メクトビ錠 15mg
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

エンコラフェニブ及びビニメチニブの開発の経緯図を、それぞれ図 1.5-1 及び図 1.5-2 に示した。

1.5.1 品質に関する試験

本申請に際して、品質に関して新たに提出する資料はない。

1.5.2 非臨床試験

エンコラフェニブは 20[redacted] 年、ビニメチニブは 20[redacted] 年より本薬の非臨床試験が開始した。製造販売承認申請に必要な非臨床試験は「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（薬食審査発 0604 第 1 号、平成 22 年 6 月 4 日）に基づき実施した。

1.5.3 臨床試験

本申請の臨床試験に係る開発の経緯は、［2.5.1］に示した。

図 1.5-1　エンコラフェニブの開発の経緯図

試験項目			実施会社		[redacted]
			ONO	Array*	
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験		●	
臨床#	第Ⅰ相試験	CMEK162X1101		●	
	第Ⅰ相試験	ARRAY-162-111		●	
	第Ⅰb／Ⅱ相試験	CMEK162X2110		●	
	第Ⅰ相試験	CLGX818X2101		●	
	第Ⅰb／Ⅱ相試験	CLGX818X2103		●	
	第Ⅲ相試験	ARRAY-818-302		●	

ONO：小野薬品工業株式会社、Array：Array BioPharma（Pfizer Inc.の子会社）
* 2016 年に Novartis Pharmaceuticals から Array BioPharma へスポンサーシップが移管された。
# 本申請の臨床データパッケージに含まれる試験を記載した。

図 1.5-2　ビニメチニブの開発の経緯図

試験項目			実施会社		[redacted]
			ONO	Array*	
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験		●	
臨床#	第Ⅰ相試験	CMEK162X1101		●	
	第Ⅰ相試験	ARRAY-162-111		●	
	第Ⅰb／Ⅱ相試験	CMEK162X2110		●	
	第Ⅰ相試験	CLGX818X2101		●	
	第Ⅰb／Ⅱ相試験	CLGX818X2103		●	
	第Ⅲ相試験	ARRAY-818-302		●	

ONO：小野薬品工業株式会社、Array：Array BioPharma（Pfizer Inc.の子会社）
* 2016 年に Novartis Pharmaceuticals から Array BioPharma へスポンサーシップが移管された。
# 本申請の臨床データパッケージに含まれる試験を記載した。

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

1.6.1 外国における使用状況

ビニメチニブはエンコラフェニブとの併用療法で、米国ではBRAF V600E若しくはV600K遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者、欧州では BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者の治療を効能・効果として承認されている。2019年12月現在、オーストラリア、アルゼンチン、スイス及び日本を含めた36カ国で承認されている。主要国におけるビニメチニブの使用状況を表1.6-1に示した。

表 1.6-1 主要国におけるビニメチニブの使用状況

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
米国	MEKTOVI®	2018年 6月27日	錠剤： ・15 mg	MEKTOVI®は encorafenib との併用療法で、FDA の承認した検査法により検出された BRAF V600E 若しくは V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者の治療を適応とする。	MEKTOVI の推奨用量は、encorafenib との併用療法で、疾患進行又は許容できない毒性が発現しないかぎり、45 mg を約12時間間隔で1日2回経口投与とする。
欧州*1	Mektovi 15 mg film-coated tablets	2018年 9月20日	フィルムコーティング錠： ・15 mg	Binimetinib は encorafenib との併用療法で、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫成人患者の治療を適応とする。	Binimetinib の推奨用量は、encorafenib との併用療法で、45 mg（15 mg を3錠）を約12時間間隔で1日2回投与とし、1日で90 mg投与とする。

*1：EU加盟28カ国、リヒテンシュタイン、アイスランド及びノルウェー

1.6.1.1 米国添付文書（2019 年 1 月）の概要

1 効能及び効果

MEKTOVI®は encorafenib との併用療法で、FDA の承認した検査法により検出された BRAF V600E 若しくは V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者の治療を適応とする *［用法及び用量（2.1）参照］*。

2 用法及び用量

2.1 患者選択

MEKTOVI の投与を開始する前に腫瘍検体の BRAF V600E 又は V600K 遺伝子変異の有無を確認する *［臨床成績（14）］*。悪性黒色腫の BRAF V600E 及び V600K 遺伝子変異を検出するために FDA が承認した検査法に関する情報は以下で確認できる：http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics

2.2 推奨用量

MEKTOVI の推奨用量は、encorafenib との併用療法で、疾患進行又は許容できない毒性が発現しないかぎり、45 mg を約 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与する。Encorafenib の推奨投与情報については encorafenib の添付文書を参照のこと。

MEKTOVI は、食事のタイミングに関係なく投与可能である *［臨床薬理（12.3）参照］*。MEKTOVI の服用を忘れた場合は、次回投与まで 6 時間以内であれば服用しない。

MEKTOVI を服用後に嘔吐した場合の追加投与は行わず、次回投与を予定どおり行う。

2.3 副作用に対する用量の調節

Encorafenib の投与を中止する場合、MEKTOVI の投与も中止する。

MEKTOVI の副作用に対する減量を表 1 に示す。

表 1：副作用に対して推奨される MEKTOVI の減量

措置	推奨用量
初回の減量	30 mg を 1 日 2 回経口投与
以降の調節	MEKTOVI 30 mg の 1 日 2 回経口投与に不耐である場合、投与を中止する。

