ベレキシブル錠 80mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

ONO-4059［一般名：チラブルチニブ塩酸塩（以下，チラブルチニブ）］は，小野薬品工業株式会社が創製した，ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）のキナーゼ活性を不可逆的に阻害する共有結合型の経口阻害剤である．

BTK は，Tec ファミリーに属する非受容体型のタンパク質チロシンキナーゼで，主として造血細胞，特に B 細胞に発現するが，形質細胞又は T 細胞で発現は認められない[1)~3)]．B 細胞系リンパ球細胞において，B 細胞受容体（BCR）シグナル伝達は，生存，活性化，増殖，成熟及び分化の中心的役割を担っている[1) 2)]．特に B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）では，BCR シグナル伝達経路が恒常的に活性化していることが知られている[4) 5)]．チラブルチニブは，BTK の活性部位のシステイン残基と共有結合を形成する[6)]ことでキナーゼ活性を不可逆的に阻害する．したがって，チラブルチニブは BCR の下流に位置するメディエーターである BTK を阻害することにより，BCR シグナル伝達経路が活性化された腫瘍において治療効果が期待される．

中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）は，初発時に病変が脳脊髄（眼を含む）に局在する悪性リンパ腫であり，病理学的にはその多くが B-NHL で非胚中心（non-GCB）タイプのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）に分類される[7) 8)]．Non-GCB タイプの DLBCL では BCR シグナルの恒常的活性化が発症及び腫瘍増殖の主要メカニズムと考えられていることから，PCNSL は BTK 阻害剤の有効性が期待される病態であることが示唆される．チラブルチニブと同様な作用を示す経口 BTK 阻害剤のイブルチニブは，再発又は難治性の PCNSL 又は二次性中枢神経系リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ／Ⅱ相試験[9)]において，20 名中 15 名（75%）に奏効が認められており，BTK 阻害剤の PCNSL に対する有効性が示唆されている．

現在，一部の未治療 PCNSL 患者は高用量メトトレキサート療法を基盤とした全脳照射併用療法により長期寛解するものの，再発又は難治性の PCNSL 患者に対する標準治療は確立しておらず，治療選択肢が限定されており，長期的な病勢制御が望めない．そのため，チラブルチニブは新たな治療選択肢になり得ると考え，臨床試験の実施に至った．

1.5.2 開発の経緯

本申請に係る開発の経緯を図 1.5.2-1 に示した．チラブルチニブの臨床開発は，日本を含むアジア地域では小野薬品工業株式会社が，その他のすべての地域では Gilead Sciences, Inc.（Gilead 社）が進めている．

1.5.2.1 品質に関する試験の経緯

原薬については，構造確認及び一般特性の評価を行い，安定性試験の結果及び製造実績から規格及び試験方法を設定した．原薬の長期保存試験は[redacted]カ月まで継続する予定である．

製剤は錠剤として開発し，安定性試験の結果及び製造実績から規格及び試験方法を設定した．製剤の長期保存試験は[redacted]カ月まで継続する予定である．

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

チラブルチニブの非臨床試験は，「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（薬食審査発 0604 第 1 号，平成 22 年 6 月 4 日）」（以下，ICH S9 ガイドライン）に基づいて実施した．なお，適応疾患の拡大も考慮し，「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（薬食審査発 0219 第 4 号，平成 22 年 2 月 19 日）」に準拠した試験も一部実施した．

1.5.2.3 臨床試験の経緯

再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした海外第 I 相試験（ONO-4059POE001 試験，以下 POE001 試験）を 2012 年 8 月より実施し，B-NHL 患者では 480 mg 1 日 1 回まで，CLL 患者では 600 mg 1 日 1 回までの忍容性が確認された．また，再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内第 I 相試験（ONO-4059-01 試験，以下 01 試験）を 2015 年 1 月より実施し，B-NHL 及び CLL 患者では 480 mg 1 日 1 回及び 300 mg 1 日 2 回までの忍容性が確認された．

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象として国内第 I／II 相試験（ONO-4059-02 試験，以下 02 試験）を 2017 年 10 月より実施し，PCNSL 患者に対する 480 mg 1 日 1 回（空腹時投与）での有効性が認められ，安全性については管理可能であると考えられた．

健康被験者を対象として国内第 I 相試験（ONO-4059-04 試験，以下 04 試験）を 20[redacted]年[redacted]月より実施し，チラブルチニブが食事の影響を受けることが示唆された．

本承認申請における臨床データパッケージを表 1.5.2-1 に示した．本承認申請では，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内 02 試験を主要な臨床試験とし，再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内 01 試験及び海外 POE001 試験，並びに健康被験者を対象とした国内 04 試験を加えた 4 試験を評価資料とした．参考資料には，健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（GS-US-401-1765 試験，GS-US-401-1767 試験，GS-US-401-1768 試験）の 3 試験を含めた．

表 1.5.2-1 臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 資料区分	対象	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	治験薬投与被験者数
患者を対象とした試験						
国内試験						
第Ⅰ／Ⅱ相 02 試験 評価資料	再発又は難治性の PCNSL 患者	安全性，忍容性，有効性，PK	多施設共同 非盲検 非対照	第Ⅰ相試験パート：320，480 mg QD（食事制限なし）を経口投与. 第Ⅱ相試験パート：第Ⅰ相試験パートで決定した用量（食事制限なし）を QD で経口投与. 480 mg 朝食前投与群：480 mg QD を空腹時（原則朝食前）に経口投与.	病勢進行又は臨床上許容できない毒性が認められるまで	計 44 名 320 mg：20 名 480 mg：7 名 480 mg 朝食前投与群：17 名
第Ⅰ相 01 試験 評価資料	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者	安全性，忍容性	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増	160，320，480 mg QD，300 mg BID を空腹時に経口投与.	投与中止基準に該当するまで	計 17 名
海外試験						
第Ⅰ相 POE001 試験 評価資料	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者	安全性，忍容性	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増	B-NHL：20，40，80，160，320，480，600 mg QD，240 mg BID を空腹時に経口投与. CLL：20，40，80，160，320，400，500，600 mg QD，300 mg BID を空腹時に経口投与.	臨床的な有益性が得られた患者では，疾患進行又は忍容できない有害事象が認められるまで	計 90 名 B-NHL 62 名 CLL 28 名
健康被験者を対象とした試験						
国内試験						
第Ⅰ相 04 試験 評価資料	健康被験者	食事の影響，CYP3A 阻害剤の影響，CYP3A 基質に対する影響	非盲検 クロスオーバー又は固定順序	320 mg を空腹時又は食後単回経口投与. イトラコナゾール 200 mg QD 併用又は非併用して 20 mg を食後単回経口投与. 320 mg QD 併用又は非併用してミタゾラム 2 mg を空腹時単回経口投与.	2～6 日間	36 名
海外試験						
第Ⅰ相 1765 試験 参考資料	健康被験者	PK，安全性，忍容性，PD	非盲検 固定順序	リファンピシン 600 mg 併用又は非併用して 100 mg を空腹時に経口投与.	10 日間	15 名
第Ⅰ相 1767 試験 参考資料	健康被験者	相対的 BA，PK，安全性，忍容性，PD	部分盲検 クロスオーバー	75 mg（カプセル剤），100 mg（カプセル剤，低薬物含有錠，高薬物含有錠）又はプラセボをオメプラゾール 20 mg 併用又は非併用して空腹時又は食後に単回経口投与.	2～6 日間	76 名
第Ⅰ相 1768 試験 参考資料	健康被験者	マスバランス，PK，代謝及び排泄経路	非盲検	^{14}C-チラブルチニブを含有するチラブルチニブ 75 mg を空腹時に単回経口投与.	1 日間	8 名

試験番号は以下のとおり表示した：01 試験（ONO-4059-01 試験），02 試験（ONO-4059-02 試験），04 試験（ONO-4059-04 試験），1765 試験（GS-US-401-1765 試験），1767 試験（GS-US-401-1767 試験），1768 試験（GS-US-401-1768 試験）.
BA＝生物学的利用能，BID＝1 日 2 回，B-NHL＝B 細胞性非ホジキンリンパ腫，CLL＝慢性リンパ性白血病，PCNSL＝中枢神経系原発リンパ腫，PD＝薬力学，PK＝薬物動態，QD＝1 日 1 回.

図 1.5.2-1　開発の経緯図

試験項目			実施会社	
			小野	Gilead
品質	物理化学的性質，規格及び試験方法（原薬）		●	
	物理化学的性質，規格及び試験方法（製剤）		●	●
	安定性（原薬）		●	
	安定性（製剤）		●	
非臨床	薬理	効果を裏付ける試験	●	●
		副次的薬理試験	●	
		安全性薬理試験	●	●
		その他の薬理試験	●	
	薬物動態	分析法	●	
		吸収	●	●
		分布	●	
		代謝	●	●
		薬物相互作用	●	●
	毒性	単回投与毒性試験	●	
		反復投与毒性試験	●	●
		遺伝毒性試験	●	
		生殖発生毒性試験	●	●
		局所刺激性試験	●	
		その他の毒性試験	●	●
臨床（国内）	第Ⅰ相試験	ONO-4059-01 a)	●	
	第Ⅰ／Ⅱ相試験	ONO-4059-02 b)	●	
	第Ⅰ相試験	ONO-4059-04	●	
臨床（海外）	第Ⅰ相試験	ONO-4059POE001		●
		GS-US-401-1765		●
		GS-US-401-1767		●
		GS-US-401-1768		●

[redacted]

a）データカットオフ時点：2018 年 1 月 4 日
b）データカットオフ時点：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

1.5.2.4 規制当局からの助言

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内 02 試験の結果を踏まえ，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した．その結果，[redacted]に加え，[redacted]について，[redacted]として，[redacted]をもって、[redacted]との機構の意見が得られた（薬機審長発第[redacted]号，[redacted]年[redacted]月[redacted]日）．

なお，チラブルチニブ塩酸塩は「中枢神経系原発リンパ腫」を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品に指定された．

1.5.2.5 実施中の臨床試験及び今後予定される開発計画

B 細胞腫瘍領域については，小野薬品工業株式会社が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患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）を実施している．海外では，Gilead 社が再発又は難治性の B 細胞腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰb 相試験（GS-US-401-1757 試験），チラブルチニブの先行する試験において疾患進行が認められなかった B 細胞腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（GS-US-401-1787 試験）並びに再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-401-1958 試験及び GS-US-401-2076 試験）を実施している．

自己免疫疾患領域については，小野薬品工業株式会社が難治性天疱瘡患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-06 試験）を実施している．海外では，Gilead 社がシェーグレン症候群患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GS-US-445-4189 試験）を実施している．（2019 年 7 月現在）

1.5.3 参考文献

1) Qin Y, Kung HJ. Signaling network of the Btk family kinases. Oncogene. 2000;19:5651-5.

2) Kurosaki T, Hikida M. Tyrosine kinases and their substrates in B lymphocytes. Immunol Rev. 2009;228:132-48.

3) Genevier HC, Hinshelwood S, Gaspar HB, Rigley KP, Brown D, Saeland S, et al. Expression of Bruton's tyrosine kinase protein within the B cell lineage. Eur J immunol. 1994;24:3100-5.

4) Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. Nature. 2010;463:88-92.

5) Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;117:563-74.

6) Liclican A, Xing W, Serafini L, Wang T, Brendza K, Lutz J, et al. Biochemical Characterization of GS-4059 as a Potent and Selective Covalent Irreversible Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. Blood 2016;128:Abstract 1594.

7) 特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会編，脳腫瘍診療ガイドライン 2016 年版 金原出版.

8) Lin CH, Kuo KT, Chuang SS, Kuo SH, Chang JH, Chang KC, et al. Comparison of the expression and prognostic significance of differentiation markers between diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system origin and peripheral nodal origin. Clin Cancer Res. 2006;12:1152-6.

9) Grommes C, Pastore A, Gavrilovic I, Kaley T, Nolan C, Omuro AM, et al. Single-Agent Ibrutinib in Recurrent/Refractory Central Nervous System lymphoma, ASH Annual Meeting 2016: Abstract No.783.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤はいずれの国においても，承認申請，承認取得及び販売していない．

1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

同種同効品一覧表

販売名	ベレキシブル錠 80mg	リツキサン®点滴静注 100mg リツキサン®点滴静注 500mg	キロサイド®N 注 400mg キロサイド®N 注 1g	メソトレキセート®点滴静注液 200mg メソトレキセート®点滴静注液 1000mg	塩酸プロカルバジンカプセル 50mg「中外」	オンコビン®注射用 1mg	注射用エンドキサン® 100mg 注射用エンドキサン® 500mg
一般名	チラブルチニブ塩酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）	シタラビン	メトトレキサート	プロカルバジン塩酸塩	ビンクリスチン硫酸塩	シクロホスファミド水和物
会社名	小野薬品工業株式会社	全薬工業株式会社	日本新薬株式会社	ファイザー株式会社	中外製薬株式会社	日本化薬株式会社	塩野義製薬株式会社
効能又は効果	再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫	1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 4. 多発性血管炎性肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎 5. 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） 6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 7. 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 8. インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与	1. シタラビン大量療法 再発又は難治性の下記疾患 ・急性白血病（急性骨髄性白血病，急性リンパ性白血病） ・悪性リンパ腫 ただし，急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る． 2. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置	メトトレキサート・ロイコボリン救援療法： 肉腫（骨肉腫，軟部肉腫等） 急性白血病の中枢神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解 悪性リンパ腫の中枢神経系への浸潤に対する寛解	○悪性リンパ腫（ホジキン病，細網肉腫，リンパ肉腫） ○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性星細胞腫，乏突起膠腫成分を有する神経膠腫	1.白血病（急性白血病，慢性白血病の急性転化時を含む） 2. 悪性リンパ腫（細網肉腫，リンパ肉腫，ホジキン病） 3. 小児腫瘍（神経芽腫，ウィルムス腫瘍，横紋筋肉腫，睾丸胎児性癌，血管肉腫等） 4. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫 悪性星細胞腫，乏突起膠腫成分を有する神経膠腫 5. 褐色細胞腫	1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である． 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前，あるい

		の前投与 ※CD：cluster of differentiation					は術後化学療法） 3. 褐色細胞腫 4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血，Wiskott-Aldrich 症候群，Hunter 病等） 5. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，結節性多発動脈炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，高安動脈炎等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
添付文書改訂日	—	2019 年 3 月改訂 （第 24 版）	2019 年 3 月改訂 （第 7 版）	2018 年 10 月改訂 （第 16 版）	2015 年 4 月改訂 （第 11 版）	2015 年 2 月改訂 （8）	2019 年 3 月改訂 （第 17 版）

＊＊２０１９年３月改訂（第24版）
＊２０１８年６月改訂

生物由来製品
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

抗CD20モノクローナル抗体

リツキサン®点滴静注 100mg
リツキサン®点滴静注 500mg

Rituxan® Intravenous Infusion

リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

	日本標準商品分類番号
	８７４２９１

	承認番号	100mg：23000AMX00185 500mg：23000AMX00186
＊	薬価収載	２０１８年６月
	販売開始	２００１年９月
＊＊	効能追加	２０１９年３月

＊＊【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、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群及び慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与開始後30分～２時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、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他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障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。
4. Ｂ型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。
6. ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの添付文書についても熟読すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

【組成・性状】

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

†本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分(ウシ胎児血清及びフェツイン)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分(D-ガラクトース)を使用している。

＊＊【効能・効果】

1. CD20陽性のＢ細胞性非ホジキンリンパ腫
＊＊2. CD20陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下のCD20陽性のＢ細胞性リンパ増殖性疾患
＊＊4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 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）
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 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
8. インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

※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器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。
＊＊ 2. CD20陽性のＢ細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病、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. 多発血管炎性肉芽腫症、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。
4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。
5. 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

＊＊【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）として１回量375mg/m^{2}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）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。
＜CD20陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合＞
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。
＜免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
＜多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合＞
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。
＜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）に用いる場合＞
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。
＜ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合＞
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
＜インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

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. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及びABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。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/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照）。
4. 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。
5. 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、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。
6. 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。
7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、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。
8. ABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。
投与時期については、下記を目安とする。
・ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。
・ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。
9. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（【臨床成績】の項参照）。

**【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者［免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。］
(2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］
(3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］
(4) 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者［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) 本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が約90%の患者において報告されている。これらの症状は、**通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し**、異常が認められた場合は適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
(2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。
(3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
(4) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、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) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
(6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
(7) 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成

分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

(8)免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))」等[2) 3)])を熟読すること。

(9)慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合、本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと(「その他の注意」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

1)国内臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)

安全性評価症例157例中、副作用は93.6%に認められ、主な副作用は発熱(64.3%)、悪寒(34.4%)、そう痒(21.7%)、頭痛(21.0%)、ほてり(20.4%)、血圧上昇(17.8%)、頻脈(17.2%)、多汗(15.9%)、発疹(14.0%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(47.8%、2,000/μL未満の白血球減少12.1%)、好中球減少(45.9%、1,000/μL未満の好中球減少18.5%)、血小板減少(10.2%、5万/μL未満の血小板減少1.9%)、AST(GOT)上昇(10.8%)等であった(血液障害については【臨床成績】の項参照)。

2)国内臨床試験成績(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、維持療法承認時)

R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。臨床検査値異常は、白血球減少(100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%)、好中球減少(95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%)等であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)、倦怠感(17.2%)、口内炎(15.5%)、低体温(10.3%)、感覚鈍麻(10.3%)であった。臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%)等であった。

3)国外臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)

安全性評価症例356例中、主な有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象)は発熱(53%)、悪寒(33%)、感染症(31%)、虚脱/倦怠感(26%)、悪心(23%)、頭痛(19%)、発疹(15%)、寝汗(15%)等であり、臨床検査値異常は白血球減少(14%、2,000/μL未満の白血球減少4%)、好中球減少(14%、1,000/μL未満の好中球減少6%)、血小板減少(12%、5万/μL未満の血小板減少2%)等であった。

4)国外臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA試験)

R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)、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)の併用)又はR-FCMレジメン(本剤、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時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン(881例)で16.7%、R-CVPレジメン(268例)で14.9%、R-FCMレジメン(44例)で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症は29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%)であった。

5)国外臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981試験)

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)と比較してR-CHOPレジメンで発現率が5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群(166例)の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.0%)であった。

**6)国外臨床試験成績(CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時)

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等であった。

**7)国外臨床試験成績(CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時、CLL8試験)

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン(本剤、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の併用)群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン(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の併用)群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現率が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった。

**8)国外臨床試験成績(CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時、REACH試験)

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現率が3%以上高かった副作用は、

悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった。

9)国内臨床試験成績（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）承認時）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症(90.7%)、結膜炎(22.2%)、血圧上昇(22.2%)、湿疹(18.5%)、発熱(16.7%)、呼吸困難(14.8%)、尿酸値上昇(14.8%)、皮脂欠乏性湿疹(11.1%)、頭痛(11.1%)、そう痒(11.1%)、口腔咽頭不快感(11.1%)等であり、臨床検査値異常は、CRP上昇(40.7%)、ALT(GPT)上昇(25.9%)、好酸球増多(20.4%)、好中球減少(16.7%、1,000/μL未満の好中球減少11.1%)、白血球減少(16.7%、2,000/μL未満の白血球減少0%)であった。

10)国内臨床試験成績（ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱(40.0%)、サイトメガロウイルス感染(25.0%)、サイトメガロウイルス血症(15.0%)、尿路感染(15.0%)、悪寒(15.0%)、血圧上昇(15.0%)等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少(85.0%)、免疫グロブリンG減少(85.0%)、白血球減少(60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%)、免疫グロブリンA減少(55.0%)、好中球減少(40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%)等であった。

11)国内臨床試験成績（ABO血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）

承認時までにABO血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。

(2)重大な副作用

1)**アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害**（頻度不明[注)]）：**低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、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他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

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

3)**B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪**（頻度不明[注)]）：B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。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**（0.1～5%未満）：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**(3)その他の副作用

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。

（頻度不明は※）

		5%以上又は頻度不明[注)]	5%未満
**	呼吸器	咽喉頭炎(28.7%)、鼻炎(24.7%)、口腔咽頭不快感(15.3%)、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血
**	循環器	血圧上昇(17.3%)、頻脈(11.3%)、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈
**	消化器	悪心･嘔吐(23.0%)、腹痛(11.7%)、口内炎(11.7%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹
**	過敏症	発熱(47.3%)、悪寒(21.7%)、発疹(20.3%)、そう痒(19.3%)、ほてり(15.3%)、関節痛、蕁麻疹、血清病※	筋肉痛、インフルエンザ様症候群

		5%以上又は頻度不明[注]	5%未満
**	全身状態	疼痛(39.3%)、倦怠感(23.7%)、虚脱感(22.7%)、頭痛(20.7%)、多汗(11.0%)、浮腫	胸痛、体重増加、無力症
	精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症
**	血液・凝固	貧血(27.7%)、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	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇
**	肝臓	ALT(GPT)上昇(13.3%)、AST(GOT)上昇(13.0%)、Al-P上昇	総ビリルビン上昇
**	その他	CRP上昇(23.6%)、LDH上昇(15.0%)、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):自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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、妊娠中に本剤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、CD20陽性の慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、インジウム(^{111}In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(^{90}Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与:低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

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

(3)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):低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

(4)ABO血液型不適合腎移植・肝移植:低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

8.適用上の注意

調製時:

(1)希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

(2)抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

(3)希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

投与時:

(1)本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。

(2)他剤との混注はしないこと。

(3)タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

9.その他の注意

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

(2)海外において、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者に投与した場合、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある。[4)]

****【薬物動態】**

(1)血中動態<CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者の成績>[5)]

国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m^{2}を週1回4週又は8週投与、及び化学療法との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

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

Mean ± SD (n=8)

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

Mean ± SD (n=15)

投与量(mg/m^2)	Cmax(μg/mL)	$T_{1/2}$(hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC(μg·hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3,370,000 ±714,000

Mean ± SD (n=12)

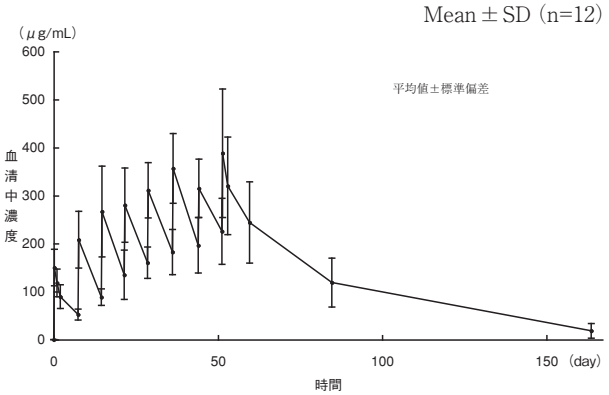


図. 週1回8回反復投与時の血清中濃度(n=15)

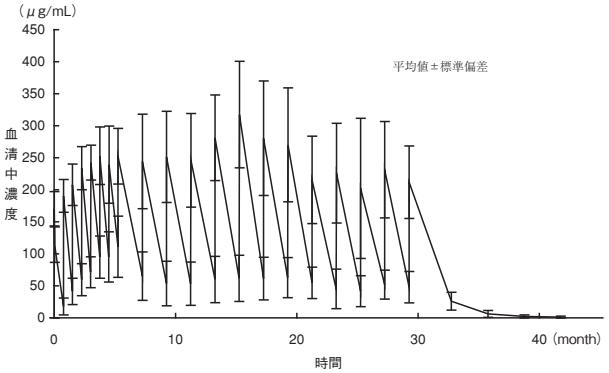


図. 化学療法併用後維持療法の血清中濃度(n=12)

(2)腫瘍への移行<外国人における成績(参考)>[6)]

国外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m^{2}を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7症例中6症例に認め、結合した割合は30~100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例($T_{1/2}$:21.2hrs)については、腫瘍組織中への移行を認めなかった。

