日間持続点滴静注を1コースとする。 再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫の場合 <u>1) 7日間持続点滴静注</u> 通常、成人にはクラドリビンとして、1日量 0.09mg/kg を7日間持続点滴静注し、3~5週間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。 <u>2) 2時間点滴静注・5日間連日投与</u> <u>通常、成人にはクラドリビンとして、1日量 0.12mg/kg を1日1回2時間かけて点滴静注する。これを5日間連日行い、少なくとも23日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。</u> (下線は今回追加)
6	効能・効果	ヘアリーセル白血病 再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

※※XXXX年X月改訂(下線部分)(第X版)

※XXXX年X月改訂

貯 法: 2~8℃(凍結を避けること)、遮光保存

使用期限: 3年(包装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

抗悪性腫瘍剤

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品*

ロイスタチン®注8mg (案)

下線: 用法用量追加に伴い変更した箇所

LEUSTATIN® Injection 8mg

クラドリピン注射液

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21400AMY00011000
薬価収載	2002年 4月
販売開始	2002年 6月
国際誕生	1993年 2月
効能追加	2002年12月
用法用量追加	年 月

【警 告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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. 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用が発現又は増悪することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、腎機能・肝機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること【「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照】。
3. 遅延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと【「重要な基本的注意」の項参照】。
4. まれに重篤な神経毒性が報告されている【「重大な副作用」の項参照】。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人【「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照】

【組 成・性 状】

販売名	ロイスタチン注8mg
成分・含量	1バイアル(8mL)中クラドリピン8mg
添加物	塩化ナトリウム 72mg pH調整剤2成分
色調・性状	無色澄明の水溶性注射液
pH	5.5~7.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

【効 能・効 果】

ヘアリーセル白血病

再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患

低悪性度又はる胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

【用 法・用 量】

ヘアリーセル白血病の場合

通常、成人にはクラドリピンとして、1日量0.09mg/kgの7日間持続点滴静注を1コースとする。

再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はる胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫の場合

1) 7日間持続点滴静注

通常、成人にはクラドリピンとして、1日量0.09mg/kgを7日間持続点滴静注し、3~5週間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。

2) 2時間点滴静注・5日間連日投与

通常、成人にはクラドリピンとして、1日量0.12mg/kgを1日1回2時間かけて点滴静注する。これを5日間連日行い、少なくとも23日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. ヘアリーセル白血病

- 1) 1コース目投与で奏効が得られない場合は、2コース目投与は行わないこと(さらにコース数を重ねても効果が見られる可能性はない)。
- 2) 2コース目投与は、1コース目投与で奏効が得られた症例に再発、再燃が認められた場合に限り、少なくとも1か月以上の間隔をおき行うこと。

2. 投与方法

- 1) 再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はる胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に関しては、本剤の1日量、投与時間、投与日数が異なる二通りの用法・用量が設定されており、投与に際しては、過誤が生じないよう注意すること。
- 2) 7日間持続点滴静注する際には、1日量を24時間かけて持続点滴静注し、これを7日間連続して行うこと。
- 3) 本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

3. 1日量の調製方法

1) 7日間持続点滴静注

本剤の換算量(0.09mg/kg又は0.09mL/kg)を生理食塩液500~1000mL入り点滴バッグに加えて調製すること。

2) 2時間点滴静注・5日間連日投与

本剤の換算量(0.12mg/kg又は0.12mL/kg)を生理食塩液100~500mL入り点滴バッグに加えて調製すること。

本剤を希釈する場合、生理食塩液を用い、他の希釈液は使用しないこと(本剤はpH6以下で安定性が低下する)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 腎障害のある患者【副作用が強くあらわれるおそれがある。】
- 2) 肝障害のある患者【肝障害を悪化させるおそれがある。】
- 3) 感染症を合併している患者【骨髄抑制により感染症が増悪することがある(「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) 本剤の投与により骨髄機能が抑制された結果、感染症や出血等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、腎機能・肝機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること【「警告」、「重大な副作用」の項参照】。
- 2) 遅延性のリンパ球減少(特にCD4陽性リンパ球の減少)により、重症の免疫不全が増悪又は発現することがある。頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行い、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニなどによる重症日和見感染が認められた場合には適切な処置を行うこと【「警告」、「重大な副作用」の項参照】。
- 3) 免疫抑制又は骨髄抑制作用を有する他剤を本剤投与前、本剤投与後、又は併用する場合は過剰な免疫抑制に注意すること。
- 4) 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること【「その他の注意」の項参照】。
- 5) 自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性

溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の兆候について綿密な検査を行うこと。

3. 副作用

国内臨床試験

1) 7日間持続点滴静注

国内において、7日間持続点滴静注スケジュールで実施された臨床試験の安全性評価症例81例(うちヘアリーセル白血病症例10例)中76例(93.8%)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%以上を記載、()内はヘアリーセル白血病症例での発現例数は、自他覚症状として感染症*1 [28(7)例34.6%]、悪心[18(3)例22.2%]、発疹(皮膚障害)[14(2)例17.3%]、頭痛[13(3)例16.0%]、体重減少[12(3)例15.6%]*、発熱[12(6)例14.8%]であった。また、臨床検査値については好中球減少[62(8)例76.5%]、白血球減少[60(8)例74.1%]、血小板減少[43(3)例53.1%]、赤血球減少、ヘモグロビン減少[各37(3)例45.7%]、ヘマトクリット値減少[37(4)例45.7%]、ALT(GPT)上昇[14(2)例17.5%]*、IgM減少[10(-)例17.5%]*、好酸球増多[14(2)例17.3%]、蛋白尿[13(1)例17.1%]*、AST(GOT)上昇[13(3)例16.3%]*、総蛋白減少[13(1)例16.0%]、IgG減少[8(-)例14.0%]*、アルブミン低下[9(1)例11.5%]*、アルカリフォスファターゼ上昇[9(3)例11.3%]*、IgA減少[6(-)例10.5%]*が認められた。(承認時)

- *1 感染症：帯状疱疹、単純ヘルペス、敗血症、感染、尿路感染、咽頭炎、上気道感染、細菌尿、腎盂腎炎、アデノウイルス性出血性膀胱炎、細菌性膀胱炎、感染性水疱、サイトメガロウイルス感染、真菌血症、胃腸感染、肺炎、アスペルギルス性肺炎、熱性感染症が認められている。
- *2 安全性評価症例77例
- *3 安全性評価症例80例
- *4 安全性評価症例57例(ヘアリーセル白血病症例では未検討)
- *5 安全性評価症例76例
- *6 安全性評価症例78例

2) 2時間点滴静注・5日間連日投与

国内において、「再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はる脆性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫(以下低悪性度非ホジキンリンパ腫)患者」を対象に2時間点滴静注・5日間連日投与スケジュールで実施された臨床試験の安全性評価症例23例全例(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%以上を記載]は、自他覚症状として感染症*、悪心、注射部位反応[各7例30.4%]、発疹(皮膚障害)[5例21.7%]、頭痛、下痢、便秘、胃炎、疲労[各3例13.0%]であった。また、臨床検査値については好中球減少、白血球減少[各21例91.3%]、リンパ球減少[20例87.0%]、CD4陽性リンパ球減少[19例82.6%]、血小板減少、赤血球減少[各13例56.5%]、ヘモグロビン減少[10例43.5%]、ALT(GPT)上昇[5例21.7%]、AST(GOT)上昇、好酸球増多[各4例17.4%]、IgA減少、総蛋白減少、γ-GTP上昇[各3例13.0%]が認められた。(申請時)

* 感染症：咽頭炎、帯状疱疹、感染性結膜炎、感染、膀胱炎、真菌性皮膚疹が認められている。

海外臨床試験 [ヘアリーセル白血病124症例での有害事象*]

海外においてヘアリーセル白血病を対象に実施された臨床試験では、投与2週間以内に124例中110例(88.7%)に有害事象が認められている。主な有害事象(10%以上を記載)は、自他覚症状として疲労感(61例49.2%)、発疹(38例30.6%)、悪心(36例29.0%)、頭痛(29例23.4%)、食欲不振(28例22.6%)、注射部位障害(19例15.3%)、嘔吐、便秘、呼吸音異常(各17例13.7%)、悪寒、めまい(各16例12.9%)、下痢、咳嗽、胸部音異常、紫斑(各15例12.1%)、発汗(14例11.3%)、無力症(13例10.5%)であった。また、投与4週間以内に著明な好中球減少[500/μL未満](85例68.5%)、ヘモグロビン減少[8.5g/dL未満](51例41.1%)、血小板減少[2×10⁴/μL未満](18例14.5%)、発熱(85例68.5%)、感染症(38例30.6%)が報告されている。

* 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

1) 重大な副作用

- (1) 骨髄抑制：汎血球減少(頻度不明[※])、リンパ球減少(87.0%)、好中球減少(79.8%)、白血球減少(77.9%)、血小板減少(53.8%)、貧血[赤血球減少(48.1%)、ヘマトクリット値減少(45.7%)、ヘモグロビン減少(45.2%)]が発現又は増悪し、遷延性に推移することがある。本剤の骨髄抑制作用は投与開始後最初の1ヵ月間が最も顕著である。特に投与開始後8週間は週1回以上の頻度で血液検査を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (2) 重症日和見感染(頻度不明[※])：敗血症、肺炎等の重症日和見感染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直ちに投与を中止し、抗生剤、抗真菌

