表 1.7-2 同種同効品一覧表-2

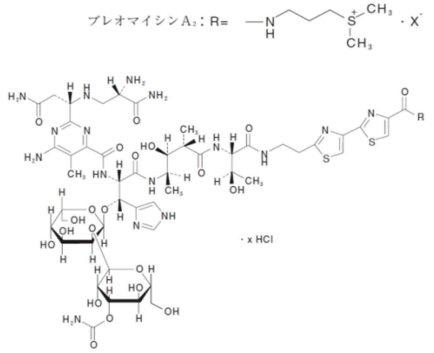
一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩	ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型） Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）
販売名	ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg	ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/ ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE
会社名	日本化薬株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	1968 年 12 月 16 日（ブレオとして） 2006 年 2 月 3 日（ブレオ注射用 5 mg／15 mg として）	1975 年 1 月 20 日（ピシバニール） 2006 年 8 月 17 日（ピシバニール注射用）
再評価年月日 再審査年月日	1989 年 12 月 20 日 —	1989 年 12 月 20 日 2008 年 10 月 3 日
規制区分	劇薬，処方せん医薬品	生物由来製品，劇薬，処方せん医薬品
化学構造式		該当しない
剤型・含量	用時溶解して使用する注射剤（凍結乾燥品） ブレオ注射用 5 mg，15 mg は，1 バイアル中ブレオマイシン塩酸塩を 5 mg（力価），15 mg（力価）含有	注射剤 1 バイアル中 0.2KE：凍結乾燥粉末 0.56 mg，乾燥菌体として 0.02 mg 0.5KE：凍結乾燥粉末 1.4 mg，乾燥菌体として 0.05 mg 1KE：凍結乾燥粉末 2.8 mg，乾燥菌体として 0.1 mg 5KE：凍結乾燥粉末 14 mg，乾燥菌体として 0.5 mg
効能・効果	皮膚癌，頭頸部癌（上顎癌，舌癌，口唇癌，咽頭癌，喉頭癌，口腔癌等），肺癌（特に原発性及び転移性扁平上皮癌），食道癌，悪性リンパ腫，子宮頸癌，神経膠腫，甲状腺癌，胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍）	・胃癌（手術例）患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長 ・消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少 ・他剤無効の，頭頸部癌（上顎癌，喉頭癌，咽頭癌，舌癌）及び甲状腺癌 ・リンパ管腫

表 1.7-2 同種同効品一覧表-2（続き）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩	ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型） Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）
販売名	ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg	ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/ ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE
用法・用量	1. 静脈内注射 通常成人には，ブレオマイシン塩酸塩として 15 mg～30 mg（力価）を生理食塩液又は，ブドウ糖液等の適当な静脈用注射液約 5～20 mL に溶解し，緩徐に静注する。発熱の著しい場合は 1 回量を 5 mg（力価）又はそれ以下とする。 2. 筋肉内注射，皮下注射 通常成人には，ブレオマイシン塩酸塩として 15 mg～30 mg（力価）を生理食塩液等の適当な溶解液約 5 mL に溶解し，筋注又は皮下注する。 患部の周辺に皮下注射する場合はブレオマイシン塩酸塩として 1 mg（力価）/1 mL 以下の濃度とする。 3. 動脈注射 通常成人には，ブレオマイシン塩酸塩として 5 mg～15 mg（力価）を生理食塩液又はブドウ糖液等の適当な注射液に溶解し，シングルショット又は連続的に注射する。 4. 注射の頻度 1 週 2 回を原則とし，症状に応じて 1 日 1 回（連日） ないし 1 週間 1 回に適宜増減する。 5. 総投与量 ブレオマイシン塩酸塩の総投与量は腫瘍の消失を目標とし，300 mg（力価）以下とする。 ただし，胚細胞腫瘍に対し，確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法にあっては 360 mg（力価）以下とする。 6. 小児への投与 小児の胚細胞腫瘍，悪性リンパ腫に対しては，下記の用法・用量で投与する。ブレオマイシン塩酸塩として，1 回 10 mg～20 mg（力価）/m^2（体表面積）を 1～4 週間ごとに静脈内投与する。ただし，1 回量として成人の最大用量（30 mg）を超えないこと。	・胃癌（手術例） 患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長の場合 化学療法に併用し，各投与量（KE） を添付の生理食塩液で適宜懸濁溶解して，筋肉内，皮下又は皮内投与する。通常，初回0.2～0.5 KEより開始し，患者の状態を観察しつつ，連日又は隔日1回の投与で2～3週間かけて2～5 KE まで漸増する。維持量は1回2～5 KE，週1～2回とする。 ・消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少の場合 通常，1回5～10 KE を添付の生理食塩液で適宜懸濁溶解して，週に1～2回漿膜腔内投与する。 ・他剤無効の，頭頸部癌（上顎癌，喉頭癌，咽頭癌，舌癌） 及び甲状腺癌の場合 通常，1回5～10 KE を添付の生理食塩液で適宜懸濁溶解して，毎日又は数日に1回，腫瘍内又は腫瘍辺縁部に注入する。ただし，同日内に同一患者に対し，2経路による投与は行わない。 ・リンパ管腫の場合 本剤の投与に際しては，生理食塩液で適宜懸濁溶解して，0.05～0.1 KE/mL 濃度の懸濁溶解液を調製する。通常，吸引リンパ管腫液量と同量の懸濁溶解液を局所に注入する。1回総投与量2 KE を上限として，年齢，症状により適宜増減する。