**(3) 血中動態＜慢性リンパ性白血病患者の成績＞[7]

国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメンとの併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375mg/m² ×1回 500mg/m² ×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804,000 ±155,000

Mean ± SD(n=5)

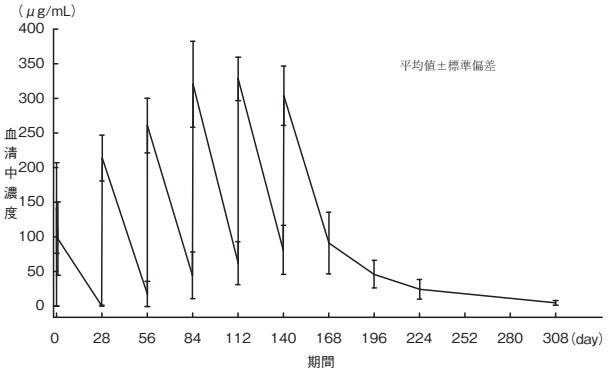


図. FCレジメンと併用投与時の血清中濃度（n=5）

(4) 血中動態＜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）患者の成績＞[8]

国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の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）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366,000 ±110,000

Mean ± SD（n=22）

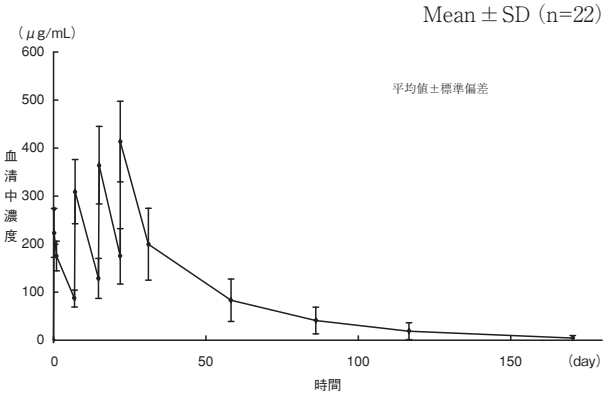


図. 週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

(5) 血中動態＜ABO血液型不適合腎移植患者の成績＞[9]

国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178,000 ±38,500

Mean ± SD（n=15）

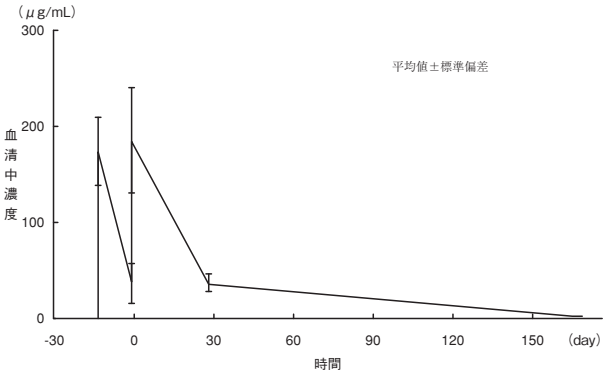


図. 移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

**【臨床成績】

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫[10) 11)]

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

1)有効性

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

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上
PFS（progression-free survival：無増悪生存期間）
※：マントル細胞リンパ腫5例を含む。

2)安全性（血液障害）

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

※：「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）　　n=157

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する再投与時の有効性と安全性[11) 12)]

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

1)有効性

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

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

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

2)安全性

国内で実施されたCD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において再投与された19例中、主な副作用は発熱(47.4%)、そう痒(36.8%)、血圧上昇(31.6%)、発疹(21.1%)、悪寒(10.5%)、頻脈(10.5%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(68.4%、2,000/μL未満の白血球減少15.8%)、好中球減少

（68.4%、1,000/μL未満の好中球減少15.8%）等であった。

(3) 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＞ [11]

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本剤維持療法（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。

＜国外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）における成績＞ [13]

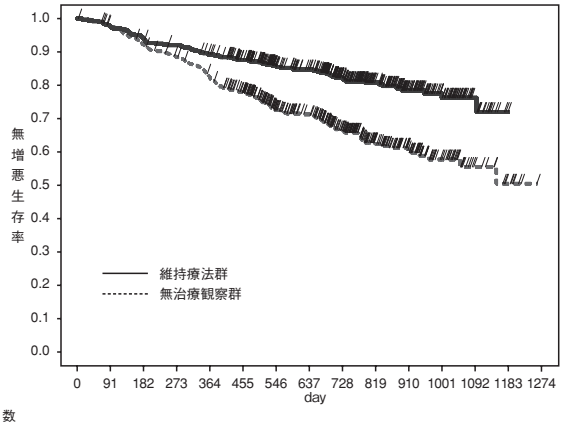
未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった。881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9、94.5%）、84.7%（79.8、88.8%）、75.0%（59.7、86.8%）であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

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＞ [14]

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）。

**(4) CD20陽性の慢性リンパ性白血病

＜国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1試験）における成績＞ [15]

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメンを実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率（95%信頼区間）は71.4%（29.0%、96.3%）であった。

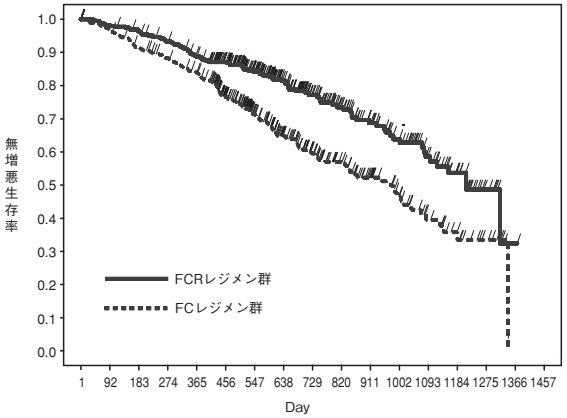
＜国外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験）における成績＞ [16]

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である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。

	FCレジメン群 （n=407）	FCRレジメン群 （n=403）
中央値（日） （95%信頼区間）	981 （835、1,069）	1,212 （1,098、NE）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.56 （0.43、0.72）	
p値（log-rank検定） （有意水準両側 0.016）	p＜0.0001	

intent to treat解析

NE（not estimable：評価不能）



At risk 数

FCレジメン群	384	371	349	331	311	244	182	134	100	76	53	37	24	14	7	0	0
FCRレジメン群	393	385	377	362	339	300	237	184	135	101	79	60	40	24	8	1	0

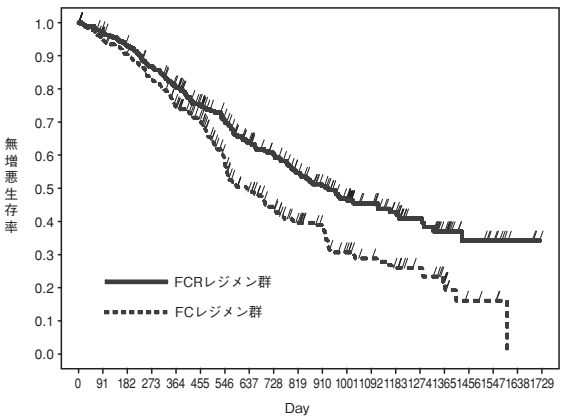
図．PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）

＜国外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験）における成績＞ [17]

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である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。

	FCレジメン群 （n=276）	FCRレジメン群 （n=276）
中央値（日） （95%信頼区間）	627 （550、731）	932 （792、1,161）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.65 （0.51、0.82）	
p値（log-rank検定） （有意水準両側 0.045）	p=0.0002	

intent to treat解析



At risk 数

FCレジメン群	276	241	228	208	182	162	119	93	77	60	50	37	31	26	20	10	4	3	0	0
FCRレジメン群	276	259	246	228	207	181	157	133	119	102	87	72	56	45	32	22	12	9	3	0

図．PFSのKaplan-Meier曲線（2008年7月23日データカットオフ）

**(5) 多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎 [18]

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤※と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤※とシクロホスファミド水和物の併用療法」

（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった。

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

	リツキシマブ群（n=99）	シクロホスファミド群（n=98）	2群間の有効率の差（リツキシマブ群－シクロホスファミド群）
完全寛解率※（95%信頼区間）	64%（54%、73%）	53%（43%、63%）	11%※※（-3%、24%）

※：治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

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

(6)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） [19]

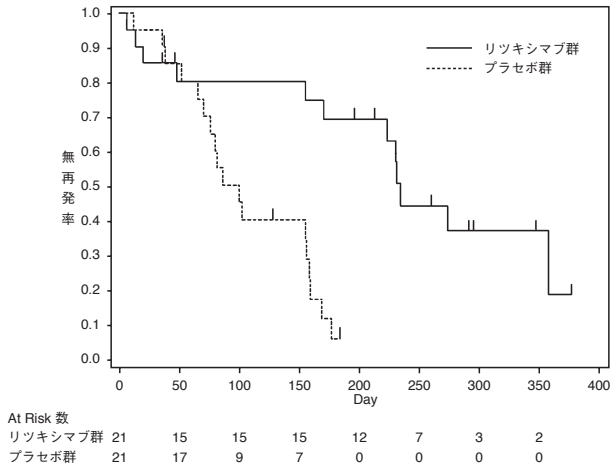
国内で実施された、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与※した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった。

※：本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。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た。

	リツキシマブ群（21例）	プラセボ群（21例）
無再発期間※（95%信頼区間）	234日（170日、358日）	100日（76日、156日）
ハザード比（95%信頼区間）	0.1917（0.0728、0.5043）	
p値（log-rank検定）	p=0.00015	

intent to treat解析

※：登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。



図．無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

(7)ABO血液型不適合腎移植 [20]

国内の臨床試験において、ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法※で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった。

※：移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与。移植1日前からシクロスポリン又は移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換を移植前に最大4回実施した。

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率※（95%信頼区間）	移植48週後の腎生着率（95%信頼区間）	移植48週後の生存率（95%信頼区間）
17	100%（80.5%、100%）	100%（80.5%、100%）	100%（80.5%、100%）

per protocol set解析

※：抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

(8)ABO血液型不適合肝移植 [21]

国内のABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²、500mg/回、300mg/回又は100mg/回を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²を2回投与し、観察期間※における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった。

※：観察期間の中央値477.5日（範囲：283～617日）

(9)免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎、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）及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する再投与

再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られている。

**(10)ヒト抗キメラ抗体の生成

1)日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績** [10] [11] [12] [22]

国内の臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

2)外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考） [23]

国外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

3)日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績 [15]

国内の臨床第Ⅱ相試験で本剤が投与された7例に、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。

4)日本人の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）患者における成績 [19]

国内臨床試験で本剤が投与された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された。

5)ABO血液型不適合腎移植患者における成績 [20]

国内臨床試験で本剤が投与された20例に、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。

【薬効薬理】 [24] [25]

(1)CD20抗原

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

(2)薬理作用

1) *in vitro* CD20抗原特異的結合作用

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

2) *in vitro* Bリンパ球特異的結合作用

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

3) *in vivo* Bリンパ球傷害作用

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

4)ヒト正常組織との交叉反応性

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

(3)作用機序

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

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞（ヒト由

来CD20陽性細胞）の50％を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。
また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）
Rituximab（Genetical Recombination）（JAN）

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

分子量：144,510 Da（daltons）

【承認条件】

(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。

(3)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）
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。

(4)ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包　　装】

リツキサン点滴静注100mg：10mL　瓶×1
リツキサン点滴静注500mg：50mL　瓶×1

**【主要文献】

1）日本小児腎臓病学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013
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（成人））
3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：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））
4）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. **88**：239（2009）
5）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
6）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（社内資料）
**7）「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
8）「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）におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
9）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
10）Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. **13**：928（2002）
11）「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験の概要」（社内資料）
12）Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. **73**：213（2001）
13）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）
14）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ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の海外臨床試験の概要」（社内資料）
**15）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」（社内資料）
**16）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」（社内資料）
**17）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」（社内資料）
18）Stone J, et al.：N. Engl. J. Med. **363**：221（2010）
19）「IDEC-C2B8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）国内臨床試験の概要」（社内資料）
20）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（社内資料）
21）江川ら.：移植. **50**：62（2015）
22）Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. **9**：527（1998）
23）米国添付文書 2001
24）Reff ME, et al.：Blood **83**：435（1994）
25）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（社内資料）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

全薬工業株式会社　医薬情報部　営業学術課
〒112-8650　東京都文京区大塚 5-6-15
TEL　03-3946-1119
FAX　03-3946-1103

【製造販売元】

全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

Z12

※※2019年３月改訂（第７版）
※2014年12月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示

日本標準商品分類番号
874224

再発・難治性
急性白血病・悪性リンパ腫治療剤

劇薬
処方箋医薬品注）

キロサイド®N注400mg
キロサイド®N注1g

Cylocide®N Injection 400mg・1g

＜シタラビン注射液＞

	キロサイドN注400mg	キロサイドN注１g
承認番号	21700AMX00135000	22100AMX02302000
薬価収載	2006年６月	2010年４月
販売開始	2000年４月	2010年４月
再審査結果	2012年６月	
※※効能追加	2019年３月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

警　告

シタラビン大量療法

1. シタラビン大量療法（以下、本療法）は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。
また、緊急医療体制の整備された医療機関においてがん化学療法に十分な知識と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。他の抗腫瘍剤と併用する場合、適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。
2. 本療法施行にあたっては、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。
3. 本療法は強い骨髄機能抑制作用を有する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が確認されている。
本療法を施行したすべての患者に強い骨髄機能抑制が起こり、その結果致命的な感染症及び出血等を惹起することがあるので、本療法施行にあたっては、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うなど、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
4. 感染症あるいは出血傾向が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、本療法施行時に骨髄が低形成あるいは前治療又は他の薬剤による骨髄機能抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は施行しないこと。
5. 本療法により白血球（好中球）数が減少しているとき、38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合には感染症を疑い、血液培養により感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
6. 本療法施行にあたっては、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択すること。

なお、本療法施行時には、添付文書を熟読すること。

禁　忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症を合併している患者
［感染症が増悪し致命的となることがある。］

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）

骨髄機能抑制のある患者（「警告」の項参照）

組成・性状

1. 組成

⑴キロサイドN注400mgは１管（20mL）中、シタラビン400mgを含有する。
添加物として、塩化ナトリウム180mgを含有する。

⑵キロサイドN注１gは１バイアル（50mL）中、シタラビン１gを含有する。
添加物として、塩化ナトリウム450mgを含有する。

2. 製剤の性状

キロサイドN注400mg及びキロサイドN注１gは、無色澄明の水性注射液である。
pH：8.0～9.3　　浸透圧比：1.1～1.5

※※効能・効果

1. シタラビン大量療法
再発又は難治性の下記疾患
・急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）
・悪性リンパ腫
ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。

※※2. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

※※用法・用量

1. シタラビン大量療法

⑴急性骨髄性白血病
通常、成人には、シタラビンとして１回２g/m²を５％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に３時間かけて点滴で最大６日間連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、シタラビンとして１回３g/m²を12時間毎に３時間かけて点滴で３日間連日静脈内投与する。

⑵急性リンパ性白血病
通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして１回２g/m²を５％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に３時間かけて点滴で最大６日間連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして１回２g/m²を12時間毎に３時間かけて点滴で３日間連日静脈内投与する。

⑶悪性リンパ腫
通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして１回２g/m²を５％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、１日１～２回３時間かけて点滴で１～２日間（最大２回）連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして１回２g/m²を12時間毎に３時間かけて点滴で３日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。

※※2. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 点滴時間は本剤の有効性及び安全性に関与しており、時間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加につながるおそれがあり、時間の延長は患者の負担も大きく、薬剤の暴露時間増加により骨髄抑制の遷延に伴う感染症・敗血症の増加につながるおそれがある。

2. 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との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。

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。］

⑵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。］
（「重要な基本的注意」の項参照）

⑶感染症を合併している患者
［骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。］
（「警告」、「重要な基本的注意」の項参照）

⑷高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

⑸小児（「重要な基本的注意」の項参照）

⑹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）

2. 重要な基本的注意

⑴本療法施行にあたっては、患者の状態を十分観察し、以下の事項について特に注意すること。

1)本療法の強い骨髄機能抑制作用により、白血球数減少及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うこと。また、必ず感染予防処置（消化管殺菌、真菌予防等）を行うこと。

①38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合、感染症を疑い、血液培養による感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与する。
また、抗菌剤が無効の場合は、好中球減少時にも有効な抗真菌剤を早期より併用する。

②G-CSFは、承認されている範囲内で、積極的に投与する。

2)他の抗腫瘍剤と併用する場合には、併用する薬剤の組合せ、用量等に注意すること（「相互作用」の項参照）。

3)本療法中に急激に白血球数が減少し、高度の骨髄機能抑制が予想される場合は、効果と副作用を評価し、休薬、減量、中止等、適切な処置を行うこと。

4)本療法開始後は、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査、肺機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、白血球数や血小板数の減少により重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は、投与を中止すること。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等、適切な処置を行うこと。

5)本療法の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等、適切な処置を行うこと。

⑵本療法に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。
眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。
皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。

⑶腎障害のある患者では、中枢神経系障害が多く発生するとの報告があるので、減量を考慮するなど、注意して投与すること。

⑷本療法によって高度な肝障害が引き起こされることがあり、また肝障害が遷延する傾向がある。このため、肝障害出現時には、肝機能の回復が認められるまで、適切な間隔にて肝機能検査を行うこと。肝障害出現時、肝機能の悪化や回復の遷延を引き起こす可能性のある薬剤は慎重に投与すること。

⑸小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

⑹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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗腫瘍剤 放射線照射	併用により骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。
フルシトシン	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、併用する場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験において、シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。

4. 副作用

シタラビン大量療法

〈キロサイドN注400mg承認時〉
再発又は難治性急性白血病を対象とした臨床第Ⅱ相試験において、本療法との因果関係が否定できない死亡例が 5 例（感染症、真菌性肺炎・敗血症、心不全、成人呼吸窮迫症候群、肝不全）認められた。
安全性評価対象症例41例中、発現した主な副作用は食欲不振（95.1%）、嘔気（90.2%）、嘔吐（80.5%）、下痢（58.5%）等の消化器症状、その他発熱（90.2%）、全身倦怠感（92.7%）であった。

〈再審査終了時〉
再発又は難治性急性白血病を対象とした使用成績調査において、安全性評価対象症例979例中777例（79.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はCRP上昇（42.6%）、発熱（32.3%）、食欲不振（27.1%）、嘔気（26.9%）、嘔吐（26.0%）、敗血症（22.1%）であった。
再発又は難治性悪性リンパ腫を対象とした使用成績調査において、安全性評価対象症例320例中262例（81.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はCRP上昇（51.0%）、感染（30.0%）、食欲不振（25.6%）、脱毛（症）（23.8%）、発熱（21.6%）、嘔気（21.6%）、嘔吐（21.3%）であった。
再発又は難治性の小児急性白血病患児を対象とした特定使用成績調査において、安全性評価対象症例 6 例中 6 例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、ALT（GPT）上昇（50.0%）、AST（GOT）上昇（50.0%）、CRP上昇（50.0%）であった。
再発又は難治性の小児急性白血病患児を対象とした製造販売後臨床試験において、安全性評価対象症例20例中20例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、嘔吐（80.0%）、ALT（GPT）上昇（75.0%）、AST（GOT）上昇（65.0%）、CRP上昇（65.0%）であった。

⑴重大な副作用

1)骨髄機能抑制に伴う血液障害
汎血球減少（1.7%）、白血球減少（12.4%）、血小板減少（4.1%）、貧血（2.9%）、網赤血球減少（頻度不明*）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明*）等の副作用が強くあらわれるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
なお、高度な骨髄機能抑制の持続により、重篤な感染症、

敗血症、出血等を併発し、死亡した症例も報告されている（「警告」の項参照）。

2)ショック（頻度不明*）

ショックを起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められる場合は投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

3)シタラビン症候群（0.2%）

シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがあるので、十分観察を行うこと。この症候群は通常薬剤投与後 6 ～12時間で発現する。なお、このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。

4)急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎

急性呼吸促迫症候群（0.5%）、間質性肺炎（0.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影・間質性陰影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

5)肝機能障害、黄疸（13.2%）

AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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)不整脈（0.4%）、心不全（0.5%）

完全房室ブロック（0.1%）や徐脈（0.3%）あるいは心筋障害（0.1%）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。

7)消化管障害（頻度不明*）

消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害があらわれたとの報告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。

8)中枢神経系障害

一般に可逆的である言語障害（0.4%）、運動失調（0.4%）、傾眠（0.4%）、昏睡（頻度不明*）、白質脳症（0.1%）等の中枢神経系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。

9)肝膿瘍（0.1%）

肝膿瘍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。

10)急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑

急性膵炎（頻度不明*）、肺浮腫（頻度不明*）、有痛性紅斑（0.1%）があらわれたとの報告があるので、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。

＊：海外文献で報告された副作用又は自発報告による副作用等のため頻度不明。

⑵その他の副作用

種類＼頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明*
皮　膚	脱毛(症)、発疹			
精神神経系		頭痛	活動低下、傾眠、言語障害、めまい、知覚不全	末梢神経障害
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	口内炎、腹痛	血便、イレウス、しゃっくり、舌痛、肛門周囲炎	
肝　臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、肝機能異常	LDH上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇		
代謝異常		電解質異常、血中尿酸上昇・低下		
循環器			頻脈、低血圧、ECG異常、高血圧、心膜炎	
血液凝固系		フィブリノーゲン増加、凝固時間延長・短縮、出血、FDP増加	播種性血管内凝固症候群、血痰	
腎　臓		BUN上昇･低下、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性	尿糖陽性、尿潜血、尿円柱、尿中結晶、腎機能異常	
その他	倦怠(感)、発熱、CRP上昇、感染、敗血症、低蛋白血症	結膜炎、体重増加･減少、CK(CPK)上昇･低下、浮腫(末梢性、顔面、頚部等)	ウロビリノーゲン陽性、薬物性発熱、筋(肉)痛、胸膜炎、腹水、IgG減少、出血性膀胱炎	血栓性静脈炎

＊：海外文献で報告された副作用又は自発報告による副作用等のため頻度不明。

5.高齢者への投与

60歳以上の高齢者には、中枢神経系障害があらわれやすいので十分注意し、1 回投与量1.5g/m²までの減量投与も考慮し、症状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。

また、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど、患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。

地固め療法においても、支持療法を積極的に行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、本療法を高齢者に施行するにあたっては、患者の全身状態等を考慮し、慎重に患者を選択すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦

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。

［催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。］

⑵授乳婦

授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］

7.過量投与

外国において、4.5g/m²を 1 時間かけて静脈内注入し、12時間毎に12回投与した結果、不可逆的な中枢神経系障害があらわれたとの報告がある。

8. 適用上の注意

⑴細菌汚染に注意して用時調製し、未使用の残液は適切に廃棄すること。

⑵キロサイドN注400mgには「一点カットアンプル」を採用しているが、異物の混入を避けるため、カット部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。

※9. その他の注意

⑴本剤と他の抗腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

⑵染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている[14),15)]。

薬物動態[注)]

注)：日本人のデータでない。

注)：本剤の承認された1回用量は2 g/m²である。

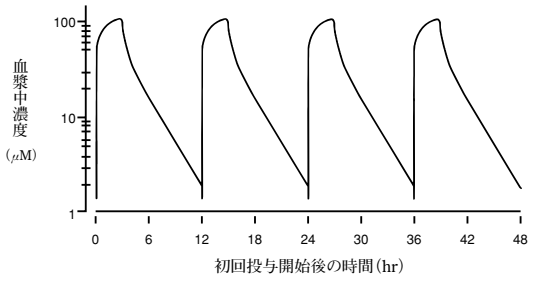
1. 血漿中濃度

⑴単回静脈内投与[1)]