剤、抗ウイルス剤の投与など適切な処置を行うこと。

- (3) 消化管出血(1.0%)：消化管出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 重篤な神経毒性(頻度不明[※])：本剤の高用量(持続点滴静注の通常用量の4~9倍)を投与された患者において、重篤な神経毒性(非可逆的不全対麻痺・四肢不全麻痺)が報告されている。神経毒性の発現は用量相関性があると思われるが、通常の用法・用量でもまれに重篤な神経毒性があらわれることがある。神経毒性があらわれた場合には、休業又は投与中止を考慮すること。

神経毒性の内容¹⁾

高用量	0.3~0.5mg/kg/日 ×7~14日	不全対麻痺、 四肢不全麻痺
	0.15~0.2mg/kg/日 ×7日	ギラン・バレー症候群、 ブラウン・セカール症候群
通常用量	0.09mg/kg/日×7日	錯乱、不安・うつ、便秘

Cheson,B.D.et al.J.Clin.Oncol.12:2216-2228,1994より抜粋

- (5) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明[※])：腫瘍容積の大きな患者で腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。投与開始時に白血球数の多い患者には、腫瘍崩壊症候群の発現を抑えるため、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。
- (6) 間質性肺炎(1.0%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかにX線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (7) 重篤な皮膚障害(頻度不明[※])：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)などがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎など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

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合は適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%~ 10%未満	5%未満	頻度不明 [※]
皮膚	発疹		多形滲出性紅斑、そう痒	疼痛、紅斑、痒疹
筋骨格			関節痛、筋肉痛、肩こり	筋脱力、緊張亢進
精神神経系	頭痛		末梢神経障害、めまい	不眠、不安、柄眠、失調、神経障害
眼			飛蚊症	
消化器	悪心	嘔吐、下痢	便秘、腹痛、胃腸炎、口唇炎、口内炎	鼓腸放屁
肝臓	AST(GOT)上昇	ALT(GPT)上昇	γ-GTP上昇、ウロビリノーゲン陽性、アルカリフォスファターゼ上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇
電解質				カリウム上昇、カルシウム上昇、カリウム低下、ナトリウム低下、クロール上昇
循環器				頻脈、不整脈、狭心症、心臓病、血圧上昇、心電図異常(A-Vブロック)、潮紅
呼吸器				呼吸困難、咽頭痛、胸膜炎、胸腺炎、胸部X線像異常、PaO ₂ 低下、PaCO ₂ 低下

	10%以上	5%~ 10%未満	5%未満	頻度不明 ^{注)}
血液	CD4陽性リンパ球減少、好酸球増多、IgA減少、IgG減少、IgM減少		好塩基球増多、リンパ球数異常、血小板増加、ヘマトクリット値増加、好酸球減少、単球増多、IgG増加、発熱性好中球減少症	溶血性貧血、凝固異常
泌尿器	蛋白尿	血尿、尿沈渣異常	頻尿、尿糖、BUN上昇、BUN低下、出血性膀胱炎	クレアチニン上昇
注射部位	注射部位反応			腫脹、血栓
その他	体重減少、発熱、総蛋白減少、感染(症)*	疲労、アルブミン低下	体重増加、手足部疼痛、末梢性浮腫、食欲不振	悪寒、無力症、発汗、体幹痛、浮腫、CRP上昇

* 感染症：帯状疱疹、単純ヘルペス、敗血症、咽頭炎、感染、尿路感染、上気道感染、細菌尿、腎盂腎炎、アデノウイルス性出血性膀胱炎、細菌性膀胱炎、膀胱炎、感染性水疱、サイトメガロウイルス感染、真菌血症、胃腸感染、肺炎、アスペルギルス性肺炎、熱性感染症、感染性結膜炎、真菌性皮膚疹が認められている。

注) 市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるため、高齢者では腎機能が低下していることが考えられ、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形性が報告されている。]

2) 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[安全性が確立していない。]

3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与²⁾

徴候、症状：

持続点滴静注の通常用量の4~9倍の投与量において、投与開始後1~2週目に急性腎毒性及び重篤な骨髄抑制(好中球減少、白血球減少、血小板減少、赤血球減少等)、また、投与開始後5週目以降に非可逆的な神経毒性(不全対麻痺、四肢不全麻痺)の発現が報告されている。神経毒性の発現は用量相関性があると思われるが、通常の用法・用量でもまれに報告されている[「重大な副作用」の項参照]。急性の腎毒性は特に他の腎毒性を示す薬剤、治療との併用で観察されている。