表 1.7-2 同種同効品一覧表-2（続き）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩	ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型） Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）
販売名	ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg	ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/ ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE
用法・用量 （続き）	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ （1）胚細胞腫瘍に対し，確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法における本剤の投与頻度は，原則として週 1 回とすること。 （2）本剤は副作用発現の個人差が著しく，比較的少量の投与でも副作用があらわれることがあるので，使用上の注意に十分留意すること。なお，投与にあたっては，患者の状態・症状に応じて低用量から開始すること。 （3）総投与量は 300 mg（力価）を超えないようにすること。なお，経路を重複して投与した場合，結果的に投与量が増加することに留意すること。［再評価時の結果では，間質性肺炎又は肺線維症等の肺症状は，総投与量 150 mg（力価）以下 6.5%，総投与量 151～300 mg（力価）10.2%，総投与量 301 mg（力価） 以上 18.8%と総投与量の増加に伴い発現率の増加が認められた。］ （4）胚細胞腫瘍に対し，確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を適用することにより，やむを得ず 300 mg（力価） を超える場合には，間質性肺炎又は肺線維症等の肺症状の発現率が高まる可能性があるので注意すること。 （5） 胚細胞腫瘍に対し，確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法（BEP 療法［ブレオマイシン塩酸塩，エトポシド，シスプラチン併用療法］）においては，併用薬剤の添付文書も参照すること。 （6）ペプロマイシンを投与された患者に対するブレオマイシンの投与量は，原則として投与されたペプロマイシン量とブレオマイシン量の和でもって総投与量とすること。	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 患者によって本剤に対する発熱などの感受性が異なるため，「消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少の場合」，「他剤無効の，頭頸部癌（上顎癌，喉頭癌，咽頭癌，舌癌） 及び甲状腺癌の場合」についても少量投与から始め，患者の状態を観察しつつ漸増することが望ましい。

表 1.7-2 同種同効品一覧表-2（続き）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩	ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型） Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）
販売名	ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg	ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/ ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE
警告	(1) 本剤の投与により間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を呈することがあり，ときに致命的な経過をたどることがあるので，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し，投与中及び投与終了後の一定期間（およそ 2 ヵ月位）は患者を医師の監督下におくこと。特に 60 歳以上の高齢者及び肺に基礎疾患を有する患者への投与に際しては，使用上の注意に十分留意すること。労作性呼吸困難，発熱，咳，捻髪音（ラ音），胸部レントゲン異常陰影，A-aDo_2・Pao_2・DLco の異常などの初期症状があらわ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。 (2) 本剤を含む抗癌剤併用療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，癌化学療法に十分な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実施すること。また，各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。	—
禁忌	(1) 重篤な肺機能障害，胸部レントゲン写真上びまん性の線維化病変及び著明な病変を呈する患者［肺機能障害，線維化病変等が増悪することがある。］ (2) 本剤の成分及び類似化合物（ペプロマイシン）に対する過敏症の既往歴のある患者 (3) 重篤な腎機能障害のある患者 ［排泄機能が低下し，間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。］ (4) 重篤な心疾患のある患者 ［循環機能が低下し，間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。］ (5) 胸部及びその周辺部への放射線照射を受けている患者［「3.相互作用」の項参照］	【禁忌】 1. 本剤によるショックの既往歴のある患者 2. ベンジルペニシリンによるショックの既往歴のある患者 ［本剤はベンジルペニシリンを含有している。］ 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること） 】 本剤又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 ［本剤はベンジルペニシリンを含有している。］

表 1.7-2 同種同効品一覧表-2（続き）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩	ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型） Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）
販売名	ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg	ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/ ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE
使用上の注意	1．慎重投与（次の患者には十分に観察を行いながら，投与量を減量するかあるいは投与間隔を延長するなど慎重に投与すること） （1）肺障害の既往歴又は合併症がある患者 ［間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。］ （2）60 歳以上の高齢者 ［間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。］ （3）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。］ （4）心疾患のある患者 ［副作用が強くあらわれるおそれがある。］ （5）胸部に放射線照射を受けた患者 ［間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。］ （6）肝障害のある患者 ［副作用が強くあらわれるおそれがある。］ （7）水痘患者 ［致命的な全身障害を起こすおそれがある。］	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）心疾患・腎疾患のある患者［動物による毒性実験において，大量長期投与した場合に溶連菌感染症類似の所見（心障害，腎障害，アミロイドーシス等）　がみられている。］ （2）セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 （3）本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