MEKTOVI の副作用に対する用量調節を表 2 に示す。

表 2：副作用に対して推奨される MEKTOVI の用量調節

副作用の重症度 a	MEKTOVI の用量調節
心筋症［警告及び使用上の注意（5.1）参照］	

・無症候性、基準値下限（LLN）を下回るベースラインから 10%超の絶対的 LVEF（左室駆出率）低下	MEKTOVI の投与を最長 4 週間中断し、2 週間ごとに LVEF を評価する。 以下がすべて認められた場合、MEKTOVI を減量して投与を再開する： ・LVEF が基準値下限以上 ・ベースラインからの絶対的低下が 10%以下 ・患者が無症状 LVEF が 4 週間以内に回復しない場合、MEKTOVI の投与を中止する。
・症候性のうっ血性心不全又は LLN を下回るベースラインから 20%超の絶対的 LVEF 低下	MEKTOVI の投与を中止する。
静脈血栓塞栓症（VTE）［警告及び使用上の注意（5.2）参照］	
・合併症のない深部静脈血栓症（DVT）又は肺塞栓症（PE）	MEKTOVI の投与を中断する。 ・グレード 0～1 に改善した場合、減量して投与を再開する。 ・改善しない場合、MEKTOVI の投与を中止する。
・生命を脅かす PE	MEKTOVI の投与を中止する。
漿液性網膜症［警告及び使用上の注意（5.3）参照］	
・症候性の漿液性網膜症／網膜色素上皮剥離	MEKTOVI の投与を最長 10 日間中断する。 ・改善して症状が消失した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・改善しない場合、MEKTOVI の用量を減量して投与を再開するか、投与を中止する。
網膜静脈閉塞（RVO）［警告及び使用上の注意（5.3）参照］	
・グレードを問わない	MEKTOVI の投与を中止する。
ぶどう膜炎［警告及び使用上の注意（5.3）参照］	
・グレード 1～3	グレード 1～2 のぶどう膜炎が特異的眼治療に反応しない場合、又はグレード 3 のぶどう膜炎の場合、MEKTOVI の投与を最長 6 週間中断する。 ・改善した場合、同じ用量又は減量した用量で投与を再開する。 ・改善しない場合、MEKTOVI の投与を中止する。
・グレード 4	MEKTOVI の投与を中止する。
間質性肺疾患［警告及び使用上の注意（5.4）参照］	
・グレード 2	MEKTOVI の投与を最長 4 週間中断する。 ・グレード 0～1 に改善した場合、用量を減量して投与を再開する。 ・4 週間以内に回復しない場合、MEKTOVI の投与を中止する。
・グレード 3 又は 4	MEKTOVI の投与を中止する。
肝毒性［警告及び使用上の注意（5.5）参照］	
・グレード 2 の AST 又は ALT 増加	MEKTOVI の用量を維持する。 ・2 週間以内に改善しない場合、MEKTOVI の投与を中断し、グレード 0～1 又は治療前／ベースライン値に改善した後に、同じ用量で投与を再開する。

・グレード3又は4のAST又はALT増加	*その他の副作用*を参照。
横紋筋融解症又はクレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加［警告及び使用上の注意（5.6）参照］	
・グレード4の無症候性のCPK増加又は ・グレードを問わず症状若しくは腎機能障害を伴うCPK増加	MEKTOVIの投与を最長4週間中断する。 ・グレード0～1に改善した場合、用量を減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、MEKTOVIの投与を中止する。
皮膚	
・グレード2	2週間以内に改善しない場合、グレード0～1となるまでMEKTOVIの投与を中断する。初発は同じ用量、再発は減量した用量で投与を再開する。
・グレード3	グレード0～1となるまでMEKTOVIの投与を中断する。初発は同じ用量、再発は減量した用量で投与を再開する。
・グレード4	MEKTOVIの投与を中止する。
その他の副作用（出血［警告及び使用上の注意（5.7）参照］を含む）[b]	
・再発でグレード2又は ・初発でグレード3	MEKTOVIの投与を最長4週間中断する。 ・グレード0～1又は治療前／ベースライン値に改善した場合、減量した用量で投与を再開する。 ・改善しない場合、MEKTOVIの投与を中止する。
・初発でグレード4	MEKTOVIの投与を中止する、又は MEKTOVIの投与を最長4週間中断する。 ・グレード0～1又は治療前／ベースライン値に改善した場合、用量を減量して投与を再開する。 ・改善しない場合、MEKTOVIの投与を中止する。
・再発でグレード3	MEKTOVIの投与中止を検討する。
・再発でグレード4	MEKTOVIの投与を中止する。

a 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）v 4.03
b 以下の副作用に対してはencorafenibとの併用療法でのMEKTOVIの用量調節は推奨しない：手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）、RAS遺伝子変異陽性の非皮膚悪性腫瘍及びQTc延長。

Encorafenibの副作用に対する用量調節についてはencorafenibの添付文書を参照のこと。

2.4 中等度又は重度の肝機能障害に対する用量調節

中等度（総ビリルビン値が施設上限値の1.5倍超～3倍以下かつAST不問）又は重度（総ビリルビン値が施設上限値の3倍超かつAST不問）の肝機能障害を有する患者に対する推奨用量は30 mgの1日2回経口投与とする*［特定の患者集団への投与（8.6）、臨床薬理（12.3）参照］*。

3 剤形及び含量

錠剤：15 mg、黄色／暗黄色、割線のない両凸で、片面に「A」、反対面に「15」が図案化された楕円形のフィルムコーティング錠。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 心筋症

MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者で、症候性又は無症候性の駆出率低下に伴う左室機能不全を呈する心筋症が報告されている。COLUMBUS 試験では、MEKTOVI＋encorafenib の併用療法を受けた患者の 7%で、心筋症の所見（施設 LLN を下回る LVEF 低下で、心エコー又は MUGA スキャンで検出されたベースラインから 10%以上の絶対的 LVEF 低下を伴う）が認められた。グレード 3 の左室機能不全が認められた患者は 1.6%であった。MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者における左室機能不全（グレードを問わない）の初回発現までの期間の中央値は 3.6 カ月（範囲：0～21 カ月）であった。心筋症は MEKTOVI＋encorafenib の併用療法を受けた患者の 87%で回復した。

心エコー又はMUGAスキャンによる駆出率の評価を、投与開始前、投与開始1カ月後、以降は投与期間中 2～3 カ月ごとに実施する。ベースライン駆出率が 50%未満又は施設基準値下限（LLN）を下回る患者での MEKTOVI と encorafenib の併用療法の安全性は確立されていない。心血管リスク因子を有する患者に MEKTOVI を投与する場合は注意深く観察すること。

副作用の重症度に基づいて投与中断、減量又は投与中止を行う *［用法及び用量（2.3）、副作用（6.1）参照］*。

5.2 静脈血栓塞栓症

COLUMBUS 試験で、MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者の 6%で VTE が認められた。PE を発現した患者（3.1%）もこれに含まれる。副作用の重症度に基づいて投与中断、減量又は投与中止を行う *［用法及び用量（2.3）、副作用（6.1）参照］*。