処置：

過量投与によると思われる上記の症状が認められた場合は、本剤の休薬又は投与中止を含め適切な処置を行うこと。特定の解毒剤は知られていない。本剤が血液透析によって除去されるか否かについては不明である。過量投与の場合には、本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な支持療法を行うこと。重篤な骨髄抑制に対しては、輸血、G-CSF等の支持療法が有効であると考えられる。

8. 適用上の注意

1) 投与経路：静脈内のみ投与すること。

2) 投与時：本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。また、調製後は速やかに投与を開始すること。低温では沈殿が生じることがあるが、その場合は、加熱を避け溶液を自然に室温に戻し、激しく振盪して再溶解すること。

9. その他の注意

1) 遺伝毒性試験のうち、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株を用いた染色体異常試験³⁾及びマウスを用いた小核試験⁴⁾において、いずれも陽性の結果が報告されている。

2) アルキル化剤を含む併用化学療法による前治療歴を有する患者に、本剤での治療後、二次発症(急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群)が発生したとの報告がある。

3) 動物実験(カニクイザル)において、7日間投与、21日間休薬の投与スケジュールで1.0mg/kgを1年間皮下投与したとき、精巢毒性が認められている⁵⁾ので、性腺に対する影響を考慮すること。

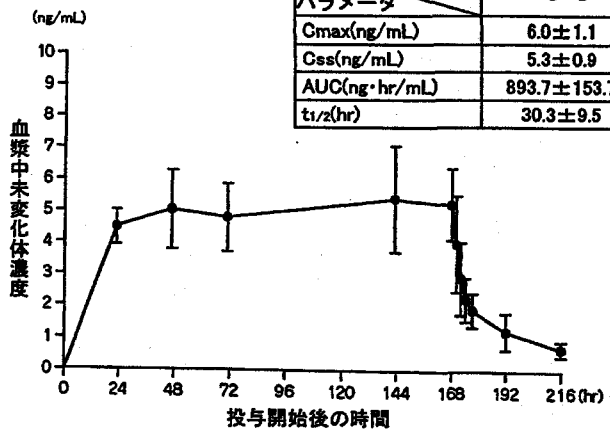
【薬物動態】

1. 薬物動態

1) 7日間持続点滴静注^{6), 7)}

日本人のリンパ系腫瘍患者9例に、クラドリピン0.06又は0.09mg/kg/日の7日間持続点滴静注を行った。0.06mg/kg/日を投与した3例の血漿中未変化体のC_{max}は5.3±0.5ng/mL(平均値±標準偏差)、定常状態における血漿中未変化体濃度(C_{ss})は4.5±0.5ng/mL、AUCは760.3±85.8ng·hr/mL、t_{1/2}は投与終了後22.5±7.4時間であった。また、0.09mg/kg/日を投与した6例のC_{max}は6.0±1.1ng/mL、C_{ss}は5.3±0.9ng/mL、AUCは893.7±153.7ng·hr/mL、t_{1/2}は投与終了後30.3±9.5時間であった。

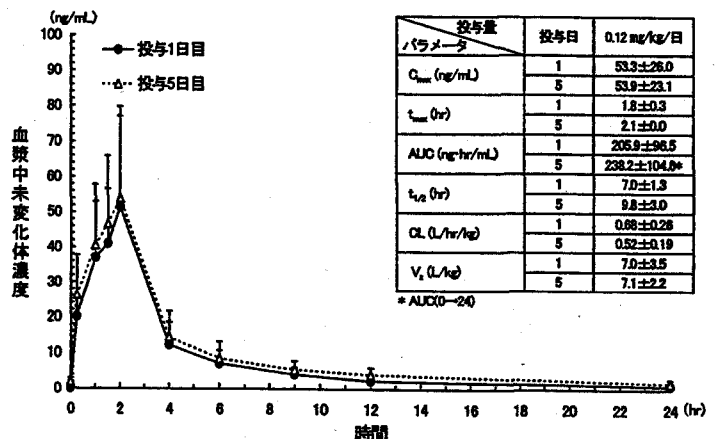
パラメータ	投与量 0.09mg/kg/日
C _{max} (ng/mL)	6.0±1.1
C _{ss} (ng/mL)	5.3±0.9
AUC(ng·hr/mL)	893.7±153.7
t _{1/2} (hr)	30.3±9.5



リンパ系腫瘍患者にクラドリピン0.09mg/kg/日を7日間持続点滴静注した時の血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差、n=6)