^{3}H-シタラビンの3 g/m²を癌患者に単回静脈内投与した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相10～20分、第二相2～3時間の半減期で消失した。

⑵持続点滴静脈内投与[2)]

急性白血病患者4例にシタラビン3 g/m²/回を12時間毎に3時間持続点滴静脈内投与して得られた薬動学的パラメータを用いてシミュレートした血漿中シタラビン濃度推移を示す。



シタラビン3 g/m²を12時間毎に3時間持続点滴静脈内注射後の血漿中シタラビン濃度経時推移（シミュレーション）

2. 代謝と排泄[1)]

シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内投与あるいは持続点滴静脈内投与すると90%以上が肝臓、血液中等で uracil arabinoside（Ara-U）に代謝され、その大部分が24時間以内に尿中に排泄された。

シタラビンの尿中排泄率

投与経路	投与量 (mg/m²)	患者数	24時間累積尿中排泄 (% of 用量、平均値)		
			合計	Ara-C	Ara-U
静脈内投与	47～3000	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内投与	100～400	4	83.8	7.8	76.0

臨床成績

1. 再発・難治性急性白血病に対する効果[3)]

国内43施設において再発あるいは難治性急性白血病を対象にキロサイドN注400mgの臨床試験を実施した。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率 (「部分寛解」以上)
46.2%（18/39）	5.1%（2/39）	51.3%（20/39）

2. 再発・難治性急性リンパ性白血病に対する効果（併用療法）[4)～7),注)]

注)：日本人のデータでない。

注)：本剤の承認された1回用量は2 g/m²である。

外国において再発・難治性急性リンパ性白血病を対象に実施されたシタラビン大量療法（2～3 g/m²/12時間×4～10回）を組み入れた併用療法では、ミトキサントロンとの併用で完全寛解率64%（7/11例）及び50%（12/24例）。Lアスパラギナーゼとの併用で完全寛解率45%（10/22例）。エトポシドとの併用で完全寛解率56%（10/18例）であった。

3. 再発・難治性悪性リンパ腫に対する効果（併用療法）[16)～18),注)]

注)：日本人のデータでない。

注)：本剤の承認された1回用量は2 g/m²である。

外国において再発・難治性悪性リンパ腫を対象に実施されたシタラビン大量療法を組み入れた併用療法における完全寛解率はそれぞれ、DHAP（シタラビン2 g/m²×2＋デキサメタゾン＋シスプラチン）で31%（28/90例）、ESHAP（シタラビン2 g/m²×1＋エトポシド＋メチルプレドニゾロン＋シスプラチン）で37%（45/122例）、NOAC（シタラビン3 g/m²×2＋ミトキサントロン）で23%（7/31例）であった。

薬効薬理

シタラビン大量療法における薬理学的特徴は以下のとおりである。

⑴シタラビン大量投与によりヌクレオシド細胞膜透過能の低下を克服する細胞外シタラビン濃度を得る[8)]。

再発・難治性白血病患者では白血病細胞におけるヌクレオシド細胞膜透過能が低下していると考えられている[19)]。シタラビン大量療法で細胞外のシタラビン濃度を高めることにより、細胞内外の濃度差が大きくなり、トランスポーターを介する膜透過が亢進し、細胞内シタラビン濃度が上昇する。そのため、リン酸化の基質であるシタラビンの量が増加し、結果的に細胞内Ara-CTP濃度の上昇をもたらし、抗腫瘍効果に結びつくものと考えられる[20)]。

⑵シタラビン大量投与により細胞内Ara-CTP濃度を高め、薬剤耐性を克服する[10),21)]。

⑶シタラビン大量投与時に生成するAra-Uがシタラビンの殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強させる[9)～11)]。

①生成物の競合阻害を介しデオキシシチジンデアミナーゼによるシタラビン不活性化を抑制する。

②細胞周期をS期に滞留させ、このS期細胞の蓄積が、デオキシシチジンキナーゼ等のS期に特異的な酵素の相対的増加を引き起こし、シタラビン→Ara-CMP→Ara-CTP→シタラビン-DNAの代謝を促進する。

⑷シタラビン大量投与により到達する最高血漿中濃度以下の濃度で、細胞周期のS期に特異的にアポトーシスを誘導する[12),13)]。

有効成分に関する理化学的知見

一　般　名：シタラビン（Cytarabine）（JAN）

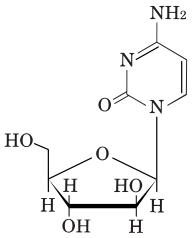
慣　用　名：シトシンアラビノシド（Cytosine arabinoside）

化　学　名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine

分　子　式：$C_9H_{13}N_3O_5$

分　子　量：243.22

化学構造式：



融　　点：約214℃（分解）

性　　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

取扱い上の注意

本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

包　　装

キロサイドN注400mg：10管
キロサイドN注１g　：１バイアル

主 要 文 献

1）Ho, D. H. W., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 12, 944（1971）
2）Capizzi, R. L., et al.：J. Clin. Oncol.,1（12）, 763（1983）
3）宮脇修一、他：癌と化学療法, 25（14）, 2229（1998）
4）Hiddemann, W., et al.：Sem. Oncol., 14（2）Sl, 73（1987）
5）Wells, R. J., et al.：J. Clin. Oncol., 3, 998（1985）
6）Gore, M., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 23, 373（1989）
7）Hiddemann, W., et al.：Leukemia,4（9）, 637（1990）
8）White, J. C., et al.：J. Clin. Invest., 79, 380（1987）
9）Chandrasekaran, B., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 29, 455（1992）
10）Yang, J. L., et al.：J. Clin. Invest., 75, 141（1985）
11）Chandrasekaran, B., et al.：Cancer Res., 49, 3259（1989）
12）Gunji, H., et al.：Cancer Res., 51, 741（1991）
13）Gorczyca, W., et al.：Cancer Res., 53, 3186（1993）
14）Benedict, W. F., et al.：Science, 171, 680（1971）
15）Kouri, R. E., et al.：Cancer Res., 35, 2413（1975）
16）Velasquez, W. S., et al.：Blood, 71（1）, 117（1988）
17）Velasquez, W. S., et al.：J. Clin. Oncol., 12（6）, 1169（1994）
18）Ho, A. D., et al.：Cancer, 64, 1388（1989）
19）Wiley, J. S., et al.：J. Clin. Invest., 69, 479（1982）
20）Furth, J. J., et al.：Cancer Res., 28, 2061（1968）
21）Kees, U. R., et al.：Cancer Res., 49, 3015（1989）

文献請求先

日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル　0120-321-372
TEL　075-321-9064
FAX　075-321-9061

製造販売元
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

※※2018年10月改訂（第16版）
※2016年２月改訂

葉酸代謝拮抗剤

劇薬、処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号
８７４２２２

メソトレキセート®点滴静注液200mg
メソトレキセート®点滴静注液1000mg

METHOTREXATE® INJECTION 200mg・1000mg
メトトレキサート注射液

※※貯　　法：室温保存、遮光保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載
注　　意：残液は廃棄すること。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	200 mg	1000 mg
承認番号	22000AMX00979	22400AMX00984
薬価収載	2008年６月	2012年12月
販売開始	2008年６月	2013年２月
再審査結果	1989年12月	—
国際誕生	1953年12月	

【警　告】

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法：
メトトレキサート・ロイコボリン救援療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。
また、緊急時に十分に措置できる医療施設及び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行うこと。
なお、本療法の開始にあたっては、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.本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.肝障害のある患者［肝障害を増悪させるおそれがある。］
3.腎障害のある患者［本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。］
4.胸水、腹水等のある患者［胸水、腹水等に長時間貯留して毒性が増強されることがある。］

【組成・性状】

1.組成

１バイアル中：

販売名 ＼ 成分 ＼ 容量	メソトレキセート点滴静注液 200 mg	メソトレキセート点滴静注液 1000 mg
	8 mL	40 mL
有効成分	日局　メトトレキサート　200 mg	日局　メトトレキサート　1000 mg
添加物	等張化剤 pH調節剤	

2.性状

本剤は黄色澄明の水性注射液である。

pH	8.0～9.0
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約0.9

【効能・効果】

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法：

肉腫（骨肉腫、軟部肉腫等）
急性白血病の中枢神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解
悪性リンパ腫の中枢神経系への浸潤に対する寛解

【用法・用量】

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法：

肉腫

メトトレキサートとして、通常、１週間に１回100～300 mg/kgを約６時間で点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う注）。メトトレキサートの投与間隔は、１～４週間とする。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

急性白血病、悪性リンパ腫

メトトレキサートとして、通常、１週間に１回30～100 mg/kg（有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、１回メトトレキサートとして30 mg/kg以上の静脈内注射が必要）を約６時間で点滴静脈内注射する。
その後、ロイコボリンの投与を行う注）。メトトレキサートの投与間隔は、１～４週間とする。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

注）ロイコボリンの投与は、メトトレキサート投与終了後、通常、３時間後よりロイコボリンとして15 mgを３時間毎に９回静脈内注射、以後６時間毎に８回静脈内又は筋肉内注射する。
メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合にはロイコボリンの用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

（注射液の調製法）

希釈して用いる場合には、本剤を生理食塩液又は５％ブドウ糖液等に加えて250～500 mLとなるように調製する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。
なお、調製後は速やかに使用すること。

【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)骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。］
(2)感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。］
(3)水痘患者［致命的全身障害があらわれることがある。］

2.重要な基本的注意

(1)**骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）**を行うなど、患者の状態を十分観察すること。**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。
また、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。
メトトレキサート・ロイコボリン救援療法においては、投与後一定期間は頻回にメトトレキサートの血中濃度を測定し、メトトレキサート投与開始後24時間のメトトレキサートの濃度が１×10^{-5}モル濃度、48時間の濃度が１×10^{-6}モル濃度、72時間の濃度が１×10^{-7}モル濃度以上の時、重篤な副作用が発現する危険性が高いので、ロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救援投与の延長等の処置を行うこと。
(2)出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害があらわれることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の症状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。また、患者に対し、口内炎があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。

⑶**感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
⑷小児及び高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
⑸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。
⑹本剤と放射線療法の併用により軟部組織壊死及び骨壊死の発現頻度が高まるという報告がある。併用治療を行う場合には当該症状の発現を考慮すること。また、併用治療後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
⑺**メトトレキサート・ロイコボリン救援療法**においては、尿が酸性側に傾くと、メトトレキサートの結晶が尿細管に沈着するおそれがあるので、**尿のアルカリ化**と同時に、**十分な水分の補給**を行い、メトトレキサートの尿への排泄を促すよう考慮すること。
なお、利尿剤の選択にあたっては、**尿を酸性化する薬剤**（例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等）**の使用を避ける**こと。
⑻免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。
⑼B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

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
サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの排泄剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの排泄剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム		両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ペニシリン （ピペラシリンナトリウム等） プロベネシド		併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
シプロフロキサシン		発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。
レフルノミド		併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
プロトンポンプ阻害剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの排泄剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。なお、高用量のメトトレキサートを投与する場合には、一時的にプロトンポンプ阻害剤の投与を中止することを考慮すること。	機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。
ポルフィマーナトリウム	光線過敏症を起こすことがある。	ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。

4.副作用[1)]

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法において副作用集計対象となった222例中、212例（95.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは食欲不振（77.0%）、嘔気・嘔吐（71.2%）、ALT（GPT）上昇（43.7%）、AST（GOT）上昇（35.6%）等であった。（再審査終了時の集計）
なお、本項には自発報告等副作用発現頻度が算出できない副作用報告を含む。

⑴**重大な副作用**

1) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（冷感、呼吸困難、血圧低下等）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) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある）、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがあるので、頻回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、休薬等の適切な処置を行うこと。

3) 感染症（頻度不明）：呼吸不全にいたるような肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む）、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、帯状疱疹等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

4) 劇症肝炎、肝不全（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがあるので、頻回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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー（いずれも頻度不明）：急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、頻回に腎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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎、肺線維症、胸水（いずれも頻度不明）：間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、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) **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）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な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、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等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。

8) **出血性腸炎（5％未満）、壊死性腸炎（頻度不明）**：出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状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。

9) **膵炎（頻度不明）**：膵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には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **骨粗鬆症（頻度不明）**：骨粗鬆症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、骨塩量減少等の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) **脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群（いずれも頻度不明）**：脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害（痙攣、麻痺、失語、認知症、昏睡）、ギランバレー症候群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。

⑵その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

	50%以上	5～50%未満	5％未満	頻度不明
過敏症[注1]		発熱、発疹		蕁麻疹、そう痒
血液		出血		低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓		ALT（GPT）、AST（GOT）の上昇		黄疸、脂肪肝、Al-Pの上昇、LDHの上昇
腎臓			BUN、クレアチニンの上昇	血尿、蛋白尿
消化器	食欲不振、嘔気・嘔吐	口内炎、下痢、腹痛		消化管潰瘍・出血、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
皮膚		脱毛		光線過敏症[注2]、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、結節、皮膚潰瘍
精神神経系		頭痛	意識障害、しびれ感	眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、味覚異常、めまい、錯感覚
呼吸器			呼吸困難	咳嗽
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
※その他			倦怠感	膀胱炎、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

注1：投与を中止すること。
注2：投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与

高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすいので、腎機能検査値に十分注意し、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

⑴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。［催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）で催奇形作用が報告されている。］

⑵母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児（1歳未満）に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8.臨床検査結果に及ぼす影響

トリメトプリム（スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤）を併用した場合、2水素葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase：DHFR）を用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上高値を呈することがあるので注意すること。

9.過量投与

徴候・症状：

外国で過量投与時に報告された主な症状は血液障害及び消化管障害であった。また、重篤な副作用を発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されている。

処置：

過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与するとともに、本剤の排泄を促進するために水分補給と尿のアルカリ化を行うこと。本剤とホリナートカルシウムの投与間隔が長いほど、ホリナートカルシウムの効果が低下することがある。

10.投与上の注意

⑴療法開始前、療法中の注意

1) 本療法前に臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査等）は必ず実施すること。肝、腎、骨髄機能等がすべて正常又はこれに準ずることを確認し、本療法を開始すること。

2) 尿を経時的にチェックしpH7.0以上に維持すること。
尿が酸性側に傾くと、メトトレキサートの結晶が尿細管に沈着するおそれがあるので、500 mLの補液あたり17～34 mEqの炭酸水素ナトリウム（7％メイロン20 mL 1～2管/補液500 mL）をメトトレキサート投与前日からロイコボリン救援投与終了まで継続投与すること。同時に十分な水分の補給（100～150 mL/m^2/時間）を行い、メトトレキサートの尿への排泄を促すよう考慮し、全尿量のチェックを経時的（6時間ごと）に行うこと。

3) アセタゾラミドの投与を行うこと。
アセタゾラミドは利尿及び尿のアルカリ化作用を有するので、アセタゾラミド250～500 mg/日をメトトレキサート投与前日からロイコボリンの救援投与終了まで経口又は静脈内投与すること。

4) 尿を酸性化する利尿剤（例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等）の使用を避けること。

⑵療法中、療法後の注意

1) 白血球・血小板数が著減した場合、白血球・血小板輸血等の適切な処置を行い、必要に応じて抗生物質の投与を考慮すること。

2) メトトレキサートの血中濃度を経時的に測定すること。
メトトレキサートの血中濃度の危険限界は24時間値で1×10^{-5}モル濃度、48時間値で1×10^{-6}モル濃度、72時間値で1×10^{-7}モル濃度であるので危険限界以上の濃度の際はロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救援投与の延長等の処置を行うこと。

3) メトトレキサート投与48時間後の血中濃度値は副作用モニターの観点から重要な指標となるので、48時間後の血中濃度の測定は必ず実施すること。

4) 通常、ロイコボリン救援投与はメトトレキサート投与終了3時間後から開始し、72時間行うこと。しかし、72時間後もメトトレキサートの血中濃度が1×10^{-7}モル濃度以上の場合には、血中濃度が1×10^{-7}モル濃度未満になるまで十分な水分の補給、尿のアルカリ化及びロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救援投与の延長等の処置を行うこと。

5) 激しい口内潰瘍、下痢、下血等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと（例えば、1日数回100 mLの水にロイコボリン15 mgを加えた液を含嗽させた後、そのまま内服させる試みが報告されている）。

6)メトトレキサートの高い血中濃度持続による重篤な骨髄抑制、肝・腎機能の著しい低下、持続する口内潰瘍、下痢、下血等の副作用があらわれた場合には大量のロイコボリン救援投与を実施すること。

7)メトトレキサート投与後４日目に臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査等）を実施すること。なお、必要に応じ継続実施すること。

11.適用上の注意

調製方法

調製した注射液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。なお、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。

12.その他の注意

(1)本剤を長期使用した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、悪性リンパ腫、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次発癌が発生したとの報告がある。

(2)免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。

【薬物動態】

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法[2~4]

(参考)

肝・腎機能、骨髄機能の正常な骨肉腫患者27例にアドリアマイシン、ビンクリスチン及びメトトレキサート・ロイコボリン救援療法を施行した。メトトレキサートの投与量は100、150、200、250、300 mg/kgあるいは350 mg/kgで、いずれも６時間以内の点滴静注を行った。この時のメトトレキサート全投与量（180回）における平均血中濃度は、６時間後は1×10^{-5} mol/L以上を示し、72時間後に1×10^{-7} mol/L以下を示した。また、メトトレキサート投与量と血中濃度の関係については、投与後６、24、48時間後の血中濃度は投与量に依存して増加するが、72時間後の血中濃度は投与量に関係なく、1×10^{-7} mol/L以下を示した。

小児の急性白血病及び悪性リンパ腫等の患者に対してメトトレキサート・ロイコボリン救援療法を施行し、延べ284例の血清中メトトレキサート濃度と延べ43例の髄液中濃度を測定した。メトトレキサートの投与量は25～100 mg/kgで、これを６時間かけて点滴静注したとき、投与開始６時間後の血清中濃度は$1.47\sim2.54\times10^{-4}$ mol/Lであり、以後24時間後で$1.24\sim8.60\times10^{-6}$ mol/L、48時間以後は1×10^{-7} mol/Lのレベルまで低下した。また、髄液中濃度は、投与開始６時間後において25～50 mg/kg投与群では8.15×10^{-7} mol/L、75～100 mg/kg群では2.73×10^{-6} mol/Lを示し、24時間後はそれぞれ、4.59×10^{-7} mol/L、5.47×10^{-7} mol/Lであった。以後漸減し、72時間後にはいずれも1×10^{-7} mol/L以下に低下した。

小児悪性腫瘍患者24例にメトトレキサート・ロイコボリン救援療法としてメトトレキサートの750～9000 mg/m²を６時間点滴静注したときの血清中濃度を測定した。投与量750～1500 mg/m²群（延べ98回）の投与開始24、48、72時間後のメトトレキサート血清中濃度は、それぞれ1.47×10^{-6} mol/L、1.92×10^{-7} mol/L、1.26×10^{-7} mol/L、投与量2250～3000 mg/m²群（延べ68回）ではそれぞれ1.37×10^{-6} mol/L、1.95×10^{-7} mol/L、1.08×10^{-7} mol/L、投与量9000 mg/m²群（延べ13回）ではそれぞれ1.52×10^{-6} mol/L、1.54×10^{-6} mol/L、0.97×10^{-7} mol/Lであった。

【臨床成績】

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法[5,6]

注射用メソトレキセート50 mgの承認申請に添付した多施設共同研究による臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

肉腫：肺転移巣を有する肉腫35例（骨肉腫23例、その他の骨・軟部肉腫12例）において、肺転移巣の50%以上の縮小を指標として算出した有効率は20%（７例）である。特に、骨肉腫、肺転移の３例には、本療法により、転移巣の完全消失が認められている。

急性白血病：他剤に無効でかつ中枢神経系浸潤の急性白血病10例に対する有効率は70%（10例中、完全寛解２例、不完全寛解５例）である。
また、睾丸浸潤を来した急性白血病３例に対する有効率は67%（３例中、完全寛解１例、不完全寛解１例）である。

悪性リンパ腫：他剤に無効でかつ中枢神経系浸潤の悪性リンパ腫６例に対する有効率は17%（６例中、完全寛解１例）である。

【薬効薬理】

メトトレキサートは、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させる酵素dihydrofolate reductase（DHFR）の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する[7~9]。

メトトレキサート・ロイコボリン救援療法[8,9]

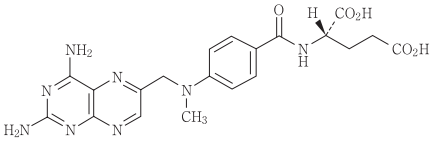
ある種の癌細胞（骨肉腫細胞等）では能動的に取り込む機構が欠落しているため、大量のメトトレキサート投与により受動的に取り込ませ、一定時間後にメトトレキサートの解毒剤であるロイコボリンを投与し、能動的にロイコボリンを取り込むことのできる正常細胞を救援する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メトトレキサート（Methotrexate）

化学名：*N*-[4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)(methyl)amino]benzoyl]-L-glutamic acid

構造式：



分子式：$C_{20}H_{22}N_8O_5$

分子量：454.44

性　状：本品は黄褐色の結晶性の粉末である。本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。本品は光によって徐々に変化する。

【包　　装】

メソトレキセート点滴静注液200 mg：１バイアル

メソトレキセート点滴静注液1000 mg：１バイアル

【主要文献】

1)社内資料：メトトレキサート・ロイコボリン救援療法 副作用集計 [L70010000059]

2)高田　典彦ほか：癌と化学療法 7(6)：994，1980 [L70010000079]

3)藤本　孟男ほか：癌と化学療法 6(Suppl. 2)：279，1979 [L70010000071]

4)佐々木　邦明ほか：日本癌治療学会誌 14(6)：988，1979 [L70010000117]

5)福間　久俊ほか：癌と化学療法 7(9)：1641，1980 [L70010000082]

6)木村　禧代二ほか：癌と化学療法 9(3)：421，1982 [L70010000072]

7)Bleyer W A：Cancer 41(1)：36，1978 [L70010000009]

8)Djerassi Isaac. et al.：Clin Pediatr(Phila)(1962-)5(8)：502，1966 [L70010000018]

9)Jaffe N. et al.：Cancer 31(6)：1367，1973 [L70010000010]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

＊＊2015年４月改訂（第11版）
＊2015年２月改訂

＊ 規制区分：劇薬
処方箋医薬品注）
貯　　法：遮光、室温保存
吸湿注意
＊ 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤

塩酸プロカルバジンカプセル50mg「中外」

PROCARBAZINE HYDROCHLORIDE CAPSULE 50mg“CHUGAI”

プロカルバジン塩酸塩カプセル

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	21700AMY00082
薬価収載	2005年７月
販売開始	1978年４月
効能追加	2005年２月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. アルコール（飲酒）を摂取中の患者（「相互作用」の項参照）

＊＊【組成・性状】

販　売　名		塩酸プロカルバジンカプセル50mg「中外」
成　分（1カプセル中）	有効成分・含有量	日局プロカルバジン塩酸塩 58.3mg（プロカルバジンとして 50mg）
	添加物	内容物：D－マンニトール、トウモロコシデンプン、タルク カプセル：赤色３号、黄色４号（タートラジン）、酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
色	キャップ	淡黄色
	ボディー	
剤　　形		硬カプセル（２号）
外　　形		
長　　径		約17.6mm
平 均 重 量		約318mg
識別コード		プロカルバジン／50mg

【効能・効果】

○悪性リンパ腫（ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫）
○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫

【用法・用量】

1.通常成人では、プロカルバジンとして１日50～100mg（１～２カプセル）を１～２回に分割して経口投与を開始する。その後約１週間以内に漸増し、プロカルバジンとして１日150～300mg（３～６カプセル）を３回に分割投与し、臨床効果が明らかとなるまで連日投与する。
悪性リンパ腫の寛解導入までに要する総投与量は、プロカルバジンとして通常５～７gである。