5.3 眼毒性

<u>漿液性網膜症</u>

COLUMBUS 試験で、MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者の 20%で漿液性網膜症が認められ、8%が網膜剥離、6%が黄斑浮腫であった。症候性漿液性網膜症は患者の 8%で認められたが、失明した症例はなかった。漿液性網膜症により MEKTOVI の投与を中止した患者はいなかった。患者の 6%が投与中断又は減量を必要とした。漿液性網膜症（全グレード）の初回発現までの期間の中央値は 1.2 カ月（範囲：0～17.5 カ月）であった。

各来院時に視覚症状がないか評価する。視覚障害の新規出現や悪化がないか評価し、新規又は持続的な眼科所見を追跡するため、定期的に眼科検査を実施する。副作用の重症度に基づいて投与中断、減量又は投与中止を行う *[用法及び用量（2.3）、副作用（6.1）参照]*。

<u>網膜静脈閉塞</u>

RVO は MEK 阻害剤のクラスに関連した既知の副作用であり、MEKTOVI と encorafenib の併用療法で発現する場合がある。MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者（n=690）で、1 名（0.1%）に RVO が発現した。

RVO の既往歴を有する患者や、RVO のリスク因子（コントロール不良の緑内障や、過粘稠度症候群又は凝固性亢進症候群の既往歴を含む）を現在有する患者における MEKTOVI の安全性は確立されていない。

急性視力喪失やその他の視覚障害を患者が訴えてから 24 時間以内に眼科評価を実施すること。RVO が確認された患者では MEKTOVI の投与を中止する *[用法及び用量（2.3）、副作用（6.1）参照]*。

<u>ぶどう膜炎</u>

MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者で、虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含むぶどう膜炎が報告されている。COLUMBUS 試験で、MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者におけるぶどう膜炎の発現率は 4%であった。

各来院時に視覚症状がないか評価する。視覚障害の新規発現や悪化がないか評価し、新規又は持続的な眼科所見を追跡するため、定期的に眼科評価を実施する。副作用の重症度に基づいて投与中断、減量又は投与中止を行う *[用法及び用量（2.3）、副作用（6.1）参照]*。

5.4 間質性肺疾患

MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者（n=690）で、2 名（0.3%）に肺臓炎を含む間質性肺疾患（ILD）が発現した。

新規又は進行性の説明のつかない肺症状又は所見は ILD の可能性がないか評価する。副作用の重症度に基づいて投与中断、減量又は投与中止を行う *［用法及び用量（2.3）、副作用（6.1）参照］*。

5.5 肝毒性

MEKTOVI と encorafenib の併用療法で肝毒性が発現することがある。COLUMBUS 試験で、MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者におけるグレード 3 又は 4 の肝機能検査値上昇の発現率は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 6%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 2.6%、アルカリホスファターゼが 0.5%であった。グレード 3 又は 4 の血清ビリルビン増加がみられた患者はいなかった。

MEKTOVI の投与開始前と、投与期間中は月 1 回、更に臨床上の必要に応じて肝機能検査値をモニタリングする。副作用の重症度に基づいて投与中断、減量又は投与中止を行う *［用法及び用量（2.3）、副作用（6.1）参照］*。

5.6 横紋筋融解症

MEKTOVI と encorafenib の併用療法で横紋筋融解症が発現することがある。COLUMBUS 試験で、MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者の 58%で血清 CPK の臨床検査値上昇が認められた。MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者（n=690）の 1 名（0.1%）で横紋筋融解症が報告された。

MEKTOVI の投与開始前と、投与期間中は定期的に、更に臨床上の必要に応じて CPK 値及びクレアチニン値をモニタリングする。副作用の重症度に基づいて投与中断、減量又は投与中止を行う *［用法及び用量（2.3）、副作用（6.1）参照］*。

5.7 出血

MEKTOVI と encorafenib の併用療法で出血が発現することがある。COLUMBUS 試験で、MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者の 19%に出血が認められた。グレード 3 以上の出血は患者の 3.2%で認められた。最も高頻度に認められた出血事象は消化管出血であり、直腸出血（4.2%）、血便排泄（3.1%）及び痔出血（1%）が含まれた。新規又は進行性の脳転移がある状況下での致死的な頭蓋内出血が患者の 1.6%で認められた。

副作用の重症度に基づいて投与中断、減量又は投与中止を行う *[用法及び用量 (2.3)、副作用 (6.1) 参照]*。

5.8 胚・胎児毒性

動物試験の結果及び MEKTOVI の作用機序から、MEKTOVI を妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある。45 mg、1 日 2 回の推奨臨床用量でのヒト曝露量の約 5 倍の曝露量に相当する用量以上で binimetinib を器官形成期のウサギに投与したところ、胚毒性及び堕胎作用を示した。

女性に胎児への潜在的なリスクについて説明する。生殖可能な女性には、MEKTOVI の投与期間中及び最終投与後少なくとも 30 日間は有効な避妊法を用いるよう指導する *[特定の患者集団への投与 (8.1、8.3) 参照]*。

5.9 併用療法に伴うリスク

MEKTOVI は encorafenib との併用療法での使用を適応とする。併用療法に該当するその他のリスク情報については encorafenib の添付文書を参照のこと。

6 副作用

以下の副作用について本文書の別項に記載した。

- 心筋症 *[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]*
- 静脈血栓塞栓症 *[警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]*
- 眼毒性 *[警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]*
- 間質性肺疾患 *[警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]*
- 肝毒性 *[警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]*
- 横紋筋融解症 *[警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]*
- 出血 *[警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]*

6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験はさまざまな実施条件のもとで実施され、ある薬剤の臨床試験で観察される副作用の発現率は他の薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率と直接的に比較することは不可能であり、実診療で観察される発現率を反映していない可能性もある。

警告及び使用上の注意に記載したデータ *[警告及び使用上の注意 (5) 参照]* は、無作為化非盲検実薬対照試験 (COLUMBUS) における BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 192 名の MEKTOVI (45 mg、1 日 2 回) と encorafenib

（450 mg、1 日 1 回）の併用療法に対する曝露と、まれな事象については、複数の臨床試験にわたる BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者 690 名の MEKTOVI（45 mg、1 日 2 回）と encorafenib（300 mg～600 mg、1 日 1 回）の併用療法に対する曝露を反映している。

以下に示すデータは、COLUMBUS 試験における BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 192 名の MEKTOVI（45 mg、1 日 2 回）と encorafenib（450 mg、1 日 1 回）の併用療法に対する曝露を反映したものである。