2) 2時間点滴静注・5日間連日投与⁸⁾

日本人の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者9例に、クラドリピン0.09又は0.12mg/kg/日の2時間点滴静注・5日間連日投与を行った。未変化体の血漿中動態は各投与量において、投与1日目と投与5日目で大きな違いはみられず、連日投与に伴う蓄積はほとんどみられなかった。



低悪性度非ホジキンリンパ腫患者にクラドリピン0.12mg/kg/日を2時間点滴静注・5日間連日投与した時の血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差、n=6)及び薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差、n=6)

パラメータ	投与日	0.12 mg/kg/日
C _{max} (ng/mL)	1	53.9±26.0
	5	53.9±23.1
t _{max} (hr)	1	1.8±0.3
	5	2.1±0.0
AUC(ng·hr/mL)	1	205.9±96.5
	5	238.2±104.6*
t _{1/2} (hr)	1	7.0±1.3
	5	9.8±3.0
Cl(L/hr/kg)	1	0.88±0.28
	5	0.52±0.19
V _d (L/kg)	1	7.0±3.5
	5	7.1±2.2

* AUC₀₋₂₄

2. 蛋白結合⁹⁾

クラドリピンのヒト血漿蛋白結合率は約20%であった。

3. 代謝排泄

1) 7日間持続点滴静注⁹⁾

日本人のリンパ系腫瘍患者9例に、クラドリピン0.06又は0.09mg/kg/日の7日間持続点滴静注を行った。未変化体及び未変化体+代謝物(2-chloroadenine)の尿中排泄量はいずれも投与期間中ほぼ一定で、総投与量に対する尿中累積排泄率は未変化体で23.0~56.5%、未変化体+代謝物で25.7~57.2%

であり、総投与量の約38%が代謝を受けずに尿中に排泄された。また、各尿中累積排泄率とクレアチニン・クリアランスとの間に有意な相関性は認められないが、クレアチニン・クリアランスが比較的低い患者において、他の患者に比べて、未変化体の尿中累積排泄率は低く、血漿中未変化体の $t_{1/2}$ も長くなる傾向が見られた。

2) 2時間点滴静注・5日間連日投与⁹⁾

日本人の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者9例に、クラドリピン0.09又は0.12mg/kg/日の2時間点滴静注・5日間連日投与を行った。未変化体の尿中排泄率は試験期間中、ほぼ一定であり、各投与量における累積尿中排泄率はそれぞれ投与量の約40%であった。また、累積尿中排泄率とクレアチニン・クリアランスの間には統計学的に有意な正の相関が認められた。

【臨床成績】

1. 有効性

1) ヘアリーセル白血病¹⁰⁾

適格例10例における臨床成績は以下のとおりであった。

完全寛解(CR)	部分寛解(PR)	有効率(完全寛解及び部分寛解)
5例	2例	70.0%(7/10)

2) 再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又は局性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫¹¹⁾

① 0.09mg/kg/日の7日間持続点滴静注

適格例41例における臨床成績は以下のとおりであった。

完全寛解(CR)	部分寛解(PR)	有効率(完全寛解及び部分寛解)
6例	18例	58.5%(24/41)

② 0.12mg/kg/日の2時間点滴静注・5日間連日投与⁹⁾

適格例18例における臨床成績は以下のとおりであった。

完全寛解(CR)	部分寛解(PR)	有効率(完全寛解及び部分寛解)
2例	7例	50.0%(9/18)

2. 骨髄抑制発現及び回復の期間^{9), 10), 11), 12)}

1) 7日間持続点滴静注

本剤の投与開始後に認めた好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を次表①に示す(上段:全例、下段:ヘアリーセル白血病[HCL]例)。これらの副作用で最低値に至るまでの日数は13~17日(中央値)であり、回復までの期間は8~13.5日(中央値)であった。本データは国内で実施された臨床試験で本剤が投与された81例(うちヘアリーセル白血病10例)の1コース目のデータである。また、繰り返し投与が施行された低悪性度非ホジキンリンパ腫患者45例について投与コース毎に解析した結果を次表②に示す。コースを重ねると発現時期、最低値並びに最低値までの期間には差を認めないが、特に血小板減少においては休業期間内に回復した症例が少なく、回復までの期間が延長する可能性がある。

骨髄抑制発現例における最低値到達までの期間及び回復までの期間①
[第1コース/上段:国内臨床試験全例、下段:ヘアリーセル白血病患者]