2.悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
プロカルバジンとして１日量60～75mg/m²を14日間経口投与し、これを6～8週毎に繰り返す。体表面積より算出されたプロカルバジンの１日量が75mg未満の場合は、50mg（１カプセル）、75mg以上125mg未満となった場合は100mg（２カプセル）、125mg以上175mg未満となった場合は150mg（３カプセル）を１日１～３回に分割して投与する。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献（「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン（脳腫瘍）」、「抗がん剤報告書：硫酸ビンクリスチン（脳腫瘍）」等）を熟読すること。

【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)骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制が増強するおそれがある。］
(2)肝障害又は腎障害のある患者
(3)感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。］
(4)小児（「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照）
(5)水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］

2.重要な基本的注意
(1)**骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また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)**感染症・出血傾向**の発現又は増悪に十分に注意すること。
(3)小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
(4)外国においてプロカルバジン塩酸塩を含むMOPP療法を受けた小児ホジキン病患者で、非可逆的な精子形成不全（無精子症等）などの性腺障害が認められたとの報告があるので、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）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒）	アルコールに対する耐性を低下させるおそれがあるので、治療中は禁酒させること。	ジスルフィラム様作用によると考えられている。

(2)**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
フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 三環系抗うつ剤 交感神経興奮剤	本剤を大量投与した場合、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	本剤は弱いMAO阻害作用を有するためと考えられている。 危険因子：本剤の大量投与

＊4.副作用

承認時までの調査及び承認時以降の調査648例において、副作用は502例（77.5％）に認められた。主な副作用は食欲不振254件（39.2％）、白血球減少218件（33.6％）、嘔気200件（30.9％）等であった。（1977年1月集計時）

悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）の使用成績調査における安全性解析対象例は253例であり、併用療法による副作用及び臨床検査値異常は176例（69.6％）に認められた。主な副作用は白血球減少130例（51.4％）、血小板減少98例（38.7％）、好中球減少23例（9.1％）等であった。（使用成績調査終了時）

⑴重大な副作用

1）**間質性肺炎**（0.9％）：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、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）**骨髄抑制：汎血球減少**（0.1％）、**白血球減少**（35.1％）、**好中球減少**（2.6％）、**血小板減少**（17.6％）、**貧血**（3.6％）があらわれることがある。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。

3）**痙攣発作**（頻度不明）：痙攣発作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。

⑵その他の副作用

次のような副作用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。

（頻度不明は※）

	10％以上又は頻度不明	1～10％未満	1％未満
血液		ヘモグロビン減少	出血
肝臓		ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、肝機能異常	
腎臓			BUN上昇
消化器	食欲減退（29.5％）、悪心（23.3％）、嘔吐（13.2％）	下痢、口内炎	腹痛、便秘、口渇
皮膚	脱毛症（11.1％）	発疹	紅斑、色素沈着障害、瘙痒症、皮膚硬化症
精神神経系	神経過敏※	倦怠感、感覚障害、末梢性ニューロパチー	頭痛、嗜眠、振戦、浮動性めまい、多幸気分、反射消失
その他	筋肉痛※	発熱	筋力低下、動悸

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、慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴動物実験で催奇形作用が報告されているので、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が望ましい。［ラット、マウスにおいて、胎児の外形、骨格、内臓異常（20、60mg/kg/日）が、また、胎児致死の増加、発育抑制が報告されている。育成児においては、脳の発達異常（ラット20mg/kg/日、マウス6.5、20mg/kg/日）が報告されている。］

⑵授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。［安全性は確立していない。］

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8.その他の注意

⑴本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群、肺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

⑵ラットに経口投与した実験で乳腺腫瘍が、マウスに経口、腹腔内投与した実験で肺腫瘍及び白血病が、サルに経口、皮下、腹腔内投与した実験で白血病が発生したとの報告がある。

⑶動物実験（マウス、腹腔内投与）で、精子形成の抑制を認めたとの報告がある。

【薬物動態】

＜外国人における成績（参考）＞

1.血中濃度

肝・腎機能正常な患者2例に^{14}C-プロカルバジン30mgを絶食後単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度は60分後に最高値約0.6μg/mLに達した。また、腸管からほぼ完全に吸収されると示唆された。

2.代謝[1)]

患者5例に^{14}C-プロカルバジン250mgを単回静脈内投与したとき、未変化体は急速に分解され（血中濃度半減期約7分）、酸化物であるアゾ誘導体の濃度が急上昇した。アゾ誘導体はさらにテレフタル酸イソプロピルアミドとなり、尿中に排泄された。

3.排泄[2)]

肝・腎機能正常な患者3例に^{14}C-プロカルバジン25～30mgを単回静脈内投与したとき、24時間までの尿中排泄率は67.4～70.5％（平均68％）、3日目までの糞中排泄率は3.9～9.3％（平均7％）であった。

【臨床成績】[3)]

承認時迄に国内で実施された臨床試験における、ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫の患者全132例の有効率（部分寛解以上）は以下のとおりであった。

疾患名	単独療法			
	症例数	完全寛解	部分寛解	有効率（％）
ホジキン病	34	13	13	76.5
細網肉腫	13	4	4	61.5
リンパ肉腫	12	2	1	25.0
合　計	59	19	18	62.7

疾患名	併用療法			
	症例数	完全寛解	部分寛解	有効率（％）
ホジキン病	25	10	10	80.0
細網肉腫	40	14	17	77.5
リンパ肉腫	8	1	6	87.5
合　計	73	25	33	79.5

【薬効薬理】

1.細胞学的又は染色体に対する作用[4－6)]

腹水癌移植ラットにおいて、染色体異常及び巨細胞出現等の細胞学的効果が認められた。

また、エールリッヒ腹水癌移植マウスにおいて、有糸分裂指数の低下、中間期延長、染色体切断率の上昇等、染色体に対する作用が認められた。

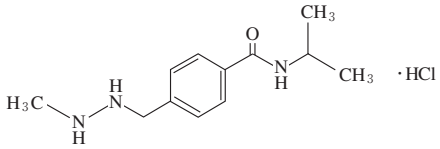
2.核酸及び蛋白合成に及ぼす作用[7－10)]

組織培養された癌細胞において、各種標識アミノ酸（^{14}C-glycine）の核酸及び蛋白への取り込み率を抑制した。

担癌マウスにおいては、核酸及び蛋白合成の抑制がみられ、transfer-RNAのメチル化に及ぼす影響が示唆された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プロカルバジン塩酸塩（Procarbazine Hydrochloride）（JAN）
化学名：*N*-（1-Methylethyl）-4-［（2-methylhydrazino）methyl］benzamide monohydrochloride
構造式：



分子式：$C_{12}H_{19}N_3O \cdot HCl$
分子量：257.76
性　状：白色～帯淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。希塩酸に溶ける。
融　点：約223℃（分解）

【包　　装】

塩酸プロカルバジンカプセル50mg「中外」：100カプセル（バラ）

【主要文献】

1）Raaflaub, J., et al.：Experientia　**21**：44，1965
2）Schwartz, D. E., et al.：Arzneim.-Forsch.　**17**：1389，1967
3）社内資料：悪性リンパ腫における有効率
4）佐藤　博，他：第28回日本癌学会総会記事：222，1969
5）Rutishauser, A., et al.：Experientia　**19**：131，1963
6）Llombart, A. Jr., et al.：Oncology　**23**：201，1969
7）Fölsch, E., et al.：Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 70 Kongress，1964，P. 995
8）白川　茂，他：基礎と臨床　**6**：889，1972
9）Kreis, W., et al.：Experientia　**21**：284，1965
10）Kreis, W.：Cancer Res.　**30**：82，1970

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元　中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

※※2015年２月改訂　8
※2014年８月改訂　7

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤

オンコビン®注射用 1mg

Oncovin® for Inj. 1mg

ビンクリスチン硫酸塩製剤

〈規制区分〉
劇薬、処方箋医薬品*
〈貯　　法〉
冷所保存
〈使用期限〉
３年（バイアル及び外箱に表示）

＊注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21300AMY00373
薬価収載	2001年９月
販売開始	2004年４月
再評価結果	1989年12月
効能追加	2013年３月

【警　告】
本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁　忌】（次の患者又は部位には投与しないこと）
１．次の患者には投与しないこと
（1）本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
（2）脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病の患者
［「重要な基本的注意」の項参照］
２．次の部位には投与しないこと
髄腔内
［「適用上の注意」（2）投与経路の項参照］

【組成・性状】

１．組　成

オンコビン注射用1mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	ビンクリスチン硫酸塩	1mg
添加物・含有量	乳糖水和物	10mg

２．製剤の性状

オンコビン注射用1mgは、白色～微黄白色の凍結乾燥製剤である。

pH	4.0～6.0
浸透圧比	約1 （本剤1バイアルを生理食塩液10mLに溶解時）

（浸透圧比：日局生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

１．白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）
２．悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）
３．小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）
４．以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
多発性骨髄腫
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
５．褐色細胞腫

【用法・用量】

１．白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）及び小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）の場合
通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児0.05～0.1mg/kg、成人0.02～0.05mg/kgを週1回静脈注射する。
ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。
２．多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1日量0.4mgを24時間持続静脈注射する。これを4日間連続で行い、その後17～24日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
３．悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
ビンクリスチン硫酸塩として1.4mg/m^2（体表面積）を、2回静脈注射する。1回目の投与の3週間後に2回目の投与を行い、6～8週を1クールとし、投与を繰り返す。
ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。
４．褐色細胞腫の場合
シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1日1回1.4mg/m^2（体表面積）を静脈注射し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。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）外国では体重10kg以下の小児への初期投与量を0.05mg/kg週1回静脈注射すべきであるとされている。
（2）ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24時間持続静脈注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
（3）悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献（「抗がん剤報告書：プロカルバジン塩酸塩（脳腫瘍）」、「抗がん剤報告書：ビンクリスチン硫酸塩（脳腫瘍）」等）を熟読すること。
（4）褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。

【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) 肝障害のある患者
[本剤の代謝及び排泄が遅延し副作用が増強する可能性がある。]

(2) 腎障害のある患者

(3) 骨髄抑制のある患者
[本剤には骨髄抑制作用がある。]

(4) 感染症を合併している患者
[本剤には骨髄抑制作用があり、感染症を増悪させることがある。]

(5) 神経・筋疾患の既往歴のある患者
[末梢神経障害及び筋障害が強くあらわれることがある。]

(6) 虚血性心疾患のある患者
[心筋虚血症状が強くあらわれることがある。]

(7) 水痘患者
[致命的な全身障害があらわれることがある。]

(8) 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]

2．重要な基本的注意

(1) 本剤の用量規制因子は神経毒性であり、用量依存的に重篤な末梢神経障害及び筋障害が起こることがあるので、使用に際しては、臨床症状、患者の状態を十分に観察し、また臨床検査（末梢神経伝達速度検査、握力測定、振動覚を含む知覚検査など）を定期的に行う。しびれ、麻痺、知覚異常等の異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
また、シャルコー・マリー・トゥース病の罹患歴、家族歴の調査等を行い、脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病が疑われる場合には本剤の投与を行わないこと。

(2) 骨髄抑制作用に起因する重篤な副作用（致命的な感染症及び出血）が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
また、骨髄抑制のある患者、感染症を合併している患者、長期間使用患者等のリスク患者では、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、適切な治療設備（無菌室、簡易無菌室等）、G-CSF製剤、また抗生剤等の使用に関しても考慮すること。

(3) 高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

(4) 治療時に腫瘍が崩壊する腫瘍崩壊症候群（腹部痛、血尿、高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、腎不全）を伴うことがある。特に治療開始後3～4週間は、血清尿酸値上昇を避けるため補液による尿量確保や尿のアルカリ化を促すとともに、頻繁に尿酸値や尿量を測定するなど、患者の状態を十分に観察し注意すること。

(5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

(6) 本剤を含む多剤併用化学療法を受けた患者で、非可逆的な性腺障害（精子形成不全（無精子症等）、無月経等）が認められたとの報告があるので、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。

(7) 本剤は脳血液関門を十分に通過しないと考えられるので、白血病性中枢神経障害の合併が認められる症例に使用する場合には、他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。

(8) ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24時間持続静脈注射を実施する場合は、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内にカテーテルを留置することによる感染症の合併に十分注意すること。

(9) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。

(10) 褐色細胞腫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：ビンクリスチン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））[1]」等）を熟読すること。

3．相互作用

本剤の代謝は肝チトクロームP-450 3Aが関与するとされていることから、肝チトクロームP-450 3Aを阻害する薬剤との併用において、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、ミコナゾール等	本剤の筋神経系の副作用が増強することがあるので、副作用が発現した場合には、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は肝チトクロームP-450 3Aにより代謝される。アゾール系抗真菌剤は肝チトクロームP-450 3Aを阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
フェニトイン	フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。	本剤は併用によりフェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。
神経毒性を有する薬剤 白金含有の抗悪性腫瘍剤等	神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害（難聴）が増強する可能性がある。	ともに神経毒性を有する。
L-アスパラギナーゼ	神経系及び造血器系の障害が増強する可能性がある。毒性を最小にとどめるためにL-アスパラギナーゼ投与の12～24時間前に本剤を投与することが望ましい。	本剤投与の前にL-アスパラギナーゼを投与すると本剤の肝クリアランスを低下させる可能性がある。
マイトマイシンC	ビンカアルカロイド製剤で、マイトマイシンCとの併用時に呼吸困難及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	機序不明
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等が発現したとの報告がある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	肝を含む病巣への放射線照射を施行中の患者に、本剤を併用すると肝毒性が増強するとの報告がある。	機序不明

4．副作用

※※〈概要〉

承認時における安全性評価対象例は、単独投与例62例及び併用投与例125例であった。そのうち認められた主な副作用はしびれ感62例（33.2%）、脱毛41例（21.9%）、下肢深部反射減弱・消失20例（10.7%）、倦怠感（3.7%）、四肢疼痛（3.2%）、筋萎縮（2.1%）、眩暈（1.1%）、排尿困難（1.1%）であった。

[承認時]

悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）の使用成績調査における安全性解析対象例は253例であり、併用療法による副作用及び臨床検査値異常の発現率は、69.6%であった。主なものは白血球減少130例（51.4%）、血小板減少98例（38.7%）、好中球減少23例（9.1%）、貧血22例（8.7%）、肝機能異常28例（11.1%）、食欲不振13例（5.1%）、悪心・嘔吐12例（4.7%）、発疹8例（3.2%）であった。

[調査終了時]

※※(1) **重大な副作用**

1）**末梢神経障害（神経麻痺、筋麻痺、痙攣等）**（25.5%）：運動性ニューロパチー（筋麻痺、運動失調、歩行困難、痙攣、言語障害、筋萎縮等）、感覚性ニューロパチー（知覚異常、知覚消失、しびれ感、神経痛、疼痛等）、自律神経性ニューロパチー（起立性低血圧、尿閉等）、脳神経障害（視神経萎縮、味覚障害、眩暈、眼振等の平衡感覚障害等）、下肢深部反射の減弱・消失等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

2）**骨髄抑制**：汎血球減少（0.7%）、白血球減少（29.8%）、血小板減少（19.8%）、貧血（5.7%）があらわれることがある。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。なお、致命的な感染症（敗血症、肺炎等）や臓器出血等に至った報告がある。

3）**錯乱、昏睡**（頻度不明）：倦怠感、錯乱、昏睡、神経過敏、抑うつ、意識障害等があらわれることがある。

4）**イレウス**（頻度不明）：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

5）**消化管出血、消化管穿孔**（頻度不明）：消化管出血や消化管穿孔があらわれることがあり、致命的な出血や腹膜炎に至ることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

7）**アナフィラキシー**（頻度不明）：アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、このような症状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。

8）**心筋虚血**（頻度不明）：心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。

9）**脳梗塞**（頻度不明）：脳梗塞が発現したとの報告がある。

10）**難聴**（頻度不明）：一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。

11）**呼吸困難及び気管支痙攣**（頻度不明）：呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと、また、これらの症状はビンカアルカロイド製剤とマイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている。このような症状が発現した場合には本剤の投与を中止すること。

12）**間質性肺炎**（0.5%）：間質性肺炎があらわれることがあるので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。

13）**肝機能障害、黄疸**（0.5%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

※※(2) **その他の副作用**

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
末梢神経障害	垂足*、背痛*、複視*	排尿困難
血液	顆粒球減少	出血傾向
消化器	悪心・嘔吐、腹痛	食欲不振、便秘、口内炎、下痢
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇等）	
過敏症		発疹
皮膚	脱毛	発汗亢進、皮膚落屑
眼	一過性皮質盲*	
循環器	低血圧*、高血圧*	
泌尿器	多尿*	
その他		発熱、体重減少

＊：頻度不明

5．高齢者への投与

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、用量並びに投与間隔に留意すること。

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が望ましい。

[動物実験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、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

8．過量投与

本剤の過量投与により、重篤又は致死的な結果をもたらすとの報告がある。支持療法として次の処置を考慮すること。

(1) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の予防（水分摂取の制限及びヘンレ係蹄や遠位尿細管に作用する利尿剤の投与）

(2) 抗痙攣剤の投与

(3) イレウスを予防するための浣腸及び下剤の使用（症例によっては腸管減圧を行う。）

（4）循環器系機能のモニタリング
（5）血球検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。
ホリナート（ロイコボリン）を本剤の致死量が投与されたマウスに使用したところ有効であったとの報告がある。また、ホリナートがヒトにおいても本剤の過量投与の治療に有益であったとする症例報告もある。ホリナート100mgを3時間ごとに8回投与し、その後は6時間ごとに少なくとも8回投与することが推奨されている。ホリナートの投与は支持療法と併せて行う。本剤は透析液中にほとんど流入せず体外除去のための血液透析は有効ではない。

9．適用上の注意

（1）調製方法
1）本剤1バイアルに通常、注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液10mLを加えて溶解する。
本剤の注射液調製にあたり、注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外の溶解液の使用は望ましくない。
2）注射液調製後はすみやかに使用すること。
[保存剤を含有していないため。]
3）眼には接触させないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗うこと。
[眼に入った場合重篤な刺激や角膜潰瘍が起こることがある。]

（2）投与経路
1）静脈内注射にのみ使用すること。
2）髄腔内には投与しないこと。
[外国で本剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告があるため、本剤を誤って髄腔内投与した場合は、死に至る麻痺の進行を阻止するよう直ちに救命措置を実施すること。]

（3）投与時
1）1回投与量を計算の上、次のいずれか適当な方法により投与する。
① 静脈内に補液中の管の途中から、1分程度をかけて緩徐に注入する。（点滴容器内で他の薬剤と混合してはならない。）
② 直接静脈内に、1分程度をかけて緩徐に注入する。
③ 中心静脈内に、カテーテルを留置して持続注入する。
2）静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死・炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。
血管外漏出が疑われるときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、残量は他の静脈から投与すること。

10．その他の注意

本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性悪性腫瘍（白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等）が発生したとの報告がある。

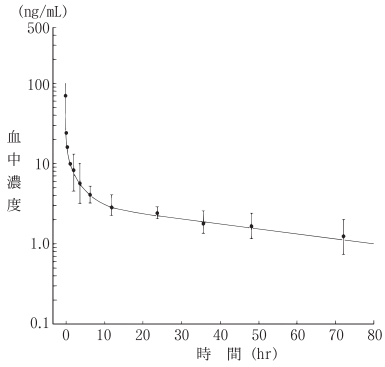
【薬物動態】

1．血中濃度（外国人のデータ）[2]

急性骨髄性白血病及び悪性リンパ腫各2例に本剤2mgを静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合、血中濃度が投与直後より急速に低下するα期、比較的ゆるやかに低下するβ期、更に非常に緩徐な低下を示すγ期の3相性のパターンで推移した。

投与量	n	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)	消失速度定数 (hr^{-1})
2mg i.v.	4	0.077±0.034	2.27±1.50	85.0±68.9	0.085±0.075

（平均±標準偏差）



2．分布（外国人のデータ）[2]

急性骨髄性白血病及び悪性リンパ腫各2例に本剤2mgを静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合の薬物速度論的パラメータは以下の通りである。

投与量	n	分布容積 (L/kg)	血清クリアランス (L/kg/hr)
2mg i.v.	4	8.42±3.17	0.106±0.061

（平均±標準偏差）

（参考）
ラットに^{3}H-ビンクリスチン硫酸塩1.0mg/kgを静脈内注射した場合、脾、甲状腺、副腎、大腸、小腸には血中の20～70倍の放射活性が分布し、ついで肺、腎、肝、骨髄（血中の7～20倍）が高く、脂肪細胞、眼球、脳では低値（血中の0.2～1倍）を示した[3]。

3．代謝

主要代謝部位：肝臓
肝チトクロームP-450 3Aが関与するとされている[4]。

4．排泄（外国人のデータ）[5]

悪性リンパ腫4例に、^{3}H-ビンクリスチン硫酸塩2mg（40μCi/mg）を静脈内注射した後、放射活性を測定した結果、72時間以内に糞中には投与量の約69%、尿中には約12%が排泄された。

【臨床成績】

全国10研究機関における承認時の臨床検討成績では、小児急性白血病、悪性リンパ腫及び小児腫瘍に高い寛解率を示した。

疾患名			治験例数	寛解例数	寛解率（%）
白血病	急性白血病	小児	42	26	61.9
		成人	47	17	36.2
		小計	89	43	48.3
	慢性白血病（急性転化）		3	2	66.7
悪性リンパ腫	細網肉腫		21	15	71.4
	リンパ肉腫		16	10	62.5
	ホジキン病		19	16	84.2
	小計		56	41	73.2
小児腫瘍	神経芽腫		12	8	66.7
	ウィルムス腫瘍		2	2	
	睾丸胎児性癌		2	2	
	横紋筋肉腫		2	1	
	血管肉腫		1	1	
	骨肉腫		1	0	
	網膜芽腫		1	0	
	脂肪肉腫		1	0	
	副腎皮質癌		1	0	
	小計		23	14	60.9

注1）：寛解の判定は、すべて臨床医の報告に基づくものである。
注2）：これらの臨床成績には、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与症例の場合も含まれている。

【薬効薬理】

1．薬理作用

（1）動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果[6]

本剤はマウスのP-1534白血病、S-180腹水型腫瘍及びB-82A白血病に対して著明な生存日数の延長をもたらし、また、マウスのRidgeway骨肉腫に対しても、明らかな腫瘍増殖抑制効果を示した。

（2）細胞学的効果[7),8)]

細胞の有糸分裂の中期に紡錘体へ作用し、典型的な中期停止（metaphase arrest）像を示す。

2．作用機序[9)]

本剤の作用機序の詳細はまだ明らかにされていないが、紡錘体を形成している微小管のチュブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビンクリスチン硫酸塩

Vincristine Sulfate

（初期にはLeurocristineの名称で記載された。）

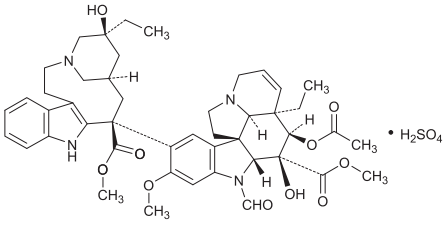
略　号：VCR、LCR

化学名：Methyl（3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*）-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[（5*S*,7*R*,9*S*）-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-3,7-methano-3-azacycloundecino[5,4-*b*]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate monosulfate

分子式：$C_{46}H_{56}N_4O_{10}\cdot H_2SO_4$

分子量：923.04

構造式：



性　状：ビンクリスチン硫酸塩は、白色～淡黄白色の粉末である。

水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。吸湿性である。

【包　装】

1バイアル

※【主要文献及び文献請求先】

〈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：ビンクリスチン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））