COLUMBUS 試験 *[臨床成績 (14) 参照]* では、ジルベール症候群、左室駆出率異常、QTc 延長（>480 msec）、コントロール不良の高血圧の既往及び網膜静脈閉塞の既往又は合併を有する患者を除外した。曝露期間の中央値は、MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者で 11.8 カ月、ベムラフェニブの投与を受けた患者で 6.2 カ月であった。

MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者で最も高頻度（25%以上）に発現した副作用は、疲労、悪心、下痢、嘔吐及び腹痛であった。

MEKTOVI の投与中断に至った副作用は MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者の 33%で認められ、最も高頻度であったのは左室機能不全（6%）及び漿液性網膜症（5%）であった。MEKTOVI の減量に至った副作用は MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者の 19%で認められ、最も高頻度であったのは左室機能不全（3%）、漿液性網膜症（3%）及び大腸炎（2%）であった。MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者の 5%で、MEKTOVI の投与中止に至った副作用が発現した。MEKTOVI の投与中止に至った副作用で最も高頻度であったのは、出血（2%）及び頭痛（1%）であった。

COLUMBUS 試験で特定された副作用及び臨床検査異常をそれぞれ表 3 及び表 4 に示す。表 3 に示したいずれの副作用に関しても、COLUMBUS 試験のデザインは MEKTOVI と encorafenib の併用療法をベムラフェニブと比較して副作用発現率の統計的有意差を証明することを目的としていない。

表 3：COLUMBUS 試験で MEKTOVI と Encorafenib の併用療法を受けた患者の 10%以上に発現した副作用 [a]

副作用	MEKTOVI と encorafenib の併用療法 N=192		ベムラフェニブ N=186	
	全グレード (%)	グレード 3 及び 4[b] (%)	全グレード (%)	グレード 3 及び 4[b] (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労[c]	43	3	46	6

発熱[c]	18	4	30	0
末梢性浮腫[c]	13	1	15	1
胃腸障害				
悪心	41	2	34	2
下痢	36	3	34	2
嘔吐[c]	30	2	16	1
腹痛[c]	28	4	16	1
便秘	22	0	6	1
皮膚および皮下組織障害				
発疹[c]	22	1	53	13
神経系障害				
浮動性めまい[c]	15	3	4	0
視覚障害				
視力障害[c]	20	0	4	0
漿液性網膜症／RPED[c]	20	3	2	0
血管障害				
出血[c]	19	3	9	2
高血圧[c]	11	6	11	3

a 米国国立がん研究所 CTCAE v4.03 によるグレード。
b グレード 4 の副作用は、MEKTOVI と encorafenib の併用療法群で下痢（n=1）及び出血（n=3）、ベムラフェニブ群で便秘（n=1）のみであった。
c 関連する複数の基本語の複合。

その他、MEKTOVI と encorafenib の併用療法を受けた患者の 10%未満に発現した臨床的に重要な副作用は以下のとおりである。

胃腸障害：*大腸炎*

皮膚および皮下組織障害：*脂肪織炎*

免疫系障害：*薬物過敏症*

表 4：COLUMBUS 試験で MEKTOVI と Encorafenib の併用療法を受けた患者の 10%以上に発現した臨床検査値異常（全グレード）[a]

臨床検査値異常	MEKTOVI と encorafenib の併用療法 N=192		ベムラフェニブ N=186	
	全グレード (%)	グレード 3 及び 4 (%)	全グレード (%)	グレード 3 及び 4 (%)
血液学的検査				
貧血	36	3.6	34	2.2
白血球減少症	13	0	10	0.5
リンパ球減少症	13	2.1	30	7
好中球減少症	13	3.1	4.8	0.5
化学検査				

クレアチニン増加	93	3.6	92	1.1
クレアチンホスホキナーゼ増加	58	5	3.8	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	45	11	34	4.8
ALT 増加	29	6	27	2.2
AST 増加	27	2.6	24	1.6
アルカリホスファターゼ増加	21	0.5	35	2.2
低ナトリウム血症	18	3.6	15	0.5

a　米国国立がん研究所 CTCAE v4.03 によるグレード。

7　薬物相互作用

MEKTOVI について臨床的に重要な薬物相互作用は認められていない。

8　特定の患者集団への投与

8.1　妊婦

リスクの要約

動物生殖試験の結果及び MEKTOVI の作用機序から、MEKTOVI を妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある *[臨床薬理 (12.1) 参照]*。妊娠中の MEKTOVI の投与に関する臨床データはない。動物生殖試験で、45 mg、1 日 2 回の臨床用量でのヒト曝露量の約 5 倍の曝露量に相当する用量以上で binimetinib を器官形成期のウサギに経口投与したところ、胚毒性及び堕胎作用を示した *(データ参照)*。妊婦に胎児への潜在的なリスクについて説明する。

米国の一般集団で、臨床的に確認された妊娠における主要な先天性欠損及び自然流産の背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%と推定されている。

データ

動物データ

生殖毒性試験において、30 mg/kg/日（45 mg、1 日 2 回の推奨臨床用量での AUC に基づくヒト曝露量の約 37 倍）以上の用量で、binimetinib を器官形成期のラットに投与したところ、母体毒性、胎児体重減少、及び骨格変異増加を示した。10 mg/kg/日（45 mg、1 日 2 回の推奨臨床用量での AUC に基づくヒト曝露量の約 5 倍）以上の用量で、binimetinib を器官形成期の妊娠ウサギに投与したところ、母体毒性、胎児体重減少、奇形増加、全妊娠損失を含む着床後胚損失増加を示した。Binimetinib 20 mg/kg/日（45 mg、1 日 2 回の推奨臨床用量でのヒト曝露量の 8 倍未満）の用量で、胎児の心室中隔欠損及び肺動脈幹の変化が有意に増加した。

8.2 授乳婦

リスクの要約

母乳中の binimetinib 又は活性代謝物の存在、母乳栄養児又は母乳産生への binimetinib の影響に関するデータはない。MEKTOVI により母乳栄養児に重篤な副作用が現れる可能性があるため、本剤の投与期間中及び最終投与後 3 日間は授乳しないよう女性に指導する。

8.3 生殖可能な女性及び男性

妊娠検査

MEKTOVI の投与を開始する前に生殖可能な女性の妊娠状況を確認する *[特定の患者集団への投与（8.1）参照]*。

避妊

MEKTOVI を妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある *[特定の患者集団への投与（8.1）参照]*。