項目	発現例数 (%)	投与前値* 中央値(範囲)	最低値* 中央値(範囲)	最低値までの期間[日] 中央値(範囲)	最低値からの回復期間[日] 中央値(範囲)
好中球減少	全例 (62.5%)	2,437 (270~5,904)	1,168 (39~1,933)	15.5 (6~43)	8 (3~50)
	HCL (80.0%)	1,655 (270~5,276)	652 (39~1,484)	15 (8~30)	8 (5~50)
血小板減少	全例 (21.0%)	17 (5.4~28.5)	5.3 (2.0~9.4)	13 (3~43)	13.5 (5~19)
	HCL (20.0%)	2 (5.4~8.0)	3.75 (3.7~3.8)	8 (8~8)	11.5 (8~15)
ヘモグロビン減少	全例 (25.9%)	21 (8.1~12.3)	9.5 (5.8~10.9)	17 (7~36)	9 (3~53)
	HCL (20.0%)	2 (8.1~9.0)	6.4 (6.1~6.7)	15 (15~15)	29.5 (6~53)

上段: 国内投与全81例での集計、下段: ヘアリーセル白血病10例での集計

*単位: 好中球減少(μL)、血小板減少($\times 10^4/\mu\text{L}$)、ヘモグロビン減少(g/dL)

**回復は各副作用において、JCOGの副作用判定基準で投与前グレード又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

骨髄抑制発現例における最低値到達までの期間及び回復までの期間②
[第1コース~第3コース/低悪性度非ホジキンリンパ腫患者]

項目	発現例数 (%)	当該コース投与前値* 中央値(範囲)	当該コース最低値* 中央値(範囲)	最低値までの期間[日] 中央値(範囲)	回復例数* (%)	最低値からの回復期間[日] 中央値(範囲)
好中球減少	第1コース (45例)	2,401 (1,176~5,862)	1,196 (334~1,933)	17 (8~43)	18 (62.1%)	5.5 (3~13)
	第2コース (35例)	2,402 (1,328~4,788)	881 (340~1,955)	16.5 (4~39)	18 (57.1%)	5 (3~18)
	第3コース (22例)	1,914 (700~5,598)	975 (447~1,782)	16 (2~43)	8 (50.0%)	10 (3~22)
血小板減少	第1コース (45例)	12 (10.2~16.3)	8 (2~9.4)	28 (3~43)	3 (33.3%)	12 (5~15)
	第2コース (35例)	12 (7.5~18.1)	7 (2.3~9.9)	14.5 (6~42)	4 (33.3%)	5 (4~17)
	第3コース (22例)	8 (7.2~12.8)	7.9 (3.4~9.8)	23 (2~43)	2 (25.0%)	8 (6~10)
ヘモグロビン減少	第1コース (45例)	11 (9.1~12.3)	9.6 (8~10.6)	28 (8~36)	3 (27.3%)	13 (3~13)
	第2コース (35例)	9 (9.7~12.4)	9.6 (7~10.9)	14 (4~39)	7 (77.8%)	15 (3~32)
	第3コース (22例)	11 (10.2~12.6)	10.1 (8.8~10.8)	9 (2~25)	4 (80.0%)	7.5 (3~13)

*単位: 好中球減少(μL)、血小板減少($\times 10^4/\mu\text{L}$)、ヘモグロビン減少(g/dL)

**回復は各副作用において、JCOGの副作用判定基準で各コース投与前グレード又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

***最低値 \geq コース開始前値となった1例は評価から除外

****白血球数が最低値となった検査日における白血球分画未測定のため、最低値が確認できなかった1例を除外

2) 2時間点滴静注・5日間連日投与⁹⁾

本剤の0.12mg/kg/日が投与された低悪性度非ホジキンリンパ腫患者20例について投与コース毎に解析した結果を次表③に示す。

骨髄抑制発現例における最低値到達までの期間及び回復までの期間③
[第1コース~第3コース/低悪性度非ホジキンリンパ腫患者]