2）Nelson R. L.：Med. Pediatr. Oncol., 10, 115（1982）

3）Owellen R. J. et al.：J. Med. Chem., 15, 894（1972）

4）Zhou-Pan X. R. et al.：Cancer Res., 53, 5121（1993）

5）Bender R. A. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 22, 430（1977）

6）Johnson I. S. et al.：Cancer Res., 23, 1390（1963）

7）Cardinali G. et al.：Blood, 21（1）, 102（1963）

8）Frei E. et al.：Cancer Res., 24, 1918（1964）

9）Cancer 5th edition, 468-469（1997）, Lippincott-Raven

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社　医薬事業本部

営業本部　医薬品情報センター

（住所）〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

（TEL）0120-505-282（フリーダイヤル）

Ⓡ　登録商標

※製造販売元　日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

J-8-12DK

＊＊2019年3月改訂（第17版，医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果，用法・用量の項等の改訂）
＊2015年6月改訂

日本標準商品分類番号
874211

貯　　法：2～8℃（冷蔵庫）で保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

アルキル化剤

劇薬，処方箋医薬品[注1)]

注射用エンドキサン®100mg
注射用エンドキサン®500mg ＊＊，＊

注射用シクロホスファミド水和物
Endoxan®

	100mg	500mg
承認番号	21300AMY00054	14000AZY00518
薬価収載	2001年7月	1967年7月
販売開始	1962年8月	1966年7月
再評価結果	1982年8月	1982年8月
効能追加	2019年3月	2019年3月

シオノギ製薬

【警告】

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1)]。]
2. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本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。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
3. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。

(1) 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。
(2) 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので，下記につき十分注意すること。
 1) 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 2) 本剤投与後，患者の観察を十分に行い，感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行うこと。
(3) 「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項を参照し，慎重に投与すること。

4. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. ペントスタチンを投与中の患者[1)] ［「相互作用」の項参照］
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を合併している患者［特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，感染症が増悪し致命的となることがある。］

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
有効成分（1瓶中）	シクロホスファミド水和物106.9mg（無水物として100mgに相当）	シクロホスファミド水和物534.5mg（無水物として500mgに相当）

2. 性状

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤）	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤）
pH	4.0～6.0 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液	4.0～6.0 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液
浸透圧比〔生理食塩液に対する比〕	1.1～1.4 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液	1.1～1.4 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

【効能・効果】＊＊，＊【用法・用量】＊＊，＊

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回100mgを連日静脈内に注射し，患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。 総量3000～8000mgを投与するが，効果が認められたときは，できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は，2～3日おきに投与し，正常の1/2以下に減少したときは，一時休薬し，回復を待って再び継続投与する。 間欠的には，通常成人300～500mgを週1～2回静脈内に注射する。 必要に応じて筋肉内，胸腔内，腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。 また，病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200～1000mgを急速に，あるいは，持続的に点滴注入するか，体外循環を利用して1回1000～2000mgを局所灌流により投与してもよい。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	(2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。 悪性リンパ腫に用いる場合，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m²（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。

効能・効果	用法・用量
2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法）	(1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
	(2) エピルビシン塩酸塩との併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4～6クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
	(3) エピルビシン塩酸塩，フルオロウラシルとの併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4～6クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
3. 褐色細胞腫	ビンクリスチン硫酸塩，ダカルバジンとの併用において，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。 なお，患者の状態により適宜減量する。
4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血，Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）	**(1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群の場合** 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与する。
	(2) 重症再生不良性貧血の場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。
	(3) 悪性リンパ腫の場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。 患者の状態，併用する薬剤により適宜減量すること。
	(4) 遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）の場合 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間又は1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与するが，疾患及び患者の状態により適宜減量する。 **Fanconi貧血に投与する場合**には，細胞の脆弱性により，移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので，総投与量40mg/kg（5～10mg/kgを4日間）を超えないこと。
5. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置	再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。
6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，結節性多発動脈炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，高安動脈炎等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	**(1) 成人** 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500～1000mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	(2) 小児 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお，年齢，症状により適宜増減する。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には，それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞*

1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。

(1) 肥満患者には，投与量が過多にならないように，標準体重から換算した投与量を考慮すること。

(2) 投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように，1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し，輸液の量を調節すること。

2. 褐色細胞腫患者において，本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから，本剤

を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。
3. 悪性リンパ腫に用いる場合，本剤の投与量，投与スケジュール等については，関連学会のガイドライン等，最新の情報を参考に投与すること。
4. **注射液の調製法**
シクロホスファミド（無水物換算）100mg あたり 5mL の生理食塩液，注射用水等を加えて溶解する。
静脈内等へのワンショット投与の場合には，溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。
点滴静注の場合には，溶解後適当な補液で希釈すること。

【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) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］
(2) 腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］
(3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］
(4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］
(5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］
(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
(7) 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，次の患者にも慎重に投与すること。
1) 膀胱に障害のある患者［膀胱の障害が悪化するおそれがある。］
2) Fanconi 貧血の患者［細胞の脆弱性が報告されており，副作用が強く発現するおそれがある。］

2. **重要な基本的注意**
(1) **骨髄抑制，出血性膀胱炎等**の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，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。
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告[2]があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
(2) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
(3) 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には，**肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）**の発現に注意すること。初期の症状として体重増加，肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので，体重，肝腫等に注意すること。（VOD の適切な治療法は確立されていない）
(4) 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。
(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。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある[3]。
(6) 二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，発癌のリスクが増加するとの報告がある[3]。
(7) 褐色細胞腫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：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。

3. **相互作用**
本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン	造血幹細胞移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また，動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1]。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1]。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，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。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン，クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し，活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され，遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. **副作用**
再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例（経口投与を含む）中，主なものは，白血球減少 1903 例（37.90％），悪心・嘔吐 1041 例（20.73％），脱毛 1221 例（24.32％）等であった。
また，急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中，主なものは悪心・嘔吐 61 例（91％），下痢，口内炎各 42 例（各 63％），脱毛 38 例（57％）であった。

(1) 重大な副作用
（副作用の発現頻度は再評価結果の成績による）
造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，副作用の発現頻度が高くなり，重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。
1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，

血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等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）**骨髄抑制（頻度不明）**：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。

3）**出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明※）**：出血性膀胱炎，排尿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，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように，1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
〔※：造血幹細胞移植の前治療に，メスナ未使用で本剤を投与した場合，出血性膀胱炎の発現頻度が35％（肉眼的血尿）であったとの報告がある[2]。〕［「重要な基本的注意」の項参照］

4）**イレウス，胃腸出血（5％未満）**：イレウス，胃腸出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5）**間質性肺炎，肺線維症（頻度不明）**：間質性肺炎，肺線維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。

6）**心筋障害，心不全（5％未満），心タンポナーデ，心膜炎（頻度不明）**：心筋障害，心不全，心タンポナーデ，心膜炎，心嚢液貯留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。特に本剤を高用量で投与する場合（造血幹細胞移植の前治療等）は，十分に注意すること。

7）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

8）**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）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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。

9）**肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：肝機能障害，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。

10）**急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11）**横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

1）再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類＼頻度	5％以上	5％未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常，黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿，浮腫	
消化器	悪心・嘔吐	口渇，潰瘍性口内炎，腹痛，便秘，下痢	食欲不振，味覚異常，胸やけ，おくび，腹部膨満感
過敏症		発疹	
種類＼頻度	5％以上	5％未満	頻度不明
皮膚	脱毛	皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛，眩暈，不眠，運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫，鼻道刺激感
循環器		心電図異常，心悸亢進，低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症，卵巣機能不全
その他		発熱，注射時熱感，局所痛，CK（CPK）上昇	創傷の治癒遅延，高血糖，低ナトリウム血症

2）造血幹細胞移植の前治療に対する第2相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類＼頻度	5％以上	5％未満
血液		血清FDP増加，AT-3減少，播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ビリルビン値上昇，Al-P上昇，LDH上昇	
腎臓		クレアチニン上昇，BUN上昇
消化器	悪心・嘔吐，下痢，口内炎，便秘	胃痛
皮膚	脱毛	そう痒，色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常，不整脈
その他	発熱，感染，血清ナトリウム低下	咽頭炎，咽頭痛，疼痛，ウイルス性脳炎，血清カリウム上昇，血清クロール低下，血清総蛋白減少，血清マグネシウム低下

5. 高齢者への投与

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，用量並びに投与間隔に留意すること。

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が望ましい。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。［催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤2.5mg/kgを投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている[4]。本剤5.1mg/kgを投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[5]。］

(2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中に分泌されることが報告されている。］

7. 小児等への投与

(1) 自覚的並びに他覚的症状の緩解，乳癌及び褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法，造血幹細胞移植の前治療の場合：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。［「重要な基本的注意」の項参照］

(2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児，新生児に対しては使用経験がない。乳児，幼児に対しては使用経験が少ない。（「重要な基本的注意」の項参照）］

8. 適用上の注意

(1) **調製方法**：本剤は溶解後速やかに使用すること。

(2) **筋肉内注射時**：筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。

1）筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児には注意すること。

2）神経走行部位を避けること。

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。
4) 注射部位に疼痛，硬結をみることがある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者8例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物（4-ヒドロキシシクロホスファミド＋アルドホスファミド）の薬物動態パラメータを表1に示す[6]。（外国人によるデータ）

表1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量[注1] (mg/kg)	*n*	Cmax (μg/mL)	AUC_{0-12} (μg・hr/mL)
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

注1：活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。

（測定法：蛍光法）（mean±S.D.）

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表2に示す。（外国人によるデータ）

表2 造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期（hr）		P値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p<0.0005	[7]
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02	[8]
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000	[9]
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	[10]

（mean±S.D.）

2. 分布

(1) 分布容積：0.763±0.161 L/kg（mean±S.D.）[11]（外国人によるデータ）

(2) （参考）

マウスに^{14}C-標識シクロホスファミド500mg/kgを腹腔内投与又は皮下投与した際の組織内濃度は，血液，肝では投与後1時間で最高濃度を示し，腸を除く他の組織では，2時間まで増加し，その後減少した。腸では4時間で最高濃度を示した[12]。

3. 代謝

(1) 本剤は，主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6も本剤の代謝に関与していることが報告されている。（*in vitro*）[13]

(2) 代謝物[14]：4-ヒドロキシシクロホスファミド※，アルドホスファミド※，ホスファミドマスタード※，アクロレイン，4-ケトシクロホスファミド，カルボキシホスファミド

（※：活性代謝物）

4. 排泄

（外国人によるデータ）

(1) 各種の悪性腫瘍患者26例に，^{14}C-標識シクロホスファミド6.8～80mg/kg※を静脈内投与した場合，尿中には投与量の約62%が2日以内に，約68%が4日以内に排泄された。また，糞便中には投与量の約1.8%が4日以内に排泄され，呼気中には投与量の約0.9～1.4%が4日以内に排泄された[15]。（※：一部承認外の高用量を含む。）

(2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[14]，活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1%[6]，未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10%であった[16]。

5. その他

血漿蛋白結合率：シクロホスファミド12～24%[14]（外国人によるデータ）

【臨床成績】

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

再評価結果における自覚的並びに他覚的症状の緩解による有効性評価対象例（本剤の単独投与例）4976例の疾患別有効率は，次のとおりであった。

表3 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)	疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膵癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	－	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

2. 造血幹細胞移植の前治療

(1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，再生不良性貧血の有効性評価対象66例の患者に対して，他の前治療の併用下で，本剤1日50～60mg/kgを2～4日点滴静注し，その後造血幹細胞移植を実施し，前治療薬剤の評価を実施した。

(2) 本剤の骨髄抑制効果ありは98.5%（65例/66例），移植骨髄生着あり97.0%（64例/66例），前治療の総合効果は95.5%（63例/66例）で，すぐれた有効性を示した。

(3) 本剤は白血球数を速やかに減少（300/mm^{3}未満，平均7.5日）させ，その後白血球数1000/mm^{3}以上に比較的早く回復（移植後平均16.5日）させることから，造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍効果

(1) 動物移植性腫瘍に対する効果（*in vivo*）

マウスのEhrlich癌，Bashford癌，ラットの吉田肉腫，Walker癌，Jensen肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し，マウスL1210白血病，ラット腹水肝癌AH13等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている[17)～20)]。

(2) 細胞学的効果（*in vitro*）

ラット吉田肉腫の試験において，短時間内に分裂像の減少，異常分裂像がみられ，細胞の膨化，核の崩壊，細胞質の融解を認めた[21]。

2. 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後，腫瘍細胞のDNA合成を阻害し，抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

(1) マウスEhrlich癌（腹水型）に75mg/kgを腹腔内投与し，腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ，DNA及びRNAの合成を共に抑制したがDNAの方をより著明に抑制した[22]。

(2) マウスEhrlich癌（腹水型）に30，60，120mg/kgを腹腔内に投与した場合，いずれの投与量においても，腫瘍細胞分裂周期のG_2期（分裂前期）に作用し，M期（分裂期）への移行を遅らせ，その結果として細胞の増殖を抑制した。

なお，120mg/kg投与群においてはS期（DNA合成期）にも作用した[23]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：シクロホスファミド水和物（JAN）［日局］

Cyclophosphamide Hydrate

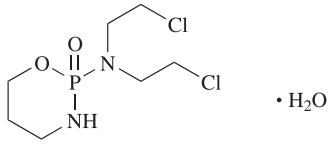
化学名：*N*,*N*-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,2-

oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

分子量：279.10

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく，エタノール（95），無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく，水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45～53℃

分配係数：4.27［1-オクタノール/水］

【包装】

注射用エンドキサン 100mg：10瓶

注射用エンドキサン 500mg：1瓶

【主要文献】

〔文献請求番号〕

1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, **12**, 217 〔199302440〕
2) Hows, J. M. et al. : Br. J. Cancer, 1984, **50**, 753 〔198402851〕
3) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, **4** (10), 550 〔201101120〕
4) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床，1982, **16**(2), 517 〔198200663〕
5) Trasler, J. M. et al. : Nature, 1985, **316**, 144 〔198503489〕
6) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, **100**, 95 〔198101631〕
7) Schuler, U. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 1987, **20**, 248 〔198702539〕
8) Schuler, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1991, **40**, 521 〔200301577〕
9) Fasola, G. et al. : Hemotologica, 1991, **76**, 120 〔200301703〕
10) Ren, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1998, **64**, 289 〔200301553〕
11) Wagner, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1984, **34** (1), Nr. 3, 313 〔198402886〕
12) Rutman, R. J. : Proc. 3rd. Bielafelder Symposium, 1962, 105 〔196200093〕
13) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, **53**(23), 5629 〔199302712〕
14) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態，1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社，大阪
15) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, **33**, 226 〔197300522〕
16) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, **26**, 69 〔198702357〕
17) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, **21**, 1412 〔196100101〕
18) 山口健二ほか：基礎と臨床，1982, **16**(6), 2997 〔198200661〕
19) 桜井欽夫ほか：最新医学，1961, **16**(6), 1729 〔196100102〕
20) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, **19**, 986 〔195900062〕
21) 海老名敏明ほか：日本臨牀，1961, **19**(10), 1990 〔196100005〕
22) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493 〔196500117〕
23) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497 〔196500116〕

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

ドイツ　バクスター社提携

製造販売元
塩野義製薬株式会社
〒 541-0045　大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

Ⓡ：バクスター社登録商標

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）の設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 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。

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

効能又は効果（案）は，再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（以下，PCNSL）患者を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験，以下，02 試験）で得られた結果に基づき設定した．

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験において，主要評価項目である中央判定による全奏効率（以下，ORR）は，480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与で 52.9%（9/17 名）［95%信頼区間（以下，95%CI）：27.8，77.0］であった．02 試験では，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした過去の臨床試験データ [1] を参考に閾値奏効率を 14%と設定し，480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与の ORR（中央判定）の 95%CI の下限（27.8%）は，閾値奏効率（14%）を上回った．

以上より，標準治療がない再発又は難治性の PCNSL に対して奏効が得られ，事前に規定した閾値奏効率を上回ったことから，チラブルチニブ塩酸塩（以下，本薬）は再発又は難治性の PCNSL に対して有効であると判断し，本薬の効能又は効果（案）を「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」と設定した．

1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

PCNSL は，病理学的には 95%がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下，DLBCL）であり，DLBCL は B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）のサブタイプの一つである．過去の非臨床試験及び臨床試験データから本薬は B 細胞性の PCNSL 患者には効果が期待できるが，薬理作用の観点から B 細胞性以外の PCNSL 患者への効果は期待できないため，添付文書の「17. 臨床成績」の項では，02 試験にて B 細胞性以外の再発又は難治性の PCNSL 患者の集団は対象としていないことを明記した上で，「「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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」と設定した．

1.8.2 用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）及び用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。

7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	480mg
1段階減量	320mg
2段階減量	160mg

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用*		処置
Grade3以上の発熱性好中球減少症 出血を伴うGrade3の血小板減少症 Grade4の好中球減少症 Grade4の血小板減少症		Grade2以下（好中球減少症はGrade3以下）に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。 再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
間質性肺疾患	Grade2又は3	Grade1以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。 再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade4	中止する。
皮膚障害	Grade2	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与し、回復した場合には、投与を継続する。 回復しない場合には、1段階減量して投与継続又は休薬する。
	Grade3以上	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与するとともに、Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復後1段階減量して投与を再開することができる。
Grade3以上の血液毒性（上記の事象を除く）及び		Grade2以下に回復するまで休薬する。

Grade3 以上の非血液毒性（間質性肺疾患及び皮膚障害を除く）	回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後 1 段階減量して投与を再開することができる。

*：Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

用法及び用量（案）は，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験で得られた結果に基づき設定した．

PCNSL は，病理学的には 95%が DLBCL であり，DLBCL は B-NHL のサブタイプの一つである．02 試験の立案前に，B-NHL 及び慢性リンパ性白血病（CLL）を対象とした海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験，以下，POE001 試験）及び国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験，以下，01 試験）にて B-NHL を対象に本薬の忍容性及び安全性の評価を実施していたため，これら 2 試験の結果は外挿できるものと判断し，両試験で忍容性が確認されている「480 mg 1 日 1 回」を 02 試験の最高用量として選択した．なお，用法については，POE001 試験及び 01 試験では空腹時投与と規定していたものの，海外臨床薬理試験（GS-US-401-1767 試験，参考資料）の結果をもとに海外提携企業が用法を食事制限なしに変更し，その後の臨床試験を実施していたため，02 試験でも食事制限は設定しなかった．一方，脳腫瘍患者では脳腫瘍部位における血液脳関門（BBB）の機能が一部低下し，正常脳と比較して薬剤が脳腫瘍部位へより多く移行することが知られている [2] ため，対象疾患である PCNSL では，脳組織全体の本薬の曝露量は POE001 試験及び 01 試験で対象とした B-NHL 患者と比較して高くなる可能性があった．よって，被験者の安全性を考慮し 02 試験における忍容性評価は「320 mg 1 日 1 回（食事制限なし）」から開始することとした．

02 試験の第Ⅰ相試験パートでは，本薬を「320 mg 1 日 1 回（食事制限なし）」及び「480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）」の用法及び用量で投与したときの忍容性を検討し，いずれの用法及び用量においても用量制限毒性（以下，DLT）は認められず，02 試験の第Ⅱ相試験パートの推奨用量は 480 mg に決定した．

02 試験の第Ⅱ相試験パートは，480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与で開始し，4 名が新たに投与開始された．第Ⅱ相試験パートは被験者登録中であったものの，第Ⅰ相試験パートの 3 名を含めた全 7 名が奏効に至った．しかしながら，第Ⅰ相試験パートにて 480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与で開始した 1 例目に間質性肺炎による死亡（DLT 評価期間である第 1 サイクル以降の発現，最終的には間質性肺炎又はニューモシスチス・イロベチイ肺炎に事象名を変更）が認められたため，治験実施計画書を改訂し，治験薬投与前に胸部 CT 検査を追加した．また，第Ⅱ相試験パートにて投与開始した 4 名中の 2 名につき多形紅斑が発現し，いずれの症例においても過去に薬物アレルギーが認められたことを考慮し，治験実施計画書

の除外基準に「薬物アレルギーのある患者」を追記した．しかし，過去に薬物アレルギーを認めていない被験者においても多形紅斑が認められ，結果として第Ⅱ相試験パートに登録された4名のうち，1～3例目の被験者にて多形紅斑（いずれも重篤，本薬との因果関係あり）が認められたことより，480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）の用法及び用量では第Ⅱ相試験パートの継続が困難と判断し，急遽，治験調整医師との協議の上で，第Ⅱ相試験パートの用法及び用量を「320 mg 1 日 1 回（食事制限なし）」に変更した．

第Ⅱ相試験パートにおいて 320 mg 1 日 1 回（食事制限なし）の被験者登録終了後，並行して進めていた健康成人男性を対象とした国内臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験，以下，04 試験，試験開始当初は 320 mg の用量にて承認申請を予定していたため，320 mg の用量にて食事の影響を評価）の結果が得られ，本薬が食事の影響を受けることが示唆された．第Ⅱ相試験パートの 320 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与では，多形紅斑は認められたものの，480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与と異なり重篤な事象ではなかったこと，また，有効性評価においては 480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与と比較して奏効率が低く，奏効期間も短いという結果であった．よって，04 試験から本薬により食事の影響が示唆されたこと，POE001 試験及び 01 試験では食事制限を設けていること，並びに本薬での用量が 320 mg よりも 480 mg にてより高い奏効率及びより長い奏効期間が得られる可能性が高いことから，第Ⅱ相試験パートに「480 mg 1 日 1 回（空腹時）」の投与群を新たに追加し，最終的な有効性及び安全性を評価することとした．

02 試験の有効性について，主要評価項目である中央判定による ORR は，480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与で 52.9%（9/17 名）［95%CI：27.8，77.0］であった．02 試験では，再発又は難治性の PCNSL を対象とした過去の臨床試験データ[1)]を参考に閾値奏効率を 14%と設定し，480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与の ORR（中央判定）の 95%CI の下限（27.8%）は，閾値奏効率（14%）を上回った．

02 試験の安全性については，安全性解析集団 44 名のうち，投与中止に至った有害事象が 6.8%（3/44 名）に認められた．その内訳は薬疹 4.5%（2/44 名）並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎又は間質性肺疾患が 2.3%（1/44 名）であった．なお，480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与では投与中止に至った有害事象は認められなかった．薬疹により投与中止に至った 2 名については，処置及び本薬投与中止により薬疹は回復しており，当該事象は処置若しくは休薬により管理可能な事象であると考えられた．また，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎又は間質性肺疾患が認められた 1 名（480 mg 1 日 1 回（食事制限なし））は，他の被験者とは異なり感染に対する予防投与などの措置を実施しておらず，剖検の結果からは，感染に起因した事象である可能性も考えられた．02 試験にて本薬が投与されたその他の PCNSL 患者では，感染による死亡例は認められておらず，スルファメトキサゾール・トリメトプリ

ム（ST）合剤を予防的に投与する等の処置を講ずることで感染症発現へのコントロールは可能であると考えられた.

以上より，本薬の 480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与は，標準治療がない再発又は難治性の PCNSL 患者に対して有効であり，また安全性は管理可能な範囲であると考え，用法及び用量（案）は「通常、成人にはチラブルチニブとして 1 日 1 回 480mg を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。」と設定した.

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

1.8.2.3.1 7.1 の設定根拠

本薬は，再発又は難治性の PCNSL 患者に対して他の抗悪性腫瘍剤を併用した臨床試験は実施しておらず，有効性及び安全性が確立していないことから設定した.