女性

生殖可能な女性に MEKTOVI の投与期間中及び最終投与後少なくとも 30 日間は有効な避妊法を用いるよう指導する。

8.4 小児への投与

小児患者における MEKTOVI の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

複数の臨床試験において MEKTOVI（45 mg、1 日 2 回）と encorafenib（300 mg～600 mg、1 日 1 回）の併用療法を受けた BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者 690 名のうち、20%が 65～74 歳、8%が 75 歳以上であった。高齢患者における MEKTOVI＋encorafenib の併用療法の安全性及び有効性に、若年患者との差は全体として認められなかった *[臨床薬理（12.3）参照]*。

8.6 肝機能障害

中等度又は重度の肝機能障害を有する患者において Binimetinib の血漿中濃度が上昇する可能性がある。軽度の肝機能障害（総ビリルビン値が施設上限値より高く、施設上限値の 1.5 倍以下かつ AST 不問、又は総ビリルビン値が施設上限値以下かつ AST＞施設上限

値）を有する患者における MEKTOVI の用量調節は推奨されない。中等度（総ビリルビン値が施設上限値の 1.5 倍超～3 倍以下かつ AST 不問）又は重度（総ビリルビン値が施設上限値の 3 倍超かつ AST 不問）の肝機能障害を有する患者では MEKTOVI の用量を減量する*［用法及び用量（2.4）、臨床薬理（12.3）参照］*。

10　過量投与

Binimetinib の血漿蛋白結合率が 97%であることから、MEKTOVI を過量投与した場合の治療に血液透析は無効と考えられる。

1.6.1.2　　欧州添付文書（2019 年 10 月）の概要

1. 製品名／販売名

Mektovi 15 mg フィルムコーティング錠

2. 成分・含量

フィルムコーティング錠 1 錠当たり binimetinib を 15 mg 含有する。

既知の作用を有する賦形剤

フィルムコーティング錠 1 錠当たりラクトース一水和物を 133.5 mg 含有する。

賦形剤の一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

寸法が縦約 12 mm 及び横約 5 mm の両凸楕円形で黄色から暗黄色の割線のないフィルムコーティング錠で、片面に「A」のロゴが、反対面に「15」が印字されている。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

Binimetinib は encorafenib との併用療法で、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫成人患者の治療を適応とする（4.4 項及び 5.1 項を参照）。

4.2 用法・用量

Binimetinib と encorafenib の併用療法は、抗癌剤の使用に精通した医師の責任下で投与が開始され、監督されなければならない。

用量

Binimetinib の推奨用量は、45 mg（15 mg を 3 錠）を約 12 時間間隔で 1 日 2 回投与とし、1 日で 90 mg 投与とする。

用量調節

副作用を管理するうえで、減量、投与の中断及び中止が必要となる場合がある（下の表1及び表2を参照）。

Binimetinib 45 mg を1日2回投与している患者に推奨される減量レジメンは binimetinib 30 mg 1日2回である。同剤の 30 mg 1日2回を下回る減量は推奨されない。患者が 30 mg 1日2回経口投与に不耐性の場合は治療を中止する。

減量に至った副作用が効果的に管理されている場合は、再度 45 mg 1日2回への増量を検討してもよい。減量理由が左心室機能不全（LVD）又はグレード4の毒性発現である場合は、45 mg 1日2回への再増量は推奨されない。

副作用発現時に推奨される用量調節を下の表1及び表2に示す。

Binimetinib と encorafenib の併用投与で両剤に関連する毒性が生じたときは、2剤を同時に減量、中断又は中止する。ただし、手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）、虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含むぶどう膜炎、並びに QTc 延長（主に encorafenib に関連する副作用）が発現した場合は、encorafenib のみを減量する必要がある。

これらの毒性のいずれかが発現した場合は、encorafenib の用量調節法について、encorafenib の欧州製品概要（SmPC）4.2 項を参照のこと。

Encorafenib 450 mg を単剤投与した場合の忍容性は低いため、binimetinib を一時的に中断する場合は、binimetinib を中断している間は encorafenib を 300 mg 1日1回に減量する（表1及び2参照）。Binimetinib を永続的に中止する場合は、encorafenib も中止すること。

Encorafenib を一時的に中断する場合（encorafenib SmPC の 4.2 項を参照）は、binimetinib も中断する。Encorafenib を永続的に中止する場合は、binimetinib も中止すること。

Encorafenib の用量及び推奨される用量調節に関する情報は、encorafenib SmPC の 4.2 項を参照のこと。

表 1：特定の副作用に対して推奨される binimetinib（encorafenib と併用）の用量調節

副作用の重症度[a]	Binimetinib
皮膚反応	
• グレード 2	Binimetinib を継続する。 発疹が増悪した場合又は治療しても 2 週間以内に改善しない場合は、グレード 0 又は 1 に改善するまで binimetinib を中断した後、初発の場合は同一用量で再開し、再発の場合は減量して再開する。
• グレード 3	グレード 0 又は 1 に改善するまで binimetinib を中断した後、初発の場合は同一用量で再開し、再発の場合は減量して再開する。
• グレード 4	Binimetinib を永続的に中止する。
眼に関する事象	
• 症候性網膜色素上皮剥離（RPED）（グレード 2 又は 3）	Binimetinib を最長 2 週間中断し、視力検査などの眼科的モニタリングを継続的に実施する。 • グレード 0 又は 1 に改善した場合は、binimetinib を同一用量で再開する。 • グレード 2 に改善した場合は、binimetinib を減量して再開する。 • グレード 2 に改善しなかった場合は、binimetinib を永続的に中止する。
• 視力低下（グレード 4）を伴う症候性 RPED（グレード 4）	Binimetinib を永続的に中止する。
• 網膜静脈閉塞（RVO）	Binimetinib を永続的に中止する。
心臓に関する事象	
• グレード 2 の左室駆出率（LVEF）低下又は無症候性で、基準値下限（LLN）を下回るベースラインから 10％超の LVEF の絶対的低下	LVEF を 2 週ごとに評価する。 • 無症候性の場合： Binimetinib を最長 4 週間中断する。 4 週間以内に以下がすべて認められた場合は、binimetinib を減量して再開する。 LVEF が基準値下限以上 ベースラインからの絶対的低下が 10%以下 • LVEF が 4 週間以内に回復しなかった場合は binimetinib を永続的に中止する。
• グレード 3 若しくは 4 の LVEF 低下又は症候性左室機能不全（LVD）	Binimetinib を永続的に中止する。 回復が認められるまで LVEF を 2 週ごとに評価する。
横紋筋融解症／クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加	
• グレード 3［CK が基準値上限（ULN）の 5 倍超～10 倍］、無症候性	Binimetinib の用量を維持し、患者は適切に水分補給する。
• グレード 4（CK が基準値上限の 10 倍超）、無症候性	グレード 0 又は 1 に回復するまで binimetinib を中断する。患者は適切に水分補給する。
• グレード 3 又はグレード 4（CK が基準値上限の 5 倍超）で筋肉症状又は腎機能障害を認める	グレード 0 又は 1 に回復するまで binimetinib を中断する。 • 4 週間以内に回復した場合は、binimetinib を減量して再開する。又は、 • binimetinib を永続的に中止する。
静脈血栓塞栓症（VTE）	