表 1.7-2 同種同効品一覧表-2（続き）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩	ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型） Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）
販売名	ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg	ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/ ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE
使用上の注意 （続き）	2．重要な基本的注意 （1）間質性肺炎又は肺線維症 患者の状態の十分な観察を行い（下記 2）参照），捻髪音（ラ音）が初期指標となることがあるので，その発生に十分注意すること。異常が認められた場合には，直ちに投与を中止し，特発性肺線維症の治療及び処置に準じ，副腎皮質ホルモンの投与と二次感染防止のために適当な抗生物質の投与を行うこと。 1）間質性肺炎又は肺線維症の発現は，肺に基礎疾患を有する患者や 60 歳以上の高齢者の場合には，総投与量 150 mg（力価）以下でも発現頻度が高いので十分な注意を要する。 2）本剤の投与にあたっては，発熱，咳，労作性呼吸困難等の臨床症状の観察を十分に行い，胸部レントゲン検査異常及び捻髪音（ラ音）の有無を検討し，可能な施設においては肺胞気動脈血酸素分圧較差（$AaDo_2$），動脈血酸素分圧（Pao_2），一酸化炭素拡散能（DLco）などの検査を行い，投与中及び投与後およそ 2 ヵ月位までについてもこれらの検査を定期的に行うこと。 3）A-aDo_2，Pao_2 などの検査は可能な限り 1 週に 1 度測定し，A-aDo_2，Pao_2 がそれぞれ 2 週連続して拡大又は低下したときには投与を中止する。具体的には A-aDo_2，Pao_2 が投与前値より 10 Torr 以上悪化したときは，他の臨床症状とあわせて十分な観察を行い，副作用の疑いのある場合には，直ちに投与を中止し，ステロイド等の投与を開始すること。また，DLco については投与前値の 15%以上の低下をみたときは同様の処置を行うこと。なお，投与前に肺機能検査値に低下のみられる患者にやむを得ず投与を必要とする場合には，慎重に経過を観察するとともに，検査値の低下がみられたときは直ちに本剤の投与を中止すること。 （2）使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。	2．重要な基本的注意 （1）本剤によるショック，アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること。 1）事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，本剤はベンジルペニシリンを含有しているので抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 2）投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 3）投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。特に，投与開始直後は注意深く観察すること。 4）休薬期間を置いた後，投与を再開する場合には少量から慎重に投与すること。 （2）本剤は培地に増殖不能の生菌で，全菌体を生体に連続して投与する薬剤であるので，副作用等に十分注意すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表-2（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ブレオマイシン塩酸塩</td><td>ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型）
Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg</td><td>ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/
ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>（3）ペプロマイシン及び他のブレオマイシン製剤の投与を受けた患者に本剤を投与した場合，毒性が相加することが考えられるので，慎重に投与すること。

（4）感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

（5）小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。

3．相互作用
（1）併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>胸部及びその周辺部への放射線照射</td><td>臨床症状：
間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。
措置方法：
「2.重要な基本的注意」の項参照</td><td>ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。</td></tr></table>
（2）併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗悪性腫瘍剤
放射線照射</td><td>臨床症状：
間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状等を起こすことがある。
措置方法：
「2.重要な基本的注意」の項参照</td><td>ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。</td></tr><tr><td>頭頸部放射線照射</td><td>口内炎，口角炎が増悪することがある。また，咽喉頭粘膜に炎症を起こし，嗄声があらわれることがある。</td><td>ともに粘膜の炎症を誘発する作用を有する。</td></tr></table></td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表-2（続き）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩	ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型） Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）
販売名	ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg	ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/ ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE
使用上の注意 （続き）	4. 副作用 〈概 要〉 総症例 1,613 例（承認時 374 例，市販後調査 1,239 例） における主な副作用は間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状 10.2%，皮膚の硬化・色素沈着 40.6%，発熱・悪寒 39.8%，脱毛 29.5%，食欲不振・体重減少 28.7%，全身倦怠感 16.0%，悪心・嘔吐 14.6%，口内炎 13.3%，爪の変化 11.2%などであった。 （1）重大な副作用 1）間質性肺炎・肺線維症（10%）：重篤な間質性肺炎・肺線維症を起こすことがあるので観察を十分に行い，肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDo_2），動脈血酸素分圧（Pao_2），一酸化炭素拡散能（DLco），又は胸部レントゲン写真などの検査で異常が認められた場合（重要な基本的注意:（1）-3） 参照），あるいは咳嗽，労作性呼吸困難，捻髪音（ラ音）等の肺症状があらわれた場合は，直ちに投与を中止し，副腎皮質ホルモンの投与と適切な抗生物質等による治療を行うこと。 2）ショック（0.1%未満）：ショックを起こすことがあるので，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。（悪性リンパ腫の患者に対する 1～2 回目の投与時に発現することが多いので，初回及び 2 回目の投与量を 5 mg（力価）以下の量で開始し，急性反応が起こらないことを確かめた後に通常の用量に増量すること。） 3）出血（2%）：癌病巣が急速な壊死を起こし，そのために出血することがあるので注意すること。	3. 副作用 悪性腫瘍：総症例26,027例中8,312例（31.9%）13,092件に副作用が認められた。主な副作用は，発熱6,019件（23.1%），注射部位疼痛2,893件（11.1%），注射部位発赤（硬結・腫脹を含む）1,198件（4.6%），全身倦怠感848件（3.3%），食欲不振789件（3.0%）等であった。（副作用頻度報告終了時：1982.3） リンパ管腫：総症例352例中333例（94.6%）1,049件に副作用が認められた。主な副作用は，発熱303件（86.1%），注射部位腫脹279件（79.3%），注射部位発赤210件（59.7%），CRP上昇80件（22.7%），白血球増加64件（18.2%），注射部位疼痛18件（5.1%） 等であった。（再審査終了時：2008.10） （1）重大な副作用 1） ショック，アナフィラキシー様症状：ショック，アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し適切な処置を行うこと。 2） 間質性肺炎：間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので，観察を十分に行い，発熱，咳嗽，呼吸困難及び胸部X 線検査異常等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。 3） 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，BUN，クレアチニンの上昇，尿量の減少等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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表-2（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ブレオマイシン塩酸塩</td><td>ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型）
Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg</td><td>ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/
ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>（2）その他の副作用
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>10%以上又は頻度不明</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td colspan="2">過敏症[注1)]</td><td></td><td>発疹，蕁麻疹，発熱を伴う紅皮症</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">皮膚</td><td>脱毛，皮膚肥厚，色素沈着，爪の変形・変色，皮膚の強皮症様変化，scratch dermatitis</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">消化器</td><td>食欲不振，悪心・嘔吐，口内炎</td><td>口角炎</td><td>下痢</td></tr>
<tr><td colspan="2">肝臓</td><td></td><td></td><td>肝障害</td></tr>
<tr><td colspan="2">泌尿器</td><td></td><td></td><td>乏尿，排尿痛，頻尿，残尿感</td></tr>
<tr><td colspan="2">血液</td><td>貧血，血小板減少</td><td></td><td>白血球減少</td></tr>
<tr><td colspan="2">精神・神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td>めまい</td></tr>
<tr><td rowspan="2">投与部位</td><td>静注</td><td></td><td></td><td>静脈壁の肥厚・狭窄[注2)]</td></tr>
<tr><td>筋注
局注</td><td></td><td></td><td>硬結</td></tr>
<tr><td colspan="2">その他</td><td>発熱[注3)]，倦怠感</td><td></td><td>腫瘍部位の疼痛</td></tr>
</table>
注 1）　このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注 2）　このような場合は投与部位を変更するか，筋肉内注射すること。
注 3）　発熱は投与後 4～5 時間あるいはさらに遅れて発現することがある。発熱と 1 回投与量との間には用量反応性があるので，発熱が強い場合は投与量を減量し，投与間隔を短縮するか，本剤投与前後に抗ヒスタミン剤，解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。</td><td>（2）その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には，減量・休薬など適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>過敏症[注4)]</td><td>紫斑</td><td></td><td>そう痒感，発疹</td></tr>
<tr><td>局所反応</td><td></td><td>腫脹[注6)]，発赤[注7)]，疼痛</td><td>硬結，熱感</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>白血球増加[注8)]</td><td>血小板増加，貧血</td></tr>
<tr><td>肝臓[注5)]</td><td></td><td></td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al–P上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>食欲不振，悪心・嘔吐，下痢</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>BUN上昇，クレアチニン上昇，尿量減少</td><td></td><td>蛋白尿</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発熱[注9)]，CRP上昇[注10)]</td><td>全身倦怠，頭痛，CK（CPK）上昇，関節痛</td></tr>
</table>
注4）　副作用があらわれた場合には投与を中止すること。
注5）　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。
注6）　79.3%（リンパ管腫）
注7）　59.7%（リンパ管腫）
注8）　18.2%（リンパ管腫）
注9）　23.1%（悪性腫瘍），86.1%（リンパ管腫）
注10）　22.7%（リンパ管腫）</td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表-2（続き）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩	ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型） Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）
販売名	ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg	ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/ ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE
使用上の注意（続き）	5. 高齢者への投与 60 歳以上の高齢者では，間質性肺炎又は肺線維症が発現しやすいので慎重に投与すること。［間質性肺炎又は肺線維症等の重篤な肺症状の発現率は，50 歳未満 5.9%，50 歳代 8.1%，60 歳代 10.9%，70 歳以上 15.5%と年齢が高くなるに従い高かった。］ 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しないことが望ましい。［動物実験（マウス，ラット） で催奇形作用が報告されている。］ （2）授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］ 7. 小児等への投与 小児に投与する場合には，副作用の発現に注意し，慎重に投与すること。	4. 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用量に注意すること。 5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