1.8.2.3.2 7.2 の設定根拠

02 試験において，480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）の用法及び用量では 7 名の投与経験しかなく，また 04 試験において本薬により食事の影響が示唆されたため，再発又は難治性の PCNSL 患者に対する 480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与の安全性が確立していない．また，02 試験の治験実施計画書にて，原則として本薬投与後は食事まで 1 時間あけることを推奨していたこと，及び 04 試験において認められた食後投与における本薬の Cmax の増加は，胆汁酸の増加に起因すると考えられ，食事で一過的に上昇した小腸内における胆汁酸の濃度は，食後 30 分から経時的に低下し，2 時間で胆汁酸の濃度が空腹時と同程度まで低下することが報告されている[3]ことから，食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降の投与であれば本薬の曝露量は食事の影響をほとんど受けないと考え，設定した.

1.8.2.3.3 7.3 の設定根拠

02 試験において，再発又は難治性の PCNSL 患者に対する 480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与の有効性及び安全性が確認された．そのため，02 試験の治験実施計画書で規定した本薬の投与中断・再開基準及び用量調節基準を参考に設定した.

1.8.3 警告の設定根拠

1.8.3.1 警告

1．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患者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。

1.8.3.2 警告の設定根拠

本薬の使用に際しては，治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから，緊急時に対応可能な医療施設に使用を限定し，がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師が使用すべきと考え設定した．なお，治療開始に先立ち，患者又はその家族に対しては，副作用発現の可能性も含め，本薬の治療による有効性と危険性について十分に説明し，同意を得る必要があるため設定した．

1.8.4 禁忌（次の患者には投与しないこと）の設定根拠

1.8.4.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2. 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

1.8.4.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）の設定根拠

本薬に対して過敏症の既往歴のある患者では，重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから，一般的な注意事項として設定した．

1.8.5 重要な基本的注意の設定根拠

1.8.5.1 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意 8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。 8.2 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はB型肝炎ウイルス、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。 8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。 8.4 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、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。

8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。

1.8.5.2　　8.1 の設定根拠

01 試験，02 試験及び POE001 試験の試験成績に加え，非臨床薬理試験において本薬の血小板凝集抑制作用が認められていること及び他の BTK 阻害剤であるイブルチニブにおいて出血の発現リスクが報告されていることから，本薬投与による出血の発現リスクがあるため設定した.

1.8.5.3　　8.2 の設定根拠

01 試験，02 試験，04 試験及び POE001 試験の試験成績から，本薬投与による感染症の発現リスクがあるため設定した.

1.8.5.4　　8.3 の設定根拠

01 試験，02 試験及び POE001 試験の試験成績から，本薬投与による骨髄抑制の発現リスクがあるため設定した.

1.8.5.5　　8.4 の設定根拠

01 試験及び 02 試験の試験成績から，本薬投与による間質性肺疾患の発現リスクがあるため設定した.

1.8.5.6　　8.5 の設定根拠

01 試験，02 試験及び POE001 試験の試験成績から，本薬投与による骨髄抑制の発現リスクがあるため設定した.

1.8.6　　特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

1.8.6.1　　合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症を合併している患者
骨髄抑制等により、感染症が悪化するおそれがある。
9.1.2 骨髄機能低下のある患者
血球減少を悪化させるおそれがある。

9.1.3 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）
本剤の投与開始後は継続して肝機能検査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。本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。
9.3 肝機能障害患者
本剤は、主として肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。なお、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の 13 倍に相当する用量で胎児死亡率の高値及び催奇形性（胸骨及び肋軟骨の異常）、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の 7.8 倍に相当する用量で胎児死亡率の高値が認められた。
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.6.2　9.1.1 の設定根拠

本薬投与による骨髄抑制等に伴い，感染症が悪化する可能性があるため設定した.

1.8.6.3　9.1.2 の設定根拠

本薬投与による骨髄抑制に伴い，血球減少を悪化させ重篤化させる可能性があるため設定した.

1.8.6.4　9.1.3 の設定根拠

本薬投与により，B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現リスクがあるため設定した.

1.8.6.5　　9.3 の設定根拠

本薬のマスバランス試験（GS-US-401-1768 試験）成績に基づくと，本薬は主に肝臓で代謝され消失すると考えられるため設定した.

1.8.6.6　　9.4 の設定根拠

非臨床試験において胚・胎児毒性（胎児死亡率の高値及び催奇形性）が確認されているため設定した.

1.8.6.7　　9.5 の設定根拠

非臨床試験において胚・胎児毒性（胎児死亡率の高値及び催奇形性）が確認されているため設定した.

1.8.6.8　　9.6 の設定根拠

本薬の乳汁中への移行は検討しておらず，ヒトで哺乳中の乳児における影響が不明であるため設定した.

1.8.6.9　　9.7 の設定根拠

本薬の小児等を対象とした国内臨床試験は実施しておらず，安全性及び有効性は確立されていないため設定した.

1.8.7　　相互作用の設定根拠

1.8.7.1　　併用注意（併用に注意すること）

10.相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

［薬剤名等］

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤

イトラコナゾール　クラリスロマイシン　ボリコナゾール等

［臨床症状・措置方法］

本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、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。

［機序・危険因子］

これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能

性がある。

［薬剤名等］
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤
リファンピシン　カルバマゼピン　フェニトイン等
［臨床症状・措置方法］
本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。
［機序・危険因子］
これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

［薬剤名等］
抗凝固剤　抗血小板剤
［臨床症状・措置方法］
出血のおそれがある。
［機序・危険因子］
出血のリスクを増強させるおそれがある。

1.8.7.2　　併用注意（併用に注意すること）の設定根拠

本薬の主代謝酵素が CYP3A4 であると考えられた．04 試験においてイトラコナゾールの併用により血漿中チラブルチニブの曝露量が増加すること，海外第 I 相試験（GS-US-401-1765 試験，参考資料）において反復投与したリファンピシンとの併用により血漿中チラブルチニブの曝露量が低下することが確認されたため設定した．

また，01 試験，02 試験及び POE001 試験の試験成績に加え，非臨床薬理試験において本薬の血小板凝集抑制作用が認められていること及び他の BTK 阻害剤であるイブルチニブにおいて出血の発現リスクが報告されていることから，本薬投与による出血の発現リスクがあるため，抗凝固剤及び抗血小板剤を設定した．

1.8.8　　副作用の設定根拠

1.8.8.1　　副作用

11．副作用
次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（頻度不明）

11.1.2 感染症

肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（5.9%）、アスペルギルス感染症（5.9%）等の感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルス、帯状疱疹等が再活性化することがある。

11.1.3 重度の皮膚障害

多形紅斑（頻度不明）、中毒性皮疹（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.4 骨髄抑制

発熱性好中球減少症（頻度不明）、好中球減少（23.5%）、白血球減少（17.6%）、リンパ球減少（11.8%）、血小板減少（5.9%）、貧血（5.9%）等の骨髄抑制があらわれることがある。

11.1.5 過敏症

アナフィラキシー等の過敏症（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.6 間質性肺疾患

間質性肺炎（頻度不明）、肺臓炎（頻度不明）等の間質性肺疾患があらわれることがある。異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 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。

11.1.7 肝機能障害

AST（5.9%）、ALT（5.9%）、γ-GTP（頻度不明）、Al-P（頻度不明）、ビリルビン（頻度不明）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			免疫性血小板減少性紫斑病、骨髄浮腫、リンパ球浸潤
心臓障害			心電図 2 相性 T 波
耳及び迷路障害			回転性めまい
眼障害			眼脂、眼出血、眼刺激、眼充血、眼のそう痒、結膜出血
胃腸障害	悪心、嘔吐、便秘	下痢	腹痛、十二指腸炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、マロリー・ワイス症候群、口腔内潰瘍、口内炎、心窩部不快感、腹部

			膨満、舌苔
全身障害			無力症、悪寒、顔面浮腫、浮腫（末梢性等）、疲労、倦怠感、発熱、口渇
感染症及び寄生虫症			気管支炎、結膜炎、膀胱炎、毛包炎、真菌感染、インフルエンザ、喉頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、尿路感染、敗血症、カンジダ症、腹部膿瘍、気道感染、ヘルペス
代謝及び栄養障害	高カリウム血症、高トリグリセリド血症	リパーゼ増加、低ナトリウム血症、食欲減退、アミラーゼ増加	HDL 減少、低カリウム血症、低リン酸血症、脂質異常症
筋骨格系及び結合組織障害			骨折、関節痛、関節炎、関節硬直、筋痙縮、筋力低下、筋肉痛、腱痛、筋骨格痛
精神・神経系障害			健忘、反射消失、異常感覚、味覚異常、伸展性足底反応、知覚過敏、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、痙攣発作、感覚消失、失神、振戦、平衡障害、下肢静止不能症候群、不眠症、浮動性めまい、頭痛、譫妄
腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿	血中クレアチニン増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻出血、気道の炎症、気管支反応性亢進、しゃっくり
皮膚及び皮膚組織障害	発疹（35.3%）、斑状丘疹状皮疹	紫斑、薬疹	皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、毛髪変色、斑、点状出血、光線過敏症、乾癬、全身性皮疹、皮膚障害（変色、剥脱等）、顔面腫脹、紅斑、そう痒症
血管障害			血腫、起立性低血圧
その他			挫傷、CRP 増加、INR 増加、体重増加、前立腺炎

1.8.8.2 11.1 の設定根拠

01 試験，02 試験及び POE001 試験から，「感染症」，「重度の皮膚障害」，「骨髄抑制」，「過敏症」，「間質性肺疾患」及び「肝機能障害」が本薬の重要な特定されたリスクと判断された．また，01 試験，02 試験及び POE001 試験の試験成績に加え，非臨床薬理試験において本薬の血小板凝集抑制作用が認められていること及び他の BTK 阻害剤であるイブルチニブにおいて出血の発現リスクが報告されていることから，「出血」が本薬の重要な特定され

たリスクと判断された．これら重要な特定されたリスクをもとに，重大な副作用を設定した．発現頻度は，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験の 480 mg 空腹時投与群で認められた副作用から算出した．02 試験の 480 mg 空腹時投与群以外並びに 01 試験，04 試験及び POE001 試験で認められた副作用は頻度不明とした．

1.8.8.3　11.2 の設定根拠

01 試験，02 試験，04 試験及び POE001 試験で認められた全ての副作用の発現頻度に基づき設定し，「重大な副作用」に記載した事象は除外した．発現頻度は，02 試験の 480 mg 空腹時投与群で認められた副作用から算出した．02 試験の 480 mg 空腹時投与群以外並びに 01 試験，04 試験及び POE001 試験で認められた副作用は頻度不明とした．

1.8.9　適用上の注意の設定根拠

1.8.9.1　適用上の注意

14．適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

1.8.9.2　適用上の注意の設定根拠

本薬は PTP 包装されている．PTP シートの誤飲は重篤な合併症を併発する原因となることから，PTP 包装される薬剤での一般的な注意事項として設定した．

1.8.10　取扱い上の注意の設定根拠

1.8.10.1　取扱い上の注意

20．取扱い上の注意
アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

1.8.10.2　取扱い上の注意の設定根拠

本薬は吸湿性があることから，開封後に保存する際は湿気を避けるよう注意喚起するために設定した．

1.8.11 添付文書（案）

次頁以降に，本薬の添付文書（案）を示した．

参考文献

1) Wong SF, Gan HK, Cher L. A single centre study of the treatment of relapsed primary central nervous system lymphoma (PCNSL) with single agent temozolomide. J Clin Neurosci. 2012;19:1501-5.

2) Rosso L, Brock CS, Gallo JM, et al. A new model for prediction of drug distribution in tumor and normal tissues: pharmacokinetics of temozolomide in glioma patients. Cancer Research. 2009;69(1):120-127.

3) Pentafragka C, Symillides M, McAllister M, Dressman J, Vertzoni M, Reppas C. The impact of food intake on the luminal environment and performance of oral drug products with a view to in vitro and in silico simulations: a PEARRL review. J Pharm Pharmacol. 2019;71:557-580.

20〇年〇月初版作成

貯　　法：室温保存
有効期間：30箇月

抗悪性腫瘍剤
ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤
チラブルチニブ塩酸塩錠

日本標準商品分類番号	874291

承認番号	
販売開始	20〇年〇月

処方箋医薬品注)

ベレキシブル®錠80mg

VELEXBRU®Tablets

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

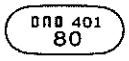
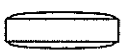
1. 警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 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

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分	1錠中 チラブルチニブとして80mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
長径（mm）	約12.3		
短径（mm）	約5.3		
厚さ（mm）	約3.9		
質量（mg）	約250		
色調	黄色		
識別コード	ono 401		

4. 効能又は効果
再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意
「17.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。

6. 用法及び用量
通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1参照]
7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	480mg
1段階減量	320mg
2段階減量	160mg

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用*		処置
Grade3以上の発熱性好中球減少症 出血を伴うGrade3の血小板減少症 Grade4の好中球減少症 Grade4の血小板減少症		Grade2以下（好中球減少症はGrade3以下）に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
間質性肺疾患	Grade2又は3	Grade1以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade4	中止する。
皮膚障害	Grade2	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与し、回復した場合には、投与を継続する。 回復しない場合には、1段階減量して投与継続又は休薬する。
	Grade3以上	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与するとともに、Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復後1段階減量して投与を再開することができる。
Grade3以上の血液毒性（上記の事象を除く）及びGrade3以上の非血液毒性（間質性肺疾患及び皮膚障害を除く）		Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。

＊：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。

8.2 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はB型肝炎ウイルス、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。[9.1.1、9.1.3、11.1.2参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.4参照]

8.4 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、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]

8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.2 骨髄機能低下のある患者

血球減少を悪化させるおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.1.3 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）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査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。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤は、主として肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。なお、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の13倍に相当する用量で胎児死亡率の高値及び催奇形性（胸骨及び肋軟骨の異常）、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の7.8倍に相当する用量で胎児死亡率の高値が認められた。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

10.2 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
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 [16.7.1、16.7.3参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、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。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 [16.7.2、16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（頻度不明）

11.1.2 感染症

肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（5.9%）、アスペルギルス感染症（5.9%）等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、帯状疱疹等が再活性化することがある。[8.2、9.1.1、9.1.3参照]

11.1.3 重度の皮膚障害

多形紅斑（頻度不明）、中毒性皮疹（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.4 骨髄抑制

発熱性好中球減少症（頻度不明）、好中球減少（23.5%）、白血球減少（17.6%）、リンパ球減少（11.8%）、血小板減少（5.9%）、貧血（5.9%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.3、9.1.2参照]

11.1.5 過敏症

アナフィラキシー等の過敏症（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.6 間質性肺疾患

間質性肺炎（頻度不明）、肺臓炎（頻度不明）等の間質性肺疾患があらわれることがある。異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT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。[8.4参照]

11.1.7 肝機能障害

AST（5.9%）、ALT（5.9%）、γ-GTP（頻度不明）、Al-P（頻度不明）、ビリルビン（頻度不明）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			免疫性血小板減少性紫斑病、骨髄浮腫、リンパ球浸潤
心臓障害			心電図2相性T波
耳及び迷路障害			回転性めまい
眼障害			眼脂、眼出血、眼刺激、眼充血、眼のそう痒、結膜出血
胃腸障害	悪心、嘔吐、便秘	下痢	腹痛、十二指腸炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、マロリー・ワイス症候群、口腔内潰瘍、口内炎、心窩部不快感、腹部膨満、舌苔
全身障害			無力症、悪寒、顔面浮腫、浮腫（末梢性等）、疲労、倦怠感、発熱、口渇
感染症及び寄生虫症			気管支炎、結膜炎、膀胱炎、毛包炎、真菌感染、インフルエンザ、喉頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、尿路感染、敗血症、カンジダ症、腹部膿瘍、気道感染、ヘルペス
代謝及び栄養障害	高カリウム血症、高トリグリセリド血症	リパーゼ増加、低ナトリウム血症、食欲減退、アミラーゼ増加	HDL減少、低カリウム血症、低リン酸血症、脂質異常症
筋骨格系及び結合組織障害			骨折、関節痛、関節炎、関節硬直、筋痙縮、筋力低下、筋肉痛、腱痛、筋骨格痛
精神・神経系障害			健忘、反射消失、異常感覚、味覚異常、伸展性足底反応、知覚過敏、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、痙攣発作、感覚消失、失神、振戦、平衡障害、下肢静止不能症候群、不眠症、浮動性めまい、頭痛、譫妄
腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿	血中クレアチニン増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻出血、気道の炎症、気管支反応性亢進、しゃっくり
皮膚及び皮膚組織障害	発疹（35.3%）、斑状丘疹状皮疹	紫斑、薬疹	皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、毛髪変色、斑、点状出血、光線過敏症、乾癬、全身性皮疹、皮膚障害（変色、剥脱等）、顔面腫脹、紅斑、そう痒症
血管障害			血腫、起立性低血圧
その他			挫傷、CRP増加、INR増加、体重増加、前立腺炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

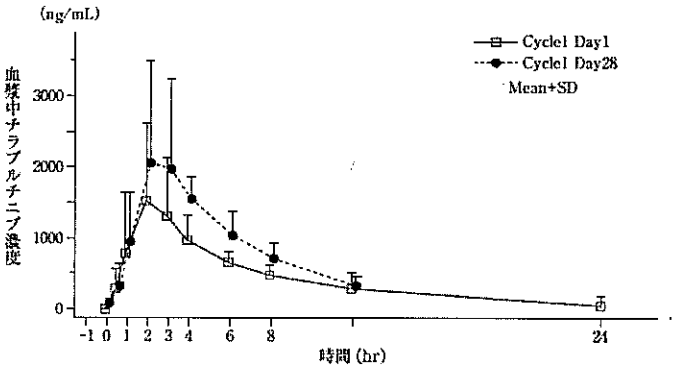
ラット及びサルにおいて、臨床曝露量の5.9倍及び1.3倍に相当する用量で中枢神経系への影響（運動機能異常等）が認められた[1]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人の再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫患者に本剤480mgを1日1回反復空腹時経口投与したときのチラブルチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示した[2]。



投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC_{24hr} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
1 (n=6)	1760 (929)	2.49 (1.93-6.20)	9830 (2650)	5.21 (1.49)
28 (n=5)	2690 (1120)	2.87 (2.05-3.98)	13400※ (3910)	3.55 (0.841)

平均値（標準偏差）、Tmaxは中央値（最小値-最大値）

※：投与28日目のAUC_{24hr}のうち$AUC_{12-24hr}$は予測値を用いた。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人の健康成人12例に本剤320mgを食後（標準食）及び空腹時単回経口投与[注]したときのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比（食後/空腹）は、1.74及び1.29であった[3]。[7.2参照]

16.3 分布

チラブルチニブのヒト血清中蛋白結合率は92%、ヒト血液/血漿中濃度比は0.71～0.83であった（*in vitro*）[4]。

16.4 代謝

チラブルチニブの主代謝酵素はCYP3A4であった（*in vitro*）[4]。健康成人8例に^{14}C-チラブルチニブ75mgを空腹時に単回経口投与[注]したとき、投与24時間後までの血漿中には主にM33（水酸化体の硫酸抱合体）、M12（水酸化体のグルクロン酸抱合体）及び未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ33.1、28.6及び17.3%）[5]。

16.5 排泄

健康成人8例に^{14}C-チラブルチニブ75mgを空腹時に単回経口投与[注]したとき、投与360時間後までに投与放射能量の52.2%が糞中に、42.1%が尿中に排泄された。投与96時間後までの尿中に未変化体は確認されなかった（外国人データ）[5]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

日本人の健康成人12例にイトラコナゾール（CYP3A阻害剤）200mgとチラブルチニブ20mgを食後に併用投与[注]したとき、チラブルチニブを食後に単独投与した場合と比較して、チラブル

チニブの Cmax 及び AUCinf は、1.24 倍及び 1.49 倍増加した[3]。[10.2 参照]

16.7.2 リファンピシン

健康成人 15 例に有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP) 1B1/1B3 の阻害剤として単回投与時のリファンピシン 600mg とチラブルチニブ 100mg を空腹時に併用投与[注)] したとき、チラブルチニブを空腹時に単独投与した場合と比較して、チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf は、1.30 倍及び 1.11 倍増加した。また、CYP3A 誘導剤としてリファンピシン 600mg を反復投与後にチラブルチニブ 100mg を空腹時に併用投与[注)] したとき、チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf は、70 及び 71%減少した（外国人データ）[6]。[10.2 参照]

16.7.3 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

チラブルチニブ 480mg と CYP3A 阻害作用を有するエリスロマイシン、クラリスロマイシン及びジルチアゼムを併用投与したとき、チラブルチニブの AUC は、それぞれ 1.51、1.58 及び 1.48 倍増加することが推定された。また、CYP3A 誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与したとき、チラブルチニブの AUC は、それぞれ 52 及び 54%減少すると推定された。[7]。[10.2 参照]

16.7.4 その他

(1) 健康成人 12 例にオメプラゾール（胃酸分泌抑制剤）20mg とチラブルチニブ 100mg を空腹時に併用投与[注)] したとき、チラブルチニブを空腹時に単独投与したときと比較して、チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf は、8%減少し、1.05 倍増加した（外国人データ）[8]。

(2) 日本人の健康成人 12 例にチラブルチニブ 320mg を食後に反復投与後[注)]、ミダゾラム（CYP3A4 基質）2mg と併用投与したとき、ミダゾラムを単独投与したときと比較して、ミダゾラムの Cmax 及び AUCinf は、26 及び 21%減少した[3]。

(3) チラブルチニブは P-糖タンパク（P-gp）の基質であり、P-gp、OATP1B1 及び多剤・毒性化合物排出タンパク（MATE）11 を阻害した（*in vitro*）[7]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはチラブルチニブとして 1 日 1 回 480mg を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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫患者（B細胞性腫瘍以外の患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パート480mg空腹時投与群では、17例に本剤480mgを1日1回空腹時に投与した。

奏効率は52.9% [95%信頼区間：27.8～77.0%]（完全奏効1例、不完全奏効5例、部分奏効3例（International PCNSL Collaborative Group（IPCG）基準による中央判定））であった。

また、安全性評価対象となった 17 例中 13 例（76.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹 6 例（35.3%）、好中球減少 4 例（23.5%）であった[2]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

チラブルチニブは、B 細胞に発現する B 細胞受容体の下流シグナル伝達分子であるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）と結合し、BTK のキナーゼ活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[9]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro*

チラブルチニブは、ヒトびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫由来 TMD8 細胞株等の増殖を抑制した[9]。

18.2.2 *in vivo*

チラブルチニブは、TMD8 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：チラブルチニブ塩酸塩（Tirabrutinib Hydrochloride）

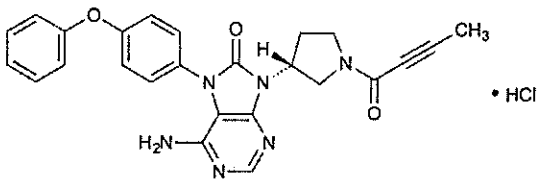
化学名：6-Amino-9-[(3*R*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(4-phenoxyphenyl)-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one monohydrochloride

分子式：$C_{25}H_{22}N_8O_3 \cdot HCl$

分子量：490.94

性　状：白色～微黄色若しくは微褐色の粉末である。*N*-メチルピロリドンにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

28 錠［14 錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1) 小野薬品工業：安全性薬理試験（社内資料；20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD 2.6.2.4、CTD 2.6.2.7）
2) 小野薬品工業：国内第Ⅰ/Ⅱ相（ONO-4059-02）試験成績（社内資料；20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.7）
3) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相（ONO-4059-04）試験成績（社内資料；20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.6）
4) 小野薬品工業：非臨床薬物動態試験（社内資料；20xx 年 x 月 xx 承認、CTD 2.6.4.4、CTD 2.6.4.5）
5) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（GS-US-401-1768）試験成績（社内資料；20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.1）
6) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（GS-US-401-1765）試験成績（社内資料；20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.4）
7) 小野薬品工業：薬物間相互作用試験（社内資料；20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.3、CTD 2.6.4.7、CTD 2.7.2.3）
8) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（GS-US-401-1767）試験成績（社内資料；20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.5）
9) 小野薬品工業：*In vitro* 薬理試験（社内資料；20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD 2.6.2.2）
10) 小野薬品工業：*In vivo* 薬理試験（社内資料；20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26.1 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

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 30 年 4 月 10 日付薬生薬審発 0410 第 12 号「医薬品の一般的名称について」により，以下のように通知された.