• 合併症のない深部静脈血栓症（DVT）又はグレード 3 以下の肺塞栓症（PE）	Binimetinib を中断する。 • グレード 0 又は 1 に回復したら、binimetinib を減量して再開する。 • 回復しなかった場合は、binimetinib を永続的に中止する。
• グレード 4 の PE	Binimetinib を永続的に中止する。
肝機能検査値異常	
• グレード 2（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の基準値上限（ULN）の 3 倍超～5 倍以下の値）	Binimetinib の用量を維持する。 2 週間以内に回復しなかった場合は、グレード 0 若しくは 1、又はベースライン値に回復するまで binimetinib を中断した後、同一用量で再開する。
• グレード 3 の初発（AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超及び血中ビリルビンが基準値上限の 2 倍超）	Binimetinib を最長 4 週間中断する。 • グレード 0 若しくは 1、又はベースライン値に回復した場合、binimetinib を減量して再開する。 • 回復しなかった場合は、binimetinib を永続的に中止する。
• グレード 4 の初発（AST 又は ALT が基準値上限の 20 倍超）	Binimetinib を最長 4 週間中断する。 • グレード 0 若しくは 1、又はベースライン値に回復した場合、binimetinib を減量して再開する。 • 回復しなかった場合は、binimetinib を永続的に中止する。 又は、binimetinib を永続的に中止する。
• グレード 3 の再発（AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超及び血中ビリルビンが基準値上限の 2 倍超）	Binimetinib の永続的中止を検討する。
• グレード 4 の再発（AST 又は ALT が基準値上限の 20 倍超）	Binimetinib を永続的に中止する。
間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎	
• グレード 2	Binimetinib を最長 4 週間中断する。 • グレード 0 又は 1 に回復した場合、binimetinib を減量して再開する。 • 4 週間以内に回復しなかった場合は、binimetinib を永続的に中止する。
• グレード 3 又はグレード 4	Binimetinib を永続的に中止する。

[a] 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）v 4.03

表 2：その他の副作用に対して推奨される binimetinib（encorafenib と併用）の用量調節

副作用の重症度	Binimetinib
• 再発又は許容できないグレード 2 の副作用 • グレード 3 の副作用の初発	Binimetinib を最長 4 週間中断する。 • グレード 0 若しくは 1、又はベースライン値に回復した場合、binimetinib を減量して再開する。 • 回復しなかった場合は、binimetinib を永続的に中止

	する。
• グレード 4 の副作用の初発	Binimetinib を最長 4 週間中断する。 • グレード 0 若しくは 1、又はベースライン値に回復した場合、binimetinib を減量して再開する。 • 回復しなかった場合は、binimetinib を永続的に中止する。 又は、binimetinib を永続的に中止する。
• グレード 3 の副作用の再発	Binimetinib の永続的中止を検討する。
• グレード 4 の副作用の再発	Binimetinib を永続的に中止する。

投与期間

患者が効果を得られなくなるまで、又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続する。

飲み忘れ

Binimetinib の服用を失念した場合は、次回投与まで 6 時間未満であれば服用しない。

嘔吐

Binimetinib を服用後に患者が嘔吐した場合、再投与は行わず、次回投与を予定どおり行う。

特別な患者集団

高齢患者

65 歳以上の患者に対して用量調節は不要である（5.2 項を参照）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）に対する用量調節は不要である。

中等度（Child Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者に対する encorafenib の投与は推奨されないため、これらの患者に対する binimetinib の投与は推奨されない（encorafenib SmPC の 4.2 項を参照）。

腎機能障害

腎機能障害患者に対する用量調節は不要である（5.2 項を参照）。

小児患者

小児患者及び青年期患者における binimetinib の安全性及び有効性は確立していない。利用可能なデータはない。

用法

Mektovi は経口剤である。

同剤は水と一緒に錠剤のまま嚥下する。摂食に関係なく服用できる。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に挙げる賦形剤のいずれかに対する過敏症がある患者

4.4 重大な基本的注意及び慎重投与

Binimetinib は encorafenib と併用投与する。Encorafenib 投与時の警告及び注意に関する詳細情報は、encorafenib SmPC の 4.4 項を参照のこと。

BRAF 変異検査

Binimetinib を encorafenib と併用投与する前に、バリデーションが確認された検査法を用いて患者が BRAF V600 遺伝子変異陽性であることを確認する。Binimetinib を encorafenib と併用投与した場合の有効性及び安全性は、BRAF V600E 遺伝子変異及び V600K 遺伝子変異を発現している腫瘍を有する患者に対してのみ確立されている。BRAF 野生型の悪性黒色腫の患者には、binimetinib と encorafenib を併用投与すべきではない。

BRAF 阻害剤の投与後に疾患進行が認められた患者に対する binimetinib と encorafenib の併用投与

BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対して過去に BRAF 阻害剤を投与し、その後に疾患進行が認められた患者については、binimetinib と encorafenib を併用投与したデータは少ない。これらのデータによると、このような患者では binimetinib と encorafenib の併用療法の有効性は低い。

脳転移を有する患者に対する binimetinib と encorafenib の併用投与

脳転移を有する BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者については、binimetinib と encorafenib を併用投与した場合の有効性に関するデータは限られている（5.1 項を参照）。