表 1.7-2 同種同効品一覧表-2（続き）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩	ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型） Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）
販売名	ブレオ注射用 5 mg/ブレオ注射用 15 mg	ピシバニール注射用 0.2KE/ピシバニール注射用 0.5KE/ ピシバニール注射用 1KE/ピシバニール注射用 5KE
使用上の注意（続き）	8．適用上の注意 （1）静脈内投与時：血管内投与により血管痛を起こすことがあるので，注射濃度，注射速度に十分注意すること。静脈内に投与する場合には，できるだけ緩徐に投与すること。 （2）筋肉内投与時：筋肉内に投与する場合には，組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。 1）筋肉内投与により，投与部位の硬結をきたすことがある。なお，特に同一部位への反復注射は行わないこと。また，新生児，低出生体重児，乳児，小児には特に注意すること。 2）神経走行部位を避けるよう注意すること。 3）注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり，血液の逆流をみた場合は，直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること。 9．その他の注意 （1）外国で本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により，心筋梗塞，脳梗塞等が発現したとの報告がある。 （2）動物実験（ラット） の皮下投与において，線維肉腫・腎癌が認められたとの報告がある。	6．適用上の注意 （1）調製時 懸濁用溶解液は，ワンポイントカットアンプルであるが，アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してから，カットすることが望ましい。 （2）投与時 1）筋肉内又は皮下投与により注射部位に疼痛，発赤，硬結をみることがある。繰り返し注射する場合には，同一部位の反復注射は避けること。 2）リンパ管腫への投与にあたっては下記の点に注意すること。 1．腫脹等の局所反応，発熱，白血球増加等の発現が高頻度のため，投与後は患者状態を十分観察すること。 2．投与後の腫脹により，投与部位（特に頸部） によっては気管圧迫，喘鳴の可能性があるため，投与量は必要最小限度にとどめ経過観察を十分行うこと。 （3）筋肉内注射時 筋肉内注射にあたっては，組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。 1）神経走行部位を避けるよう注意すること。 2）注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり，血液の逆流をみた場合は，直ちに針を抜き，部位を変えて注射すること。 3）乳幼小児に適用する場合は必要最小限度にとどめること。 7．その他の注意 本剤の局所又は漿膜腔内への大量投与により遅発性ショック（1～数時間後）があらわれたとの報告がある。
引用添付文書作成年月	2014 年 8 月改訂 37	2009 年 6 月改訂　第 11 版
備考		