（1） 医薬品一般的名称

日本名：チラブルチニブ塩酸塩

英　名：Tirabrutinib Hydrochloride

（2） 化学名

日本名：6-アミノ-9-[(3*R*)-1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-3-イル]-7-(4-フェノキシフェニル)-7,9-ジヒドロ-8*H*-プリン-8-オン　一塩酸塩

英　名：6-Amino-9-[(3*R*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(4-phenoxyphenyl)-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one monohydrochloride

1.9.2 INN

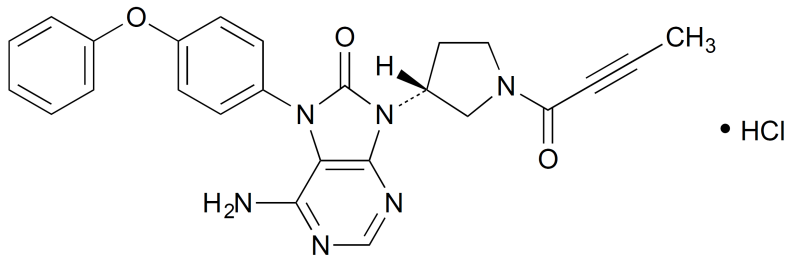
WHO の Drug Information に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として，以下のように掲載されている.

r-INN：tirabrutinib

（r-INN: List 77, WHO Drug Information,Vol.31, No.1, 2017）

1.9.3 構造式

（1） 化学構造式



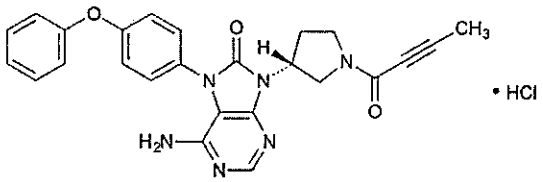
（2） 化学式

$C_{25}H_{22}N_6O_3 \cdot HCl$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="5">6-アミノ-9-[(3R)-1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-3-イル]-7-(4-フェノキシフェニル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン（別名チラブルチニブ），その塩類及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="5">再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="5">通常，成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを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．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効性成分・分量</td><td colspan="5">原体：チラブルチニブ塩酸塩
製剤：ベレキシブル錠（1錠中チラブルチニブ80mg含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="8">毒性</td><td colspan="5">単回経口投与（投与量はフリー体の量として記載）</td></tr>
<tr><td colspan="2">動物種</td><td>性</td><td colspan="2">概略の致死量</td></tr>
<tr><td colspan="2">マウス</td><td>雌雄</td><td colspan="2">＞1500 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="2">ラット</td><td>雄</td><td colspan="2">1000 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="2">サル</td><td>雄</td><td colspan="2">1000 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="5">反復経口投与（投与量はフリー体の量として記載）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>期間</td><td>性</td><td>投与量
（mg/kg）</td><td>主な所見，無毒性量</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>1週間</td><td>雌
雄</td><td>300,
1000，1500</td><td>毒性変化なし</td></tr>
<tr><td></td><td>4週間</td><td>雌
雄</td><td>0，150,
500，1500</td><td>≧150 mg/kg：
脾重量の低値
1500 mg/kg：
白血球パラメータ及び血小板数の高値，AST，ALT，ALP，T-Cho，TP，アルブミン及びA/G比の高値，TGの低値，肝重量の高値，肝細胞肥大及び壊死，腎臓髄質内帯の細胞浸潤及び集合管腫大，副腎束状帯肥大
無毒性量：雌雄とも500 mg/kg</td></tr>
</table>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
チラブルチニブ塩酸塩

毒性	反復経口投与（投与量はフリー体の量として記載）				
	動物種	期間	性	投与量（mg/kg）	主な所見，無毒性量
	ラット	4 週間	雌雄	0，3，10，100，雄 1000，雌 1000/300[a]	≥ 10 mg/kg： 膵病変（SD ラット特有の変化） 1000，1000/300 mg/kg： 死亡，横臥位，呼吸緩徐，糞量減少，自発運動減少，流涙，削痩，体重の低値，網状赤血球数の高値，赤血球パラメータの低値，ALP，アルブミン，A/G 比及び尿量の高値，TP，T-Cho，総ビリルビン，グロブリン，クレアチニン及び尿 pH の低値，肝重量の高値，肝細胞好酸性変化，肝細胞肥大及び壊死，白脾髄縮小，副腎球／束状帯肥大 無毒性量：雌雄とも 100 mg/kg
		13 週間	雌雄	0，3，30，100，300	≥ 3 mg/kg： 膵病変（SD ラット特有の変化） ≥ 30 mg/kg： グロブリンの低値 300 mg/kg： 白血球パラメータの高値，AST，ALT，ALP，アルブミン，A/G 比，血中 K 濃度，尿中 Cl 濃度及び総排泄量の高値，血／尿中 Na/K 比及び T-Cho の低値，肝及び腎重量の高値，肝細胞肥大及び壊死，肝細胞質希薄化，変異肝細胞巣，副腎球状帯空胞増加，腺胃びらん／潰瘍及び出血 無毒性量：雌雄とも 100 mg/kg
		26 週間	雌雄	0，10，60，300	≥ 60 mg/kg： 膵病変（SD ラット特有の変化），リンパ節のリンパ球減少 300 mg/kg： 死亡（TK 群 1 例），白血球パラメータ，血小板数，網状赤血球数の高値，赤血球パラメータの低値，ALP，ALT，アルブミン，TG，A/G 比，尿電解質排泄量及び尿量の高値，T-Cho，TP，グロブリン，血中電解質及び尿比重の低値，肝，副腎及び腎重量の高値，脾重量の低値，肝細胞肥大及び壊死，副腎皮質（主に球状帯）肥大，白脾髄リンパ球減少 無毒性量：雌雄とも 60 mg/kg
	a：投与 4 日以降，300 mg/kg に減量した．				

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
チラブルチニブ塩酸塩

毒性	反復経口投与（投与量はフリー体の量として記載）				
	動物種	期間	性	投与量（mg/kg）	主な所見，無毒性量
	サル	1 週間	雄	300	300 mg/kg： 切迫剖検，吐物，自発運動減少，運動失調，起立不能，傾眠，側臥位，散瞳，体重減少，血中 Cl の低値
		4 週間	雌 雄	0，3，10，30，100	100 mg/kg： 切迫剖検，体重及び摂餌量の低値，歩行失調，運動失調，嘔吐，座位，自発運動減少，傾眠，異常行動，体温低下，腹臥位，赤色尿，尿潜血，血小板数，網状赤血球比率及びフィブリノーゲンの高値，赤血球パラメータの低値，α1 グロブリン比率，BUN，尿中ビリルビン及び蛋白の高値，血中 Ca，アルブミン，A/G 比の低値，肝及び腎重量の高値，胸腺重量の低値，精細管変性，心筋及び心内膜下の出血 無毒性量：雌雄とも 30 mg/kg
		13 週間	雌 雄	0，1，3，10，30	毒性変化なし 無毒性量：雌雄とも 30 mg/kg
		39 週間	雌 雄	0，3，10，30	毒性変化なし 無毒性量：雌雄とも 30 mg/kg
副作用	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の安全性評価対象となった 44 例中 35 例（79.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主な副作用は，発疹 13 例（29.5%），好中球減少 10 例（22.7%）であった．				
会社	小野薬品工業株式会社				原体・製剤：製造

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	名称	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.1.2	構造	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.1.3	一般特性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	製造業者	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.3.2	不純物	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.4.2-1	試験方法(分析方法)　性状	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.2-2	試験方法(分析方法)　確認試験　赤外吸収スペクトル	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.2-3	試験方法(分析方法)　純度試験(1)類縁物質	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.2-4	試験方法(分析方法)　純度試験(2)鏡像異性体	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.2-5	試験方法(分析方法)　純度試験(3)残留溶媒	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.2-6	試験方法(分析方法)[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.2-7	試験方法(分析方法)　定量法	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.3-1	試験方法(分析方法)のバリデーション　確認試験　赤外吸収スペクトル	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.3-2	試験方法(分析方法)のバリデーション　純度試験(1)類縁物質	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
3.2.S.4.3-3	試験方法（分析方法）のバリデーション　純度試験（2）鏡像異性体	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.3-4	試験方法（分析方法）のバリデーション　純度試験（3）残留溶媒	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.3-5	試験方法（分析方法）のバリデーション [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.3-6	試験方法（分析方法）のバリデーション　定量法	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	容器及び施栓系	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.7.3-1	安定性データ　長期保存試験	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.7.3-2	安定性データ　加速試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.7.3-3	安定性データ　苛酷試験（光）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.7.3-4	安定性データ　苛酷試験（温度及び湿度）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.7.3-5	安定性データ　強制分解	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2	製剤開発の経緯	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.2-1	ONO-4059錠の製造プロセス最適化検討（1）（目標製品プロファイル～実験計画法実施前まで）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.2-2	ONO-4059錠の製造プロセス最適化検討（3）（実験計画法実施後のリスクアセスメント～重要物質特性及び重要工程パラメータの設定）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	製造者	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.3.2	製造処方	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5.6-1	ONO-4059錠　実測定　最終報告書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.8.3-1	ONO-4059錠　長期保存試験　中間報告書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.8.3-2	ONO-4059錠　加速試験　最終報告書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.8.3-3	ONO-4059錠　光苛酷試験　最終報告書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.A その他							
該当資料なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当資料なし							
3.3 参考文献							
該当資料なし							

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Kinase selectivity profile of ONO-1973	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Selectivity of BTK Inhibitors, GS-4059, Acalabrutinib, and Ibrutinib for TEC Family Kinases	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	Covalent Irreversible Inhibition of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) by GS-4059 Monitored by Mass Spectrometry and Enzyme Activity	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	ONO-4059HCLのBtkリン酸化抑制に対する作用時間の検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-5	ヒト末梢血単核球細胞中B及びT細胞活性化に対するONO-4059HCLの作用	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-6	ヒト活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）細胞株TMD8に対するONO-4059HCLの抗腫瘍効果（in vitro）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-7	In vitro Anti-Proliferative Activity of GS-4059 in Combination with Idelalisib and Entospletinib in Diffuse Large B Cell Lymphoma Cell Lines	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-8	マウスTMD8皮下移植モデルを用いたONO-4059HCL用量用法の検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-9	TMD8皮下移植モデルにおけるONO-4059HCLの抗腫瘍効果	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-10	マウス TMD8 皮下移植モデルにおけるONO-4059HCL の腫瘍中Btk リン酸化抑制作用	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-11	カニクイザルにおけるONO-4059HCL 13週間反復経口投与後の血液及びリンパ節中Btk活性抑制作用の検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2.1.2-1	An Investigation of ONO-1973 on 67 Receptor Binding Assays	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-2	ヒト全血における好塩基球活性化に対するONO-4059HCL の作用検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.2-3	ヒト由来好中球NETs形成に対するONO-4059HCLの作用	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.2-4	ヒト単球のFcγ受容体刺激TNFα及びIL-6産生に対するONO-4059HCLの作用検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.2-5	ヒト単球のTLR9刺激TNFα及びIL-6産生に対するONO-4059HCLの作用検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.2-6	ヒト破骨前駆細胞の破骨細胞分化に対するONO-4059HCLの作用検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.2-7	破骨細胞分化及び破骨細胞の骨吸収活性に対するBtk阻害剤の作用検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of ONO/GS-4059 following Oral Gavage Administration to Female Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	ONO-4059HCLの覚醒下サルにおける心血管系及び呼吸系に対する安全性薬理試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-3	ONO-4059HCLのhERGチャネル電流に対する作用	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-4	ONO-4059HCLの麻酔ラットにおける血圧及び心電図に対する作用	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.3-5	ONO-4059HCLのヒトにおける血小板に対する作用（in vitro）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-6	Btk阻害剤のヒト血小板に対する作用検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.3-7	Btk阻害剤のラット及びカニクイザルの血小板に対する作用検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当資料なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるラット血漿中ONO-WG-307濃度測定法のバリデーション	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるラット血漿中ONO-WG-307濃度測定法のバリデーション－長期保存安定性試験－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-3	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるサル血漿中ONO-4059濃度測定法のバリデーション	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-4	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるマウス血漿中ONO-4059濃度測定法のパーシャルバリデーション	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-5	マウスTMD8皮下移植モデルの腫瘍中ONO-4059濃度測定法バリデーション	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Bi-Directional Permeability of GS-4059 through Caco-2 Cell Monolayers	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	ONO-4059HCLの動態試験－ONO-4059HCLのヒトP-糖蛋白発現細胞を用いた膜透過性に関する検討－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-3	Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, and Excretion of ^{14}C-GS-4059 Following Oral Administration to Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2.2.2-4	ONO-4059HCLの動態試験－ONO-4059HCLをラットに単回投与した時の血漿中ONO-4059濃度推移（投与・採血）－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-5	「ONO-4059HCLの動態試験－ONO-4059HCLをラットに単回投与した時の血漿中ONO-4059濃度推移（投与・採血）－（試験番号：SBL015-217）」における血漿中ONO-4059濃度測定試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-6	ONO-4059HCLの動態試験－ONO-4059HCLをラットに投与した時の血漿中ONO-4059濃度推移（薬物動態パラメータの算出）－	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-7	Pharmacokinetics and Excretion of ^{14}C-GS-4059 Following a Single Oral Administration to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-8	Pharmacokinetics of GS-4059 Following Intravenous and Oral Administration to Male Beagle Dogs	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-9	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of ^{14}C-GS-4059 Following a Single Oral Administration to Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	ONO-4059HCLの動態試験－^{14}C-ONO-4059の蛋白結合及び血球移行（*in vitro*）－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	ONO-4059のマウス血清蛋白に対する結合率（*in vitro*）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-3	ONO-4059HCLの動態試験－ラットに^{14}C-ONO-4059HCLを単回経口投与したときの組織分布－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-4	ONO-4059HCLの動態試験－有色ラットに^{14}C-ONO-4059HCLを単回経口投与したときの組織分布－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2.2.3-5	ONO-4059HCLの動態試験－マウスTMD8皮下移植モデルにおけるONO-4059HCLを単回経口投与したときの腫瘍中ONO-4059濃度推移（腫瘍中濃度測定）－	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-6	ONO-4059HCLの動態試験－マウスTMD8皮下移植モデルにおけるONO-4059HCLを単回経口投与したときの血漿中ONO-4059濃度推移（血漿中濃度測定）－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-7	ONO-4059HCLの動態試験－マウスTMD8皮下移植モデルにおけるONO-4059HCLを単回経口投与したときの血漿中及び腫瘍中ONO-4059濃度推移（血漿中に対する腫瘍中ONO-4059濃度比の算出）－	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	ONO-4059HCLの動態試験－肝細胞を用いた*in vitro* 代謝試験－	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-2	ONO-4059HCLの動態試験－^{14}C-ONO-4059の代謝に関与するヒトCYP分子種の推定－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-3	Metabolite Profiling and Identification of Metabolites of ^{14}C-GS-4059 in Selected Mouse Plasma, Urine, and Feces Samples after a Single Oral Dose of ^{14}C-GS-4059 from Covance Study No. 8328801	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	Metabolite Profiling and Identification of Metabolites of ^{14}C-GS-4059 in Selected Rat Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples after a Single Oral Dose of ^{14}C-GS-4059 from Covance Study No. 8328802	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	Metabolite Profiling and Identification of Metabolites of ^{14}C-GS-4059 in Selected Monkey Plasma, Urine, and Feces Samples after a Single Oral Dose of ^{14}C-GS-4059 from Covance Study No. 8328805	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2.2.5 排泄							
該当資料なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	*In vitro* Evaluation of ONO-4059HCL as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-2	ONO-4059HCLの動態試験－ONO-4059HCLのヒトCYP分子種の代謝酵素活性に対する阻害作用の評価－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-3	*In Vitro* Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-4059	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-4	*In Vitro* Assessment of GS-4059 as a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-5	Bi-Directional Permeability of GS-4059 Through Monolayers of Breast Cancer Resistance Protein Over-expressing Cells	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-6	ONO-4059HCLの動態試験－種々のトランスポーターに対するONO-4059HCLの阻害プロファイルの評価－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-7	ONO-4059HCLの動態試験－トランスポーター活性に与えるONO-4059HCLの影響－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-8	ONO-4059HCLの動態試験－OAT1に対するONO-4059HCLの阻害プロファイルの評価－	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-9	*In Vitro* Assessment of GS-4059 as an Inhibitor of Human MRP1	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当資料なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2.3.1-1	ONO-4059HCLのマウスにおける経口投与による単回投与毒性検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.1-2	ONO-4059HCLのラットにおける単回経口投与時の血中曝露検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.1-3	ONO-4059HCLのカニクイザルにおける経口投与による単回及び7日間反復投与毒性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.1-4	「ONO-4059HCLのカニクイザルにおける経口投与による単回及び7日間反復投与毒性試験（試験番号：B110074）」における血漿中濃度測定	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	ONO-4059HCLのマウスにおける経口投与による1週間反復投与毒性検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-2	ONO-40595HCLのnon Tg rasH2マウスを用いた4週間反復経口投与毒性試験（がん原性予備試験）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-3	ONO-4059HCLのラットにおける4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-4	ONO-4059HCLのラット4週間反復経口投与時の血中コルチコステロン及びアルドステロン濃度測定	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-5	ONO-4059HCLのラットにおける経口投与による13週間反復投与毒性試験及び4週間回復性試験	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-6	A 26-Week Oral Gavage Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with ONO/GS-4059 in Sprague Dawley Rats with a 12-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-7	ONO-4059HCLのカニクイザルにおける4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-8	ONO-4059HCLのカニクイザルにおける13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2.3.2-9	A 39-Week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of ONO/GS-4059 in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	ONO-40459HCLの細菌を用いる復帰突然変異試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	ONO-4059HCLのヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	ONO-4059HCLのラットを用いる小核試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Embryo/Fetal Development Study of ONO/GS-4059 with a Toxicokinetic Phase in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	An Oral (Gavage) Embryo/Fetal Development Study of ONO/GS-4059 with a Toxicokinetic Phase in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2.3.5.2-3	ONO-4059HCLの雌ウサギにおける経口投与による1週間反復投与毒性試験	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	An Oral (Gavage) Embryo/Fetal Development Dose Range-Finding Study of ONO/GS-4059 with a Toxicokinetic Phase in New Zealand White Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-5	An Oral (Gavage) Embryo/Fetal Development Study of ONO/GS-4059 with a Toxicokinetic Phase in New Zealand White Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	ONO-4059HCLのEpiDermTM SIT（EPI-200）を用いるin vitro皮膚刺激性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.1-1	ONO-4059HCLのマウスを用いる皮膚感作性試験（Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2-1	ONO-4059HCLのラットにおけるT細胞依存性抗体産生に対する影響	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3-1	ONO-4059HCLのラットの死亡原因に対する検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.3-2	ONO-4059HCLのラットにおける膵臓毒性の検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2.3.7.3-3	「ONO-4059HCL のラットにおける経口投与による13 週間反復投与毒性試験及び4 週間回復性試験（試験番号：F14RR002）」で採取した肝臓の免疫組織学的検討	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-4	「ONO-4059HCLのラットにおける膵臓毒性の検討（試験番号：F11XT001）」の肝臓におけるGST-P陽性肝細胞巣の免疫組織学的検索	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	A 4-Week Oral Gavage Repeat Dose Impurity Qualification Toxicity and Toxicokinetic Study with ONO/GS-4059 in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	ONO-4059HCLのBalb/c 3T3細胞を用いる光細胞毒性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.3 参考文献							
4.3-1	Signaling network of the Btk family kinases.	Qiu Y, Kung HJ.	-	-	-	Oncogene 2000 Nov 20;19 (49):5651-61.	-
4.3-2	Tyrosine kinases and their substrates in B lymphocytes.	Kurosaki T, Hikida M.	-	-	-	Immunological reviews 2009 Mar;228 (1):132-48.	-
4.3-3	Expression of Bruton's tyrosine kinase protein within the B cell lineage.	Genevier HC, Hinshelwood S, Gaspar HB, Rigley KP, Brown D, Saeland S, et al.	-	-	-	European journal of immunology 1994 Dec;24 (12):3100-5.	-

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.3-4	Bruton tyrosine kinase is tyrosine phosphorylated and activated in pre-B lymphocytes and receptor-ligated B cells.	Aoki Y, Isselbacher KJ, Pillai S.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A 1994 Oct 25;91 (22):10606-9.	-
4.3-5	Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies.	Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP.	-	-	-	Nat Rev Cancer 2014 Apr;14 (4):219-32.	-
4.3-6	The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy.	Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A 2010 Jul 20;107 (29):13075-80.	-
4.3-7	New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies.	Rickert RC.	-	-	-	Nat Rev Immunol. 2013 Aug;13 (8):578-91.	-
4.3-8	Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma.	Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, et al.	-	-	-	Nature. 2010 Jan 7;463:88-92.	-
4.3-9	The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia.	Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, et al.	-	-	-	Blood. 2011 Jan 13;117(2):563-74.	-
4.3-10	Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765.	Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al.	-	-	-	Blood. 2011 Jun 9;117(23):6287-96.	-
4.3-11	Bruton tyrosine kinase is commonly overexpressed in mantle cell lymphoma and its attenuation by Ibrutinib induces apoptosis.	Cinar M, Hamedani F, Mo Z, Cinar B, Amin HM, Alkan S.	-	-	-	Leuk Res. 2013 Oct;37(10):1271-7.	-
4.3-12	イムブルビカ®カプセル 140mg 添付文書．2018年7月改訂（第4版）	ヤンセンファーマ株式会社	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.3-13	脳腫瘍診療ガイドライン 2019年版 第2版 1.成人脳腫瘍編 2.小児脳腫瘍編 金原出版	特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会	-	-	-	-	-
4.3-14	Comparison of the expression and prognostic significance of differentiation markers between diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system origin and peripheral nodal origin.	Lin CH, Kuo KT, Chuang SS, Kuo SH, Chang JH, Chang KC, et al.	-	-	-	Clin Cancer Res. 2006 Feb 15;12(4)1152-6.	-
4.3-15	Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14th Edition.	The Commettee of Brain Tumor Registry of Japan.	-	-	-	Neurol Med Chir (Tokyo). 2017;57(Supplement 1):9-102.	-
4.3-16	脳腫瘍の治療結果を可視化する大規模データの収集・臨床試験の必要性.	成田　善孝，渋井　壮一郎	-	-	-	Jpn J Neurosurg (Tokyo). 2015 Oct;24(10):669-704.	-
4.3-17	原発性脳腫瘍の疫学.	成田　善孝	-	-	-	CLINICIAN. 2014;627:244-50.	-
4.3-18	Function of Bruton's tyrosine kinase during B cell development is partially independent of its catalytic activity.	Middendorp S, Dingjan GM, Maas A, Dahlenborg K, Hendriks RW.	-	-	-	J Immunol 2003 Dec 1;171 (11):5988-96.	-
4.3-19	TXK, a novel human tyrosine kinase expressed in T cells shares sequence identity with Tec family kinases and maps to 4p12.	Haire RN, Ohta Y, Lewis JE, Fu SM, Kroisel P, Litman GW.	-	-	-	Hum Mol Genet 1994 Jun; 3(6): 897-901.	-
4.3-20	Txk, a member of nonreceptor tyrosine kinase of Tec family, acts as a Th1 cell-specific transcription factor and regulates IFN-gamma gene transcription.	Takeba Y, Nagafuchi H, Takeno M, Kashiwakura J, Suzuki N.	-	-	-	J Immunol. 2002 Mar 1; 168(5): 2365-70.	-
4.3-21	Selective expression rather than specific function of Txk and Itk regulate Th1 and Th2 responses.	Sahu N, Venegas AM, Jankovic D, Mitzner W, Gomez-Rodriguez J, Cannons JL, et al.	-	-	-	J Immunol. 2008 Nov 1;181(9):6125-31.	-