左室機能不全（LVD）

Binimetinib 投与によって、症候性又は無症候性の駆出率低下と定義される LVD が発現する可能性がある。

LVEF 評価は心エコー又はマルチゲート（MUGA）スキャンを用い、binimetinib 投与開始前、投与開始後 1 カ月、以降の投与期間中は約 3 カ月ごと、ただし臨床的に必要な場合は更に高頻度で評価することが推奨される。LVEF 低下が認められた場合は、投与中断、減量又は投与中止によって対処する（4.2 項参照）。

ベースライン時の LVEF が 50%未満又は施設基準値下限を下回る患者については、binimetinib と encorafenib を併用投与した場合の安全性は確立されていない。したがって、これらの患者には binimetinib を慎重に投与し、左室機能不全の症状、グレード 3～4 の LVEF 又はベースラインから 10%以上の LVEF の絶対的低下が認められた場合は binimetinib 投与を中止し、回復するまで 2 週ごとに LVEF を評価する。

出血

Binimetinib 投与によって、重大な出血性事象などの出血を生じる可能性がある（4.8 項を参照）。抗凝固剤及び抗血小板剤を併用した場合、出血リスクが上昇する可能性がある。グレード 3 以上の出血性事象が発現した場合及び臨床的に必要と考えられる場合は、投与中断、減量又は投与中止によって対処する（4.2 項の表 2 を参照）。

眼毒性

Binimetinib 投与によって、RPED や RVO などの眼毒性が発現する可能性がある。Binimetinib を encorafenib と併用投与した患者において、虹彩毛様体炎及び虹彩炎を含むぶどう膜炎が報告されている（4.8 項を参照）。

RVO の既往歴を有する患者に対する binimetinib の投与は推奨されていない。コントロール不良の緑内障、高眼圧症、コントロール不良の糖尿病、又は過粘稠度症候群若しくは凝固性亢進症候群の既往歴など、RVO の素因を有する患者に対する binimetinib の安全性は確立されていない。したがって、これらの患者には binimetinib を慎重に投与する。

各来院時に視覚障害の新規発症又は増悪について評価する。中心視野狭窄、霧視若しくは視力喪失など視覚障害の新規発症又は増悪が認められた場合は、眼科学的検査を速やかに実施することが推奨される。

症候性 RPED を発現した場合は、投与中断、減量又は投与中止によって対処する（4.2 項の表 1 を参照）。

RVO が発現した場合は、binimetinib 投与を永続的に中止する（4.2 項の表 1 を参照）。

投与期間中に患者がぶどう膜炎を発現した場合は、encorafenib SmPC の 4.2 項を参照すること。

CK 増加及び横紋筋融解症

Binimetinib を投与した患者において無症候性 CK 増加が認められており（4.8 項を参照）、まれであるが横紋筋融解症が報告されている。CK 増加及び横紋筋融解に関連する神経筋症状を呈する患者では、特別な注意が必要である。

CK 及びクレアチニンの濃度は、治療開始後最初の 6 カ月間は月 1 回、及び臨床上必要な場合にモニタリングする。治療期間中は十分な水分補給を行うよう、患者を指導する。症状の重症度や CK 又はクレアチニンの増加の程度に応じて、binimetinib を減量、中断又は永続的に中止する必要が生じる可能性がある（4.2 項の表 1 を参照）。

高血圧

Binimetinib 投与によって、高血圧又は既存の高血圧の増悪が生じる可能性がある。ベースライン時に血圧を測定し、治療期間中も血圧をモニタリングするとともに、必要に応じて標準治療により高血圧を管理する。重度の高血圧が認められる場合は、高血圧が良好に管理されるまで binimetinib を一時中断することが望ましい（4.2 項の表 2 を参照）。

静脈血栓塞栓症（VTE）

Binimetinib 投与によって、VTE が発現する可能性がある（4.8 項を参照）。VTE リスクを有する患者又は VTE の既往歴を有する患者に対しては binimetinib を慎重に投与する。

治療期間中に患者が VTE 又は肺塞栓症を発現した場合は、投与中断、減量又は投与中止によって対処する（4.2 項の表 1 を参照）。

肺臓炎／間質性肺疾患

Binimetinib 投与によって、肺臓炎／間質性肺疾患が発現する可能性がある。咳嗽、呼吸困難、低酸素症、網状影又は肺浸潤などの呼吸器症状や呼吸器所見の新規発症又は進行が認められるなど、肺臓炎又は間質性肺疾患が疑われる患者には binimetinib 投与を中断する

（4.2 項の表 1 を参照）。治療と関連する肺臓炎又は間質性肺疾患と診断された患者に対しては、binimetinib を永続的に中止する。

新たな原発性悪性腫瘍

BRAF 阻害剤を投与した患者では新たな原発性悪性腫瘍（皮膚悪性腫瘍及び非皮膚悪性腫瘍）が認められており、binimetinib と encorafenib の併用投与でも発現する可能性がある（4.8 項を参照）。

皮膚悪性腫瘍

Binimetinib と encorafenib を併用投与した患者で、ケラトアカントーマなどの皮膚扁平上皮癌（cuSCC）をはじめとする皮膚悪性腫瘍が認められている。

Binimetinib と encorafenib を併用投与する際は、治療開始前に皮膚科学的評価を実施し、治療期間中及び治療中止後 6 カ月までは 2 カ月ごとに皮膚科学的評価を実施する。疑わしい皮膚病変が認められる場合は、切除して皮膚病理学的検査を実施する。新たな皮膚病変が出現した場合は直ちに医師に連絡するよう、患者を指導する。Binimetinib と encorafenib は用量調節せずに継続する。

非皮膚悪性腫瘍

Encorafenib はその作用機序から、遺伝子変異などの機序を介した RAS 活性化に伴い悪性腫瘍を進行させる可能性がある。患者に binimetinib と encorafenib を併用投与する場合は、臨床上の必要性に応じて、頭頸部検査、胸部／腹部コンピュータ断層撮影（CT）、肛門部及び骨盤部の検査（女性の場合）並びに全血算を、投与開始前、投与期間中及び治療終了時に実施する。

患者が RAS 遺伝子変異陽性の非皮膚悪性腫瘍を発現した場合は、binimetinib と encorafenib の永続的中止を検討する。RAS 遺伝子変異陽性の悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者については、binimetinib と encorafenib を併用投与する前にベネフィットとリスクを慎重に検討する。