年　月作成

処方箋医薬品㊟

日本標準商品分類番号

最新の添付文書を参照すること。

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

レンビマカプセル 4 mg（案）
レンビマカプセル 10 mg（案）

〔貯　　法〕室温保存
〔使用期限〕
〔注　　意〕
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　　告】
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の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本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
1．本剤の成分に対し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】

1. 組成

カプセル 4 mg：本剤は、1 カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 4.90 mg（レンバチニブとして 4 mg）を含有する上半分は黄赤色不透明、下半分は黄赤色不透明な硬カプセル剤である。
添加物として黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースを含有する。

カプセル 10 mg：本剤は、1 カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 12.25 mg（レンバチニブとして 10 mg）を含有する上半分は黄赤色不透明、下半分は黄色不透明な硬カプセル剤である。
添加物として黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外　形	性　状
レンビマカプセル 4mg	硬カプセル		カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：黄赤色不透明 内容物 白色の顆粒
	∈ LENV 4 mg	全長(mm)・質量(mg)・号数 14.3　137　4	
レンビマカプセル 10mg	硬カプセル		カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：黄色不透明 内容物 白色の顆粒
	∈ LENV 10 mg	全長(mm)・質量(mg)・号数 14.3　137　4	

【効能・効果】

根治切除不能な甲状腺癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1．放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2．臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。〔「臨床成績」の項参照〕

【用法・用量】

通常、成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 24 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1．副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1 日 1 回 20 mg、14 mg、10 mg、8 mg 又は 4 mg に減量すること。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
高血圧	収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上のとき	収縮期血圧 150 mmHg 以下及び拡張期血圧 95 mmHg 以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、投与量を 1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
その他の副作用	忍容性がない Grade 2 又は Grade 3 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した	本剤の投与を中止する。

	場合 （生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする）	

Grade は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 に準じる。

2．本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

3．重度の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

⑵重度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕

⑶脳転移のある患者〔転移部位からの出血があらわれるおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕

⑷血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕

⑸外科的処置後、創傷が治癒していない患者〔創傷治癒遅延があらわれることがある。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

⑴血圧の上昇が認めら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血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

⑵蛋白尿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尿蛋白を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

⑶骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症、出血傾向等の発現に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

⑷AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

⑸心機能不全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心エコー等の心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

⑹創傷治癒を遅らせる可能性があるので、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

⑺疲労、無力症、めまい、筋痙縮等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。〔「その他の副作用」の項参照〕

⑻本剤を投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

⑼本剤を投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。〔「その他の副作用」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は P 糖蛋白（P-gp）及び CYP3A の基質となる。
〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp 阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール リファンピシン アミオダロン クラリスロマイシン シクロスポリン キニジン ベラパミル等	P-gp 阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤が消化管の P-gp 活性を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A/P-gp 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	CYP3A 及び P-gp 誘導剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp 等を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

4. 副 作 用

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（無作為化期）において本剤が投与された 261 例（日本人 30 例を含む）において、副作用が 254 例（97.3%）に認められた。
主な副作用は、高血圧 177 例（67.8%）、下痢 159 例（60.9%）、食欲減退 135 例（51.7%）、体重減少 123 例（47.1%）、悪心 107 例（41.0%）、疲労 104 例（39.8%）、口内炎 96 例（36.8%）、蛋白尿 85 例（32.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 83 例（31.8%）等であった。（承認時）

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（無作為化期）の集計に基づき記載した。なお、この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

⑴重大な副作用

1）**高血圧** 高血圧（67.8%）、血圧上昇（3.8%）、高血圧クリーゼ（頻度不明）等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適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない高血圧が認められた場合には減量・休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**出血** 鼻出血（8.8%）、血尿（5.0%）、喀血（2.3%）、歯肉出血（1.9%）、肺出血（1.5%）、直腸出血（1.5%）、頭蓋内腫瘍出血（0.4%）、動脈出血（頻度不明）、くも膜下出血（頻度不明）、脳出血（頻度不明）、胃腸出血（頻度不明）等の出血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、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。重篤な出血があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3）**動脈血栓塞栓症** 一過性脳虚血発作（0.8%）、急性心筋梗塞（0.4%）、脳血管発作（0.4%）、脾臓梗塞（0.8%）、脳虚血（0.4%）、出血性卒中（0.4%）、虚血性脳卒中（0.4%）等の動脈血栓塞栓症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、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

4）**静脈血栓塞栓症** 肺塞栓症（2.7%）、深部静脈血栓症（0.4%）、骨盤静脈血栓症（0.4%）、網膜静脈血栓症（0.4%）等の静脈血栓塞栓症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、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

5）**肝障害** アルブミン低下（7.3%）、ALT 増加（6.5%）、AST 増加（5.4%）、血中アルカリホスファターゼ上昇（4.2%）、肝機能異常（0.8%）、血中ビリルビン増加（1.5%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.5%）、胆汁うっ滞性肝損傷（0.4%）、肝不全（頻度不明）等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、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

6）**腎障害** 蛋白尿（32.6%）、尿中蛋白陽性（0.4%）、急性腎不全（0.8%）、腎不全（0.8%）、慢性腎不全（0.4%）、急性腎前性腎不全（0.4%）、腎機能障害（1.5%）、血中クレアチニン上昇（4.2%）、血中尿素増加（2.3%）、腎尿細管壊死（0.4%）、腎虚血（0.4%）、ネフローゼ症候群（0.4%）、腎クレアチニン・クリアランス減少（頻度不明）、糸球体濾過率減少（頻度不明）、尿量減少（頻度不明）等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、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