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.3-22	Severe B cell deficiency in mice lacking the tec kinase family members Tec and Btk.	Ellmeier W, Jung S, Sunshine MJ, Hatam F, Xu Y, Baltimore D, et al.	-	-	-	J Exp Med. 2000 Dec 4;192 (11):1611-24.	-
4.3-23	Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals.	Shinohara M, Koga T, Okamoto K, Sakaguchi S, Arai K, Yasuda H, et al.	-	-	-	Cell. 2008 Mar 7;132(5):794-806.	-
4.3-24	Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor tirabrutinib suppresses osteoclastic bone resorption.	Ariza Y, Murata M, Ueda Y, Yoshizawa T.	-	-	-	Bone Rep. 2019 Mar 15;10: 100201.	-
4.3-25	Bruton's tyrosine kinase mediates the synergistic signalling between TLR9 and the B cell receptor by regulating calcium and calmodulin.	Kenny EF, Quinn SR, Doyle SL, Vink PM, van Eenennaam H, O'Neill LA.	-	-	-	PLoS ONE 2013 Aug 14;8 (8):e74103.	-
4.3-26	The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia.	de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, Eldering E, Chang BY, Buggy JJ, et al.	-	-	-	Blood 2012 Mar 15;119(11):2590-4.	-
4.3-27	Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia.	Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al.	-	-	-	Cell. 1993 Jan 29;72(2):279-90.	-
4.3-28	Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse.	Conley ME, Rohrer J, Rapalus L, Boylin EC, Minegishi Y.	-	-	-	Immunol Rev. 2000 Dec;178:75-90.	-
4.3-29	Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts.	Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, et al.	-	-	-	Annu Rev Immunol. 2009;27:199-227.	-
4.3-30	Genetic defect in human X-linked agammaglobulinemia impedes a maturational evolution of pro-B cells into a later stage of pre-B cells in the B-cell differentiation pathway.	Nomura K, Kanegane H, Karasuyama H, Tsukada S, Agematsu K, Murakami G, et al.	-	-	-	Blood. 2000 Jul 15;96(2):610-7.	-

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.3-31	Fcgamma receptors as regulators of immune responses.	Nimmerjahn F, Ravetch JV.	-	-	-	Nat Rev Immunol. 2008 Jan;8(1):34-47.	-
4.3-32	Bruton's Tyrosine Kinase mediates platelet receptor-induced generation of microparticles: a potential mechanism for amplification of inflammatory responses in rheumatoid arthritis synovial joints.	Hsu J, Gu Y, Tan SL, Narula S, DeMartino JA, Liao C.	-	-	-	Immunol Lett. 2013 Feb;150(1-2):97-104.	-
4.3-33	Homogeneous BTK Occupancy Assay for Pharmacodynamic Assessment of Tirabrutinib (GS-4059/ONO-4059) Target Engagement.	Yu H, Truong H, Mitchell S, Liclican A, Gosink J, Li W, et al.	-	-	-	SLAS Discov. 2018 Oct;23(9):919-929.	-
4.3-34	Developing irreversible inhibitors of the protein kinase cysteinome.	Liu Q, Sabnis Y, Zhao Z, Zhang T, Buhrlage SJ, Jones LH, et al.	-	-	-	Chem Biol. 2013 Feb 21;20(2):146-59.	-
4.3-35	Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray.	Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al.	-	-	-	Blood. 2004 Jan 1;103(1):275-82.	-
4.3-36	Beyond calcium: new signaling pathways for Tec family kinases.	Takesono A, Finkelstein LD, Schwartzberg PL.	-	-	-	J Cell Sci. 2002 Aug 1;115(Pt 15):3039-48.	-
4.3-37	BTK inhibition is a potent approach to block IgE-mediated histamine release in human basophils.	Smiljkovic D, Blatt K, Stefanzl G, Dorofeeva Y, Skrabs C, Focke-Tejkl M, et al.	-	-	-	Allergy. 2017 Nov;72(11):1666-1676.	-
4.3-38	The Neutrophil Btk Signalosome Regulates Integrin Activation during Sterile Inflammation.	Volmering S, Block H, Boras M, Lowell CA, Zarbock A.	-	-	-	Immunity. 2016 Jan 19;44(1):73-87.	-

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.3-39	Ibrutinib modifies the function of monocyte/macrophage population in chronic lymphocytic leukemia.	Fiorcari S, Maffei R, Audrito V, Martinelli S, Ten Hacken E, Zucchini P, et al.	-	-	-	Oncotarget. 2016 Oct 4;7(40):65968-65981.	-
4.3-40	Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium.	Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E, et al.	-	-	-	Am J Pathol 1999 Feb;154(2):385-94.	-
4.3-41	Combined in vivo depletion of glycoprotein VI and C-type lectin-like receptor 2 severely compromises hemostasis and abrogates arterial thrombosis in mice.	Bender M, May F, Lorenz V, Thielmann I, Hagedorn I, Finney BA, et al.	-	-	-	Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013 May;33(5):926-34.	-
4.3-42	CLEC-2 is an essential platelet-activating receptor in hemostasis and thrombosis.	May F, Hagedorn I, Pleines I, Bender M, Vogtle T, Eble J, et al.	-	-	-	Blood 2009 Oct 15;114(16):3464-72.	-
4.3-43	Sex-specific cytochrome P450 as a cause of sex- and species-related differences in drug toxicity.	Kato R, Yamazoe Y.	-	-	-	Toxicol Lett 1992;64-65:661-7.	-
4.3-44	Toxicologic Pathology: Nonclinical Safety Assessment. 1st Edition. 15. Bone, Muscle, and Tooth.	Vahle JL, Leininger JR, Long PH, Hall DG, Ernst H.	-	-	-	CRC Press; 2017:561-87.	-
4.3-45	Species comparison of postnatal bone growth and development.	Zoetis T, Tassinari MS, Bagi C, Walthall K, Hurtt ME.	-	-	-	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003 Apr;68(2):86-110.	-
4.3-46	Age-related pancreatic islet changes in Sprague-Dawley rats.	Dillberger JE.	-	-	-	Toxicol Pathol. 1994 Jan-Feb;22(1):48-55.	-
4.3-47	Age- and sex-related differences in spontaneous hemorrhage and fibrosis of the pancreatic islets in Sprague-Dawley rats.	Imaoka M, Satoh H, Furuhama K.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2007 Apr;35(3):388-94.	-

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.3-48	Occurrence of spontaneous pancreatic lesions in normal and diabetic rats: a potential confounding factor in the nonclinical assessment of GLP-1-based therapies.	Chadwick KD, Fletcher AM, Parrula MC, Bonner-Weir S, Mangipudy RS, Janovitz E, et al.	-	-	-	Diabetes. 2014 Apr;63(4):1303-14.	-
4.3-49	Bruton's Tyrosine Kinase Small Molecule Inhibitors Induce a Distinct Pancreatic Toxicity in Rats.	Erickson RI, Schutt LK, Tarrant JM, McDowell M, Liu L, Johnson AR, et al.	-	-	-	J Pharmacol Exp Ther. 2017 Jan;360(1):226–38.	-
4.3-50	Pancreatic Effects of a Bruton's Tyrosine Kinase Small-molecule Inhibitor in Rats Are Strain-dependent.	Bhaskaran M, Cornwell PD, Sorden SD, Elwell MR, Russell NR, Pritt ML, et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2018 Jun;46(4):460-72.	-
4.3-51	Classic Examples in Toxicologic Pathology XXVI. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Pancreatic Toxicity in Sprague-Dawley Rats.	Brenneman KA.	-	-	-	European Society of Toxicologic Pathology. 2019 Feb 15 and 16.	-
4.3-52	Mechanistic investigations of test article-induced pancreatic toxicity at the endocrine-exocrine interface in the rat.	Brenneman KA, Ramaiah SK, Rohde CM, Messing DM, O'Neil SP, Gauthier LM, et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2014 Jan;42(1):229-42.	-
4.3-53	イムブルビカカプセル140mg．申請資料概要．2.6.6 毒性試験の概要文．	ヤンセンファーマ株式会社	-	-	-	-	-
4.3-54	BTK Knockout Rat Model Demonstrates Rat-Specific BTK Inhibitor-Related Pancreatic Pathology is On-Target and Unlikely to be Relevant for Humans.	Schutt L, Erickson R, Tarrant J, McDowell M, Katewa A, Wang Y, et al.	-	-	-	Society of Toxicologic Pathology. The STP 35th Annual Symposium 2016.	-

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.3-55	X-linked agammaglobulinemia: a survey of 33 Iranian patients.	Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Movahedi M, et al.	-	-	-	Immunol Invest. 2004 Feb;33(1):81-93.	-
4.3-56	Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications.	Hermaszewski RA, Webster AD.	-	-	-	Q J Med. 1993 Jan;86(1):31-42.	-
4.3-57	Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study.	Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al.	-	-	-	Clin Immunol. 2002 Sep;104(3):221-30.	-
4.3-58	Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia.	Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, Parvaneh N, Teimourian S, Yeganeh M, et al.	-	-	-	Int Arch Allergy Immunol. 2006;141(4):408-14.	-
4.3-59	X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients.	Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al.	-	-	-	Medicine (Baltimore). 2006 Jul;85(4):193-202.	-
4.3-60	BTKbase: the mutation database for X-linked agammaglobulinemia.	Väliaho J, Smith CI, Vihinen M.	-	-	-	Hum Mutat. 2006 Dec;27(12):1209-17.	-
4.3-61	X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients.	Lederman HM, Winkelstein JA.	-	-	-	Medicine (Baltimore). 1985 May;64(3):145-56.	-
4.3-62	Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd Edition. Chapter 45 Liver and Gall Bladder.	Cattley RC, Cullen JM.	-	-	-	Academic Press; 2013:1509-66.	-

1.12 添付資料一覧

チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.3-63	化学物質のリスク評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方	吉田　緑，梅村　隆志，小島　弘幸，井上　薫，高橋　美和，浦丸　直人ら	-	-	-	食品衛生学雑誌 2015;56(2):42-8.	-
4.3-64	新毒性病理組織学．初版．各論 I 第2章 消化器系 7 肝臓．西村書店．2017:216-254	日本毒性病理学会　毒性病理組織学改訂委員会	-	-	-	-	-
4.3-65	Changes in thyroidal function and liver UDPglucuronosyltransferase activity in rats following administration of a novel imidazole (SC-37211).	Comer CP, Chengelis CP, Levin S, Kotsonis FN.	-	-	-	Toxicol Appl Pharmacol. 1985 Sep 30;80(3):427-36.	-
4.3-66	Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland.	Capen CC.	-	-	-	Toxicol Pathol. 1997 Jan-Feb;25(1):39-48.	-
4.3-67	Characterization of xenobiotic-induced hepatocellular enzyme induction in rats: anticipated thyroid effects and unique pituitary gland findings.	Zabka TS, Fielden MR, Garrido R, Tao J, Fretland AJ, Fretland JL, et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2011 Jun;39(4):664-77.	-
4.3-68	Neoplastic lesions of questionable significance to humans.	Alison RH, Capen CC, Prentice DE.	-	-	-	Toxicol Pathol. 1994 Mar-Apr;22(2):179-86.	-
4.3-69	Assessment of rodent thyroid endocrinology: Advantages and pit-falls.	Davies DT.	-	-	-	Comp Haematol Int. 1993;3(3):142-52.	-
4.3-70	ミニリンメルトOD錠120μg，同240μg．申請資料概要．2.6.6 毒性試験の概要文	フェリング・ファーマ株式会社	-	-	-	-	-
4.3-71	デスモプレシン・スプレー10協和．申請資料概要．ニ．毒性	協和醗酵工業株式会社	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1	全臨床試験一覧表						
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Final Report: Validation Report for the Determination of ONO-4059 in Human Plasma by LC-MS/MS（試験番号：0942/006）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	Validation Report: Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of ONO-4059 in human plasma（試験番号：LGC256507QB02）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	最終報告書：LC/MS/MS 法によるヒト血漿中ONO-4059 濃度分析法バリデーション（試験番号：PRD13-432）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-4	最終報告書：ヒト脳脊髄液中ONO-4059 濃度分析法バリデーション試験（試験番号：M17-0132-01）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-5	最終報告書：ヒト脳脊髄液中ONO-4059 長期保存安定性試験（試験番号：M17-0133-01）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-6	Validation Report Amendment 1: Validation of a Method for the LC/MS/MS Quantitation of GS-4059 from 1.00 to 2000 ng/mL in K_2EDTA Human Plasma（試験番号：10111.112515.1）	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.3.1.4-7	Validation Report Amendment 1: Validation of a Method for the LC/MS/MS Quantitation of GS-4059 in Tween-20 Treated Human Urine from 20.0 to 10000 ng/mL（試験番号：10160.011516.1）	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	最終報告書：ONO-4059の薬物間相互作用の予測（試験番号：Y19AE009）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	小野薬品工業株式会社筑波研究所	国内	社内資料	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	A phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics, metabolism, and excretion of GS-4059 in healthy subjects（治験実施計画書番号：GS-US-401-1768，最終報告書）	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国（1施設）	海外	社内資料	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	An open-label, multi-center, non-randomised phase I dose-escalation study to investigate the safety and tolerability of ONO-4059 given as monotherapy in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL)（治験実施計画書番号：ONO-4059POE001，最終報告書）	Gilead Sciences, Inc.	2012年8月[redacted]日～2015年12月[redacted]日	フランス及び英国（6施設）	海外	社内資料	評価
5.3.3.2-2	ONO-4059第Ⅰ相試験　再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）に対する多施設共同非盲検非対照用量漸増試験（治験実施計画書番号：ONO-4059-01，2018年1月4日データカットオフ）	小野薬品工業株式会社	2015年1月[redacted]日～2018年1月4日	日本（5施設）	国内	社内資料	評価
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	A phase 1 study to evaluate the effect of inhibitors of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 and 1B3 and inducers of cytochrome P450 3A (CYP3A) on GS-4059 pharmacokinetics（治験実施計画書番号：GS-US-401-1765，最終報告書）	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国（1施設）	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-2	A phase 1 study of capsule and tablet formulations of ONO/GS-4059 to determine the relative bioavailability, food effect, and interaction with omeprazole in healthy volunteers（治験実施計画書番号：GS-US-401-1767，最終報告書）	Gilead Sciences, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国（1施設）	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-3	ONO-4059臨床薬理試験　日本人健康成人男性を対象とした食事の影響及び薬物相互作用試験（治験実施計画書番号：ONO-4059-04）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本（1施設）	国内	社内資料	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	ONO-4059第Ⅰ／Ⅱ相試験　再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）に対する多施設共同非盲検非対照試験（治験実施計画書番号：ONO-4059-02，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）	小野薬品工業株式会社	2017年10月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本（12施設）	国内	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.3.5.3-1	最終報告書：ONO-4059母集団薬物動態解析及び血漿中ONO-4059濃度とQT間隔の関連性評価（試験番号：Y19CP004）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	小野薬品工業株式会社水無瀬研究所	国内	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
該当資料なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当資料なし							
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	患者データ一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-2	副作用一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-5	臨床検査値変動図	—	—	—	—	—	—
5.4 参考文献							
5.4-1	Treatment for primary CNS lymphoma: the next step.	Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2000;18:3144-50.	参考
5.4-2	Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma.	Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2005;23:5034-43.	参考
5.4-3	Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model.	Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, et al.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2006;24:5711-5.	参考

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-4	Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma.	Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, Ye X, Desideri S, Lesser GJ.	—	—	海外	Neurology. 2011;76:929-30.	参考
5.4-5	Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution.	Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M.	—	—	海外	Eur J Cancer. 1996;32A(7):1135-41.	参考
5.4-6	Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14th Edition.	Commettee of Brain Tumor Registry of Japan.	—	—	国内	Neurol Med Chir (Tokyo). 2017;57(Suppl 1):9-102.	参考
5.4-7	Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma.	Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young R, Romesser PB, et al.	—	—	海外	Nature. 2010;463:88-92.	参考
5.4-8	Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide.	Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE.	—	—	海外	Neurology. 2004;63:901-3.	参考
5.4-9	Guideline on the Investigation of Drug Interactions.	European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP).	—	—	海外	CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2** (21-Jun-2012).	参考
5.4-10	Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience.	Ferreri AJM, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2003;21:266-72.	参考

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-11	Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma.	Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Birkmann J, Jahnke K, Martus P, et al.	—	—	海外	Ann Oncol. 2006;17:1141-5.	参考
5.4-12	In vitro metabolism- and transporter- mediated drug-drug interaction studies: Guidance for industry.	Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	—	—	海外	Draft guidance (24-Oct-2017).	参考
5.4-13	Scientific white paper on concentration-QTc modeling.	Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al.	—	—	海外	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.	参考
5.4-14	Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma.	Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis M, Abrey LE.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2006;24:4570-4.	参考
5.4-15	Expression of Bruton's tyrosine kinase protein within the B cell lineage.	Genevier HC, Hinshelwood S, Gaspar HB, Rigley KP, Brown D, Saeland S, et al.	—	—	海外	Eur J Immunol. 1994;24:3100-5.	参考
5.4-16	Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome.	Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH.	—	—	海外	J Neurosurg. 1994;81:188-95.	参考

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-17	Single-agent ibrutinib in recurrent/refractory central nervous system lymphoma.	Grommes C, Pastore A, Gavrilovic I, Kaley T, Nolan C, Omuro AM, et al.	—	—	海外	ASH Annual Meeting 2016: Abstract No.783.	参考
5.4-18	A pooled analysis of pharmacokinetic variability information for common probe substrates used in drug-drug interaction studies.	He C, Griffies A, Liu X, Adamczyk R, Huang SP.	—	—	海外	Pharmacology. 2018;101(3-4):170-5.	参考
5.4-19	The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia.	Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, et al.	—	—	海外	Blood. 2011;117:563-74.	参考
5.4-20	Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas.	Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, Yamamoto K, Oku Y, et al.	—	—	海外	J Neurosurg.1999;91:221-30.	参考
5.4-21	悪性リンパ腫に対するHD-MTX療法の長期成績と問題点－多施設共同研究から.	泉本 修一, 森 艦二, 有田 憲生, 中枢神経系悪性リンパ腫研究会	—	—	国内	日本脳腫瘍学会, 第26回学術集会抄録集, p. 130 (2008).	参考
5.4-22	Phase II Trial of Temsirolimus for Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma.	Korfel A, Schlegel U, Herrlinger U, Dreyling M, Schmidt C, Von Baumgarten L, et al.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2016;34:1757-63.	参考

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-23	非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価.	厚生労働省	—	—	国内	薬食審査発1023第1号（平成21年10月23日）.	参考
5.4-24	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）.	厚生労働省	—	—	国内	医薬食品局審査管理課事務連絡（平成26年7月8日）.	参考
5.4-25	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン.	厚生労働省	—	—	国内	薬生薬審発0723第4号（平成30年7月23日）.	参考
5.4-26	Tyrosine kinases and their substrates in B lymphocytes.	Kurosaki T, Hikida M	—	—	海外	Immunol Rev. 2009;228:132-48.	参考
5.4-27	Biochemical characterization of GS-4059 as a potent and selective covalent irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase.	Liclican A, Xing W, Serafini L, Wang T, Brendza K, Lutz JD, et al.	—	—	海外	Blood. 2016;128: Abstract 1594.	参考
5.4-28	Comparison of the expression and prognostic significance of differentiation markers between diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system origin and peripheral nodal origin.	Lin CH, Kuo KT, Chuang SS, Kuo SH, Chang JH, Chang KC, et al.	—	—	海外	Clin Cancer Res. 2006;12:1152-6.	参考
5.4-29	Salvage treatment with temozolomide in refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma and assessment of the MGMT status.	Makino K, Nakamura H, Hide T, Kuratsu J.	—	—	海外	J Neuro Oncol. 2012;106:155-60.	参考

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-30	原発性脳腫瘍の疫学.	成田 善孝.	—	—	国内	クリニシアン. 2014;627:244-50.	参考
5.4-31	脳腫瘍の治療結果を可視化する大規模データの収集・臨床試験の必要性; 脳腫瘍全国集計調査報告の活用について.	成田 善孝, 渋井 壮一郎.	—	—	国内	脳神経外科ジャーナル. 2015;24(10):699-704.	参考
5.4-32	Multicenter phase II study of rituximab and temozolomide in recurrent primary central nervous system lymphoma.	Nayak L, Abrey LE, Drappatz J, Gilbert MR, Reardon DA, Wen PY, et al.	—	—	海外	Leuk Lymphoma. 2013;54:58-61.	参考
5.4-33	造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版.	日本血液学会 編.	—	—	国内	東京: 金原出版; 2018.	参考
5.4-34	脳腫瘍診療ガイドライン 2016年版.	日本脳腫瘍学会 編.	—	—	国内	東京: 金原出版; 2016.	参考
5.4-35	Combined-modality therapy for primary central nervous system lymphoma: long-term data from a Phase II multicenter study (Trans-Tasman Radiation Oncology Group).	O'Brien PC, Roos DE, Pratt G, Liew KH, Barton MB, Poulsen MG, et al.	—	—	海外	Int J Radit Oncol Biol Phys. 2006;64:408-13.	参考
5.4-36	Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma.	Pollack IF, Lunsford LD, Flickinger JC, Dameshek HL.	—	—	海外	Cancer. 1989;63:939-47.	参考
5.4-37	Signaling network of the Btk family kinases.	Qin Y, Kung HJ.	—	—	海外	Oncogene. 2000;19:5651-61.	参考

1.12 添付資料一覧
チラブルチニブ塩酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-38	Phase I study of vorinostat in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study.	Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J, Shibata S, LoRusso P, Yerk M, et al.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2010;28(29):4507-12.	参考
5.4-39	Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial.	Reni M, Mason W, Zaja F, Perry J, Franceschi E, Bernardi D, et al.	—	—	海外	Eur J Cancer. 2004;40:1682-8.	参考
5.4-40	Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas.	Reni M, Zaja F, Mason W, Perry J, Mazza E, Spina M, et al.	—	—	海外	Br J Cancer. 2007;96:864-7.	参考
5.4-41	Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities.	Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al.	—	—	海外	Kidney Int. 2011;79(5):555-62.	参考
5.4-42	Patterns of response and relapse in primary CNS lymphomas after first-line chemotherapy: imaging analysis of the ANOCEF-GOELAMS prospective randomized trial.	Tabouret E, Houillier C, Martin-Duverneuil N, Blonski M, Soussain C, Ghesquieres H, et al.	—	—	海外	Neuro Oncol. 2017;19:422-9.	参考
5.4-43	High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial.	Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al.	—	—	海外	Lancet Oncol. 2010;11(11):1036-47.	参考
5.4-44	A single centre study of the treatment of relapsed primary central nervous system lymphoma (PCNSL) with single agent temozolomide.	Wong SF, Gan HK, Cher L.	—	—	海外	J Clin Neurosci. 2012;19:1501-5.	参考
5.4-45	A new model for prediction of drug distribution in tumor and normal tissues: pharmacokinetics of temozolomide in glioma patients.	Rosso L, Brock CS, Gallo JM, Saleem A, Price PM, Turkheimer FE, et al.	—	—	海外	Cancer Res. 2009;69:120-7.	参考