項目	発現例数 (%)	当該コース投与前値* 中央値(範囲)	当該コース最低値* 中央値(範囲)	最低値までの期間[日] 中央値(範囲)	回復例数* (%)	最低値からの回復期間[日] 中央値(範囲)
好中球減少	第1コース (20例)	2,300 (1,518~5,253)	966 (340~1,922)	15 (11~31)	12 (70.6%)	12 (5~30)
	第2コース (15例)	2,059 (1,501~3,220)	1,104 (143~1,725)	15 (9~29)	9 (81.8%)	8 (6~22)
	第3コース (11例)	2,160 (1,654~3,791)	1,276 (752~1,984)	17 (8~37)	5 (55.6%)	8 (8~9)
血小板減少	第1コース (20例)	6 (12.2~18.1)	9.7 (2.2~11.1)	24 (15~40)	1 (16.7%)	14 (14~14)
	第2コース (15例)	5 (11.1~15.9)	10.6 (8.7~11.5)	25 (9~29)	2 (50.0%)	8.5 (7~10)
	第3コース (11例)	5 (12.0~19.3)	11.4 (8.9~14.1)	30 (23~38)	2 (40.0%)	9 (6~10)
ヘモグロビン減少	第1コース (20例)	7 (10.1~13.7)	9.9 (8.8~11.3)	23 (3~40)	1 (14.3%)	24 (24~24)
	第2コース (15例)	6 (9.6~15.0)	11.1 (8.8~12.7)	17.5 (3~38)	2 (33.3%)	13 (8~18)
	第3コース (11例)	5 (9.9~14.2)	9.8 (9.8~13.0)	8 (3~7)	2 (40.0%)	11.5 (8~15)

*単位: 好中球減少(μL)、血小板減少($\times 10^4/\mu\text{L}$)、ヘモグロビン減少(g/dL)

**回復は各副作用において、NCI-CTC(ver.2)で各コース投与前グレード又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

***最低値 \geq コース開始前値となった1例は評価から除外

****白血球数が最低値となった検査日における白血球分画未測定のため、最低値が確認できなかった1例を除外

注) 本試験では、次コース開始に先立ち、好中球数 $1500/\mu\text{L}$ 以上及び血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上を満たさない場合、最大2週間まで投与を延期した。骨髄機能の回復が遅延し、休業を2週間延期しても前記の値を満たさない場合は、本剤の投与を中止した。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{13), 14), 15)}

クラドリピンはdeoxycytidine kinaseによってリン酸化を受け、2-chloro-2'-deoxy- β -D-adenosine monophosphate (2-CdAMP)となる。クラドリピンは、adenosine deaminaseによる脱アミノ化に抵抗性であり、またリンパ球及び単球中には5'-nucleotidaseがほとんど存在しないことから、2-CdAMPは細胞内に蓄積し、さらに活性体の deoxynucleoside triphosphate である 2-chloro-2'-

deoxy- β -D-adenosine triphosphate (2-CdATP)にまで変換され細胞毒性を発現する。したがって、deoxycytidine kinase活性が高く5'-nucleotidase活性の低い細胞(リンパ球、単球)に対して、本剤は選択的な殺細胞効果を有すると考えられる。

2. 抗腫瘍効果¹²⁾

クラドリビンは100nM以下の濃度でリンパ球及び単球の幹細胞由来の株化細胞に細胞傷害作用を示した。また、正常新鮮ヒト末梢血より単離したリンパ球及び単球に濃度依存的な細胞傷害作用(単球に対するIC₅₀: 27nM)を示したが、線維芽細胞GM01380 (confluent)には作用はみられなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

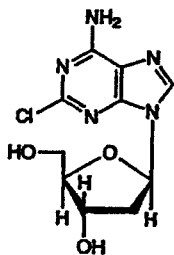
一般名: クラドリビン (JAN)、cladribine (JAN, INN)

化学名: 2-chloro-2'-deoxyadenosine

分子式: C₁₀H₁₂ClN₅O₂

分子量: 285.69

化学構造式:



性状: 白色～微黄白色の粉末

溶解性: プロピレングリコール又はマクロゴール400にやや溶けにくく、水、メタノール、エタノール(95)、2-プロパノール、グリセリン又はアセトンに溶けにくく、1-オクタノールに極めて溶けにくく、ジクロロメタン又はn-ヘプタンにほとんど溶けない。

【承認条件】

再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。

【包装】

ロイスタチン注8mg: 1バイアル(8mL)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Cheson, B. D., et al.:J. Clin. Oncol., 12, 2216, 1994
- 2) 社内資料
- 3) Oldham, J. W., et al.: 社内資料
- 4) Oldham, J. W., et al.: 社内資料
- 5) Coogan, T. P., et al.: 社内資料
- 6) 飛内賢正: 社内資料
- 7) Tobinai, K., et al.:Jpn. J. Clin. Oncol., 27, 146, 1997
- 8) 石田亮: 社内資料
- 9) Smith, I. L., et al.: 社内資料
- 10) 木谷照夫: 社内資料
- 11) Ogura, M., et al.:Int. J. Hematol., 80, 267, 2004
- 12) 飛内賢正: 社内資料
- 13) Carson, D. A., et al.:Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 6865, 1980
- 14) Carrera, C. J., et al.:J. Clin. Invest., 86, 1480, 1990
- 15) Carson, D. A., et al.:Blood, 62, 737, 1983

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)