7）**消化管穿孔、瘻孔形成** 胆嚢穿孔（0.4%）、腸管穿孔（頻度不明）、痔瘻（0.4%）、腸膀胱瘻（0.4%）、腸管膿瘍（0.4%）、直腸膿瘍（0.4%）、会陰膿瘍（0.4%）等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、中止等の適切な処置を行うこと。

8）**可逆性後白質脳症症候群** 可逆性後白質脳症症候群（0.4%）があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

9）**心障害** 駆出率減少（5.0%）、心不全（0.8%）、うっ血性心筋症（0.4%）、左室肥大（0.4%）、心室壁運動低下（0.4%）、心電図 QT 延長（8.0%）、頻脈（2.7%）、徐脈（1.5%）、心房細動・粗動（0.8%）等があらわれることがある。十二誘導心電図検査の実施等，観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

10）**手足症候群** 手掌・足底発赤知覚不全症候群（31.8%）、手掌紅斑（1.1%）、紅斑性皮疹（0.4%）、皮膚反応（0.4%）等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、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

11）**感染症** 気道感染（4.2%）、肺炎（2.7%）、尿路感染（2.7%）、敗血症（1.1%）等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、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

12）**骨髄抑制** 血小板減少（13.8%）、白血球減少（7.3%）、リンパ球減少（6.9%）、貧血（6.1%）、好中球減少（3.8%）等があらわれることがある。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には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

13）**低カルシウム血症** 低カルシウム血症（7.3%）があらわれることがあり、副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて、減量、休薬又は中止を考慮すること。

14）**創傷治癒遅延** 治癒不良（0.8%）、創離開（0.4%）があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。

⑵その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満
消化器	下痢、悪心、口内炎	口腔内乾燥、口腔咽頭痛、腹痛、嘔吐、便秘	消化不良、嚥下障害、舌痛
全身症状	疲労	浮腫、無力症	創傷
精神神経系		めまい、味覚異常、発声障害、頭痛	睡眠障害
代謝	食欲減退		血中カリウムの低下、血中コレステロールの上昇、脱水
筋骨格系		筋肉痛、関節痛	四肢痛、筋痙縮、背部痛
呼吸器		咳嗽	
皮膚		皮膚乾燥、発疹、	過角化、皮膚炎、

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満
		脱毛症	皮膚病変
その他	体重減少		甲状腺機能低下

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。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。〔外国臨床試験において、本剤の投与終了後に妊娠が判明し、自然流産となったことが報告されている。ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が報告されている。なお，ラットでは臨床暴露量以下で認められた。〕

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ラットにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯の異形成及び骨の短小など成長を阻害する影響が認められ、成熟ラットに比較し、致死量での死亡がより早期にみられた。

8. 過量投与

⑴徴候、症状

放射性ヨウ素治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第 3 相試験において、過量投与により手掌・足底発赤知覚不全症候群の悪化、口腔乾燥及び口内炎が認められた。

⑵処置

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、休薬し観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法や本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

⑴PTP 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)

⑵本剤は湿気に不安定なため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

10. その他の注意

⑴反復投与毒性試験（ラット、イヌ及びサル）の病理組織学的検査において、精巣（精上皮細胞の減少）及び卵巣（卵胞閉鎖）の変化が認められており、生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。

⑵反復投与毒性試験において、ラット及びサル （成長板が残存する場合）に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。

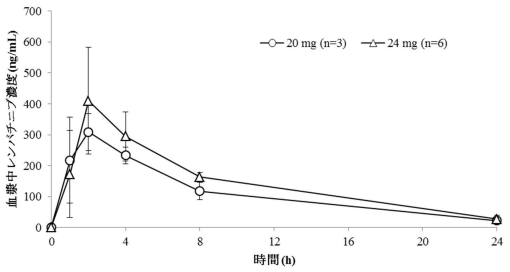
⑶ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、副腎の出血（イヌ）及び副腎皮質壊死（ラット）が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与及び 1 日 1 回の反復投与（日本人における成績）

日本人固形がん患者 9 例に本剤 20 又は 24 mg を 1 日 1 回経口投与したときの、初回投与時の血漿中レンバチニブ濃度推移を以下の図に示した。初回投与時及び 1 日 1 回反復投与した 15 日目の薬物動態パラメータを表に示した。レンバチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$には用量比例性が認められた。反復投与 15 日後の薬物動態は、単回投与の結果から推測可能であり、C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数の平均値は、20 mg 投与群で 1.27 及び 1.44、24 mg 投与群で 1.42 及び 1.32 であった。　(①)



本剤経口投与時の血漿中レンバチニブ濃度（1 日目）
（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	t_{max} [c] (h)
20mg/日	1 日目 (n=3)	309±60.1	2500±647	2 (2–2)
	15 日目 (n=3)	415±267	3690±1790	2 (2–2)
24mg/日	1 日目 (n=6)	418±167	3150±352[a]	2 (2–4)
	15 日目 (n=6)	518±209	4140±135[b]	2 (2–4)

平均値±標準偏差

a: n=4、 b: n=5、 c:中央値（最小値–最大値）

注）本剤の承認された用量は、24 mg/日である。

(2) 食事の影響（外国人における成績）

健康成人 16 例に本剤 10 mg をクロスオーバー法により、空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与した。空腹時と比較して、食後投与の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の臨床的に意味のある変化は認められなかった。　(②)

2. 代謝（外国人における成績）

本剤は主にアルデヒドオキシダーゼ、CYP3A により代謝され、グルタチオンが非酵素的に結合する（*in vitro* 試験）。　(③)

外国人固形がん患者 6 例に ^{14}C 標識-レンバチニブ 24 mg を単回経口投与した結果、血漿中の放射能の大部分は未変化体であった。　(④)

3. 分布

レンバチニブの蛋白結合率は 97.9～98.6%(*in vitro* 試験)、96.6～98.2%（日本人固形がん患者）であった。主な結合蛋白はアルブミンであった。 (⑤⑥)

4. 排泄（外国人における成績）

外国人固形がん患者 6 例に ^{14}C 標識-レンバチニブ 24 mg を単回経口投与したとき、投与 10 日後までに投与した総放射能の 25%が尿中に、64%が糞中に回収された。また、尿及び糞中に排泄された未変化体は投与量のそれぞれ 0.38%及び 2.5%であった。未変化体の血漿中消失半減期は、約 35.4 時間であった。 (④)

5. 肝機能障害患者（外国人における成績）

本剤 10 mg を肝機能が正常な被験者（n=8）、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者（各 6 例）に単回投与した。また、本剤 5 mg を高度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者（6 例）に単回投与した。

軽度、中等度及び高度の肝機能障害を有する被験者における投与量補正した C_{max} は健康被験者のそれぞれ 0.97、0.79 及び 1.1 倍であり、投与量補正した $AUC_{(0\text{-inf})}$は健康被験者のそれぞれ 1.2、1.1 及び 1.8 倍であった。 (⑦)

6. 腎機能障害患者（外国人における成績）

レンバチニブ 24 mg を腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス[CL_{cr}]:≥90 mL/min、n=8）、軽度（CL_{cr}:60～89 mL/min）、中等度（CL_{cr}:30～59 mL/min）及び高度（CL_{cr}: 15～29 mL/min）の腎機能障害を有する被験者（各 6 例）に単回投与した。

軽度、中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者における C_{max} は健康被験者のそれぞれ 1.0、0.61 及び 0.87 倍であり、$AUC_{(0\text{-inf})}$は、健康被験者のそれぞれ 1.0、0.90 及び 1.2 倍であった。 (⑧)

7. 薬物相互作用（外国人における成績）

外国人健康成人 16 例に、レンバチニブをケトコナゾールと併用投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$は、レンバチニブをプラセボと併用した場合と比べてそれぞれ 19%及び 15%上昇した。 (⑨)

外国人健康成人 15 例に、レンバチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$は、レンバチニブを単独投与した場合と比べてそれぞれ 33%及び 31%上昇した。リファンピシンの反復投与後に、レンバチニブをリファンピシンと同時併用投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$は、レンバチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した場合と比べてそれぞれ 24%及び 37%減少した。 (⑩)

In vitro において、本薬は、乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となること、及び UGT1A1 を阻害すること（IC_{50} 値：10.6 μmol/L）が示されている。 (③⑪)

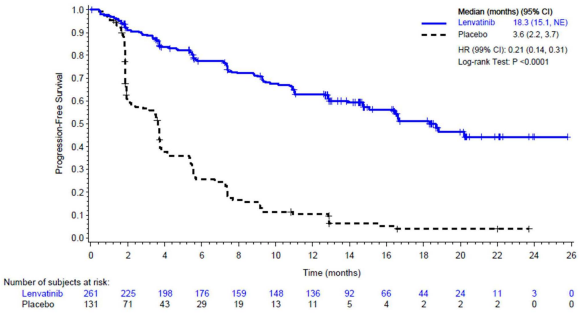
【臨床成績】

1.国際共同第 III 相試験

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性（ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後 12 ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が 600 mCi［22GBq］を超える放射性ヨウ素治療を受けている）の分化型甲状腺癌患者（乳頭癌、濾胞癌、Hürthle 細胞癌、及び低分化癌）392 例（本剤群 261 例［日本人患者 30 例］、プラセボ群 131 例［日本人患者 10 例］）において、プラセボを比較対照として本剤 24 mg を 1 日 1 回投与した場合の有効性と安全性を評価した。

なお、心不全の既往、心血管系疾患の既往、不整脈、出血性疾患、血栓性疾患又は活動性の喀血がある患者、抗凝固剤を投与されている患者、3 週間以内に大手術を受けた患者、及び QTc 間隔が 480 ms 以上の患者は除外された。主要評価項目を無増悪生存期間（PFS）とした。

PFS の中央値は本剤投与群で 18.3 ヵ月、プラセボ群で 3.6 ヵ月であり、本剤はプラセボ群に対して PFS を有意に延長した。 (⑫)



2.国内第 II 相試験

甲状腺癌（放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌［ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後 12 ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が 600 mCi ［22GBq］を超える放射性ヨウ素治療を受けている］、切除不能の甲状腺髄様癌及び切除不能の甲状腺未分化癌）43 例に対し、本剤 24 mg を 1 日 1 回投与した場合の安全性と有効性を評価した。主要評価項目を安全性とし、副次評価項目として有効性を評価した。有効性解析対象例はそれぞれ 23 例、8 例及び 11 例であった。 (⑬)

n （%）	分化型甲状腺癌 (N=23)	甲状腺髄様癌 (N=8)	甲状腺未分化癌 (N=11)
CR	0	0	0
PR	16 (69.6)	1 (12.5)	3 (27.3)
SD	7 (30.4)	7 (87.5)	7 (63.6)
PD	0	0	1 (9.1)

【薬効薬理】

1. 作用機序

レンバチニブは、腫瘍血管新生等に関与する、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR1-3）、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR1-4）、血小板由来成長因子受容体（PDGFR）α、幹細胞因子受容体（KIT）、Rearranged During Transfection がん原遺伝子（RET）等の受容体チロシンキナーゼを阻害した。また、VEGF によって誘導される血管内皮細胞の VEGFR2 自己リン酸化、増殖及び血管様管腔構造の形成を阻害した。 (⑭)