製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

東京都千代田区西神田3-5-2

平成21年2月26日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	タリビッド錠100mg	第一三共(株)	オフロキサシン*	<適応菌種> 本剤に感性のらい菌 <適応症> ハンセン病	10年	平成8年8月9日
2	リマクタンカプセル	サンド(株)	リファンピシン*	<適応菌種> 本剤に感性のらい菌 <適応症> ハンセン病	10年	平成8年8月9日
	リファンピシンカプセル 150mg「サンド」					
	リファジンカプセル	第一三共(株)				
	アプテシンカプセル 150mg	科研製薬(株)				
	リファンピシンカプセル 150mg「NP」	ニプロファーマ(株)				
3	ランプレンカプセル50mg	サンド(株)	クロファジミン	<適応菌種> 本剤に感性のらい菌 <適応症> ハンセン病	10年	平成8年11月12日

※下記承認条件については今後も付帯したままとし、その他の承認条件については解除することとする。

「WHOが現在実施中のリファンピシン、オフロキサシンを含めた多剤併用療法の大規模二重盲検比較臨床試験が終了し、結果が公表された時点で、この成績やその他国内外で集積された科学的データに基づき、効能・効果、用法・用量を見直すこと。」

平成21年2月26日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
3	レスクリプ ター錠200mg	ファイザー株 式会社	デラビルジンメ シル酸塩	HIV-1感染症	通常、成人にはデラビルジン メシル酸塩として1回400mgを 1日3回経口投与する。なお、 投与に際しては必ず他の抗 HIV薬と併用すること。	国内における薬物動態試験 については、試験終了次第、 可及的速やかに試験成績、 及び解析結果を提出すること	平成12年2月25日

平成21年2月
審査管理課

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」について

1. 概要

バイオ後続品とは、国内で既に承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（以下「先行バイオ医薬品」という。）と同等／同質の医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品である。

なお、本指針では、「同等性／同質性」とは、先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であることを意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する。

本指針は、バイオ後続品の開発を行う際に配慮すべき要件を示すとともに、承認申請に必要なデータについて明らかにしたものである。

【本指針に示されている項目】

- 適用範囲（対象）
- バイオ後続品開発における一般原則
- バイオ後続品の製法・品質特性解析
- 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験
- 規格及び試験方法
- 非臨床試験（毒性試験、薬理試験、）
- 臨床試験（PK試験、PD試験、PK／PD試験等）
- 製造販売後調査

2. 今後の対応等

(1) 本指針については、医薬品第一部会及び同第二部会に報告後、通知等を発出する。

なお、今後、最新の知見等を踏まえ、必要に応じ改訂を実施することとしている。

(2) 薬事・食品衛生審議会との関係においては、バイオ後続品は部会報告とする。

報告事項議題5

<フルコナゾール製剤に係る効能・効果及び用法・用量の変更>

(内用薬)

現行	変更後
<p>【効能・効果】 カンジダ属、クリプトコッカス属及びアスペルギルス属による下記感染症</p> <p>真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎</p>	<p>【効能・効果】 カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症</p> <p>真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎</p>
<p>【用法・用量】 カンジダ症 通常、成人にはフルコナゾールとして50～100mgを1日1回経口投与する。</p> <p>クリプトコッカス症、アスペルギルス症 通常、成人にはフルコナゾールとして50～200mgを1日1回経口投与する。</p> <p>なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として400mgまで増量できる。</p>	<p>【用法・用量】 カンジダ症 通常、成人にはフルコナゾールとして50～100mgを1日1回経口投与する。</p> <p>クリプトコッカス症 通常、成人にはフルコナゾールとして50～200mgを1日1回経口投与する。</p> <p>なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として400mgまで増量できる。</p>

(注射薬)

現行	変更後
<p>【効能・効果】 カンジダ属、クリプトコッカス属及びアスペルギルス属による下記感染症</p> <p>真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎</p>	<p>【効能・効果】 カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症</p> <p>真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎</p>
<p>【用法・用量】 カンジダ症 通常、成人にはフルコナゾールとして50～100mgを1日1回静脈内に投与する。</p> <p>クリプトコッカス症、アスペルギルス症 通常、成人にはフルコナゾールとして50～200mgを1日1回静脈内に投与する。</p> <p>なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として400mgまで増量できる。</p>	<p>【用法・用量】 カンジダ症 通常、成人にはフルコナゾールとして50～100mgを1日1回静脈内に投与する。</p> <p>クリプトコッカス症 通常、成人にはフルコナゾールとして50～200mgを1日1回静脈内に投与する。</p> <p>なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として400mgまで増量できる。</p>