2. 抗腫瘍効果

レンバチニブは、ヒト甲状腺乳頭癌由来 K1 細胞株、ヒト甲状腺濾胞癌由来 RO82-W-1 細胞株、ヒト甲状腺髄様癌由来 TT 細胞株、ヒト甲状腺未分化癌由来 8305C 細胞株及びヒト甲状腺由来扁平上皮癌由来 SW579 細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。 (⑮)

【有効成分に関する理化学的知見】

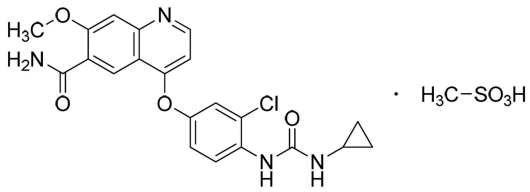
一　般　名：レンバチニブメシル酸塩　(Lenvatinib Mesilate)

化　学　名：
4-{3-Chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenoxy}-7-methoxyquinoline-6-carboxamide monomethanesulfonate

分　子　式：$C_{21}H_{19}ClN_4O_4$•CH_4O_3S

分　子　量：522.96

構　造　式：



性　　状：
レンバチニブメシル酸塩は白色～うすい帯赤黄色の粉末である。水、メタノール又は *N*-メチルピロリドンに溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融　　点：221～224°C（分解）

分配係数：log P＝3.30（1-オクタノール／水系）

【承認条件】

【包　　装】

レンビマカプセル 4mg ・・・・・　20 カプセル(PTP10C×2)
レンビマカプセル 10mg・・・・・　20 カプセル(PTP10C×2)

【主要文献】

文献請求番号

①社内資料：固形がん患者を対象とした臨床第 I 相試験
（国内試験）
②Shumaker, R. et al. : Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. , 52, 284 (2014)
③社内資料：代謝（*in vitro* 及び *in vivo*）
④社内資料：がん患者を対象としたマスバランス試験
（外国試験）
⑤社内資料：血漿蛋白結合率（*in vitro*）
⑥Yamada, K. et al. : Clin.Cancer Res., 17, 2528 (2011)
⑦社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験
（外国試験）
⑧社内資料：腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験
（外国試験）
⑨社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
（外国試験）
⑩社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験
（外国試験）
⑪社内資料：トランスポーター（*in vitro*）
⑫社内資料：^{131}I 難治性の甲状腺分化癌患者を対象とした
臨床第 III 相試験（国際共同試験）
⑬社内資料：進行性甲状腺癌患者を対象とした
臨床第 II 相試験（国内試験）
⑭社内資料：*In vitro* 薬理試験
⑮社内資料：*In vivo* 薬理試験

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
エーザイ株式会社　hhc ホットライン
フリーダイヤル　0120-419-497

製造販売元　エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

【効能・効果】

甲状腺癌

【効能・効果の設定根拠】

甲状腺癌は DTC，MTC 及び ATC に大別される。いずれも初回治療は外科切除であり，術後の再発又は転移を有する DTC に対しては放射性ヨードによる治療が実施される。放射性ヨードによる病変の制御が困難な（放射性ヨード難治性の）DTC，並びに転移，再発又は局所進行等により切除不能の MTC 及び ATC に対し，有効な治療法は存在しない。

外国で Eisai Inc.社及び Eisai Ltd.社が実施した第 1 相試験である外国 101 試験及び外国 102 試験，並びにエーザイ株式会社が実施した第 1 相試験である国内 103 試験の結果から，本薬の推奨用法・用量は「1 日 1 回 24 mg 連続投与（24 mg QD）」であると決定され，国内 105 試験において日本人における当該用法・用量の忍容性も確認された（1.8.2.3 項参照）。

本用法・用量を用いて，放射性ヨード難治性の DTC 及び切除不能の MTC を対象とした第 2 相試験である外国 201 試験を実施した。外国 201 試験において DTC 及び MTC に対する本薬の奏効率はそれぞれ 50.0%（95%信頼区間：36.6-63.4）及び 35.6%（95%信頼区間：23.6-49.1）であり，抗腫瘍効果が示された。また，本薬の安全性プロファイルは忍容可能なものであった。

外国 201 試験の結果を踏まえ，放射性ヨード難治性の DTC を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照の第 3 相試験（国際共同 303 試験）を Eisai Inc.社，Eisai Ltd.社及びエーザイ株式会社が実施した。国際共同 303 試験の主要目的はレンバチニブ群とプラセボ群の無増悪生存期間を比較することであり，副次的に奏効率及び全生存期間等を評価した。本薬の投与方法は 24 mg QD とした。本試験において，本薬の投与によりプラセボに対し無増悪生存期間が有意に延長することが示され（図 1.8.2-1），本試験に参加した日本人集団においても同様の傾向が示された（図 1.8.2-2）。また，全体集団におけるレンバチニブ群及びプラセボ群の奏効率はそれぞれ 64.8%（95%信頼区間：59.0-70.5）及び 1.5%（95%信頼区間：0.0-3.6）であり，日本人集団においてはそれぞれ 63.3%（95%信頼区間：46.1-80.6）及び 0%であったことから，本薬の投与による腫瘍縮小効果が全体集団及び日本人集団において確認された。全生存期間については，全体集団において中央値に達していなかった。また，本試験において認められた副作用は管理可能なものであった。