肝機能検査値異常

Binimetinib 投与によって、AST 及び ALT の増加など肝機能検査値異常が生じる可能性がある（4.8 項を参照）。Binimetinib と encorafenib の併用療法では、投与開始前、投与開始後最初の 6 カ月間は月 1 回以上、以降は臨床的に必要な場合に肝機能検査値をモニタリングする。肝機能検査値異常が認められた場合は、投与中断、減量又は投与中止によって

対処する（4.2 項の表 1 を参照）。

肝機能障害

Binimetinib の主な排泄経路は、グルクロン酸抱合を介する肝代謝である（5.2 項を参照）。Encorafenib は中等度（Child Pugh 分類 B）及び重度（Child Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者には推奨されないため、これらの患者に対する binimetinib 投与は推奨されない（4.2 項及び 5.2 項を参照）。

ラクトース不耐症

Mektovi はラクトースを含有する。まれな遺伝性疾患であるガラクトース不耐症、総ラクターゼ欠損症及びグルコース-ガラクトース吸収不良症の患者は、本剤を服用すべきではない。

4.5 他剤との相互作用及びその機序

Binimetinib に対する他剤の影響

Binimetinib は主に UGT1A1 を介するグルクロン酸抱合によって代謝される。UGT1A1 を介した臨床薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えられるが（5.2 項を参照）、正式な臨床試験で評価していないため、UGT1A1 誘導剤（リファンピシン、フェノバルビタールなど）及び UGT1A1 阻害剤（インジナビル、アタザナビル、ソラフェニブなど）との併用には注意が必要である。

Encorafenib は比較的強力な UGT1A1 の可逆的阻害剤であるが、binimetinib と encorafenib の併用投与時において binimetinib の曝露量に臨床的な差は認められなかった（5.2 項を参照）。

CYP1A2 誘導剤（カルバマゼピン、リファンピシンなど）及び P-gp 誘導剤（セントジョーンズワート、フェニトインなど）は binimetinib の曝露量を低下させ、その結果有効性の低下につながる可能性がある。

他剤に対する binimetinib の影響

Binimetinib は CYP1A2 を誘導する可能性があるため、典型基質（デュロキセチン、テオフィリンなど）との併用には注意が必要である。

Binimetinib は OAT3 の弱い阻害剤であるため、典型基質（プラバスタチン、シプロフロキサシンなど）との併用には注意が必要である。

4.6 受精能、妊娠及び授乳

妊娠の可能性がある女性／女性の避妊

妊娠の可能性がある女性は、binimetinib の投与期間中及び最終投与から 1 カ月以上、効果的な避妊法を実施しなければならない。

妊娠

妊娠女性に binimetinb を投与したデータはない。動物実験では生殖毒性が認められている（5.3 項を参照）。妊婦及び避妊法を実施していない妊娠の可能性がある女性には、binimetinib 投与は推奨されない。妊娠中に binimetinib を投与する場合、又は binimetinib の投与期間中に患者が妊娠した場合は、胎児への危険性について患者に説明すること。

授乳

ヒトにおいて binimetinib 又はその代謝物が乳汁中に移行するかどうかは不明である。新生児／乳児に対するリスクは否定できない。子に対する授乳のベネフィットと母に対する治療のベネフィットを考慮して、授乳を中止するか Mektovi 療法を中止するか判断しなければならない。

受精能

Binimetinib がヒトの受精能に及ぼす影響に関するデータはない。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

Binimetinib が自動車運転及び機械操作に及ぼす影響は少ない。臨床試験では binimetinib を投与した患者に視覚障害が報告されている。視覚障害又は自動車運転若しくは機械操作に影響を及ぼす可能性があるその他の副作用が認められた場合は、自動車運転又は機械操作を行わないよう患者に助言する（4.4 項及び 4.8 項を参照）。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

2 つの第 II 相試験（CMEK162X2110 及び CLGX818X2109）及び 1 つの第 III 相試験（CMEK162B2301、Part 1）を基に、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の

悪性黒色腫患者 274 名（以下、併合 Combo 450 集団と呼ぶ）に、binimetinib（45 mg 1 日 2 回内服）と encorafenib（450 mg 1 日 1 回内服）（以下、Combo 450 と呼ぶ）を併用投与した場合の安全性を評価した。切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者（n=274）に推奨用量の binimetinib と encorafenib を投与した場合に最も高頻度（25%以上）に発現した副作用は、疲労、悪心、下痢、嘔吐、網膜剥離、腹痛、関節痛、血中 CK 増加及び筋肉痛であった。

第Ⅲ相試験（CMEK162B2301、Part 2）では、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 257 名（以下、Combo 300 群と呼ぶ）に encorafenib（300 mg 1 日 1 回内服）と binimetinib（45 mg 1 日 2 回内服）を併用投与した場合の安全性を評価した。Encorafenib 300 mg を binimetinib と併用投与した場合に最も高頻度（25%以上）に発現した副作用は、疲労、悪心及び下痢であった。

副作用の一覧表

下表に MedDRA 器官別大分類による副作用一覧を示す。発現頻度は極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）及び不明（入手データからは推定不能）で表した。

各頻度の分類内では、重症度が高い順に副作用を挙げた。

表 3：推奨用量の binimetinib と encorafenib を併用投与した患者で発現した副作用（n=274）

器官別大分類	副作用	頻度（全グレード）
良性、悪性および詳細不明の新生物	皮膚扁平上皮癌[a]	高頻度
	基底細胞癌*	高頻度
	皮膚乳頭腫*	高頻度
血液およびリンパ系障害	貧血	極めて高頻度
免疫系障害	過敏症[b]	高頻度
神経系障害	末梢性ニューロパチー*	極めて高頻度
	浮動性めまい*	極めて高頻度
	頭痛*	極めて高頻度
	味覚異常	高頻度
	顔面不全麻痺[c]	低頻度
眼障害	視力障害*	極めて高頻度
	RPED*	極めて高頻度
	ぶどう膜炎*	高頻度
心臓障害	左室機能不全[d]	高頻度
血管障害	出血[c]	極めて高頻度
	高血圧*	極めて高頻度

	静脈血栓塞栓症[f]	高頻度
胃腸障害	腹痛*	極めて高頻度
	下痢*	極めて高頻度
	嘔吐*	極めて高頻度
	悪心	極めて高頻度
	便秘	極めて高頻度
	大腸炎[g]	高頻度
	膵炎*	低頻度
皮膚および皮下組織障害	過角化*	極めて高頻度
	発疹*	極めて高頻度
	皮膚乾燥*	極めて高頻度
	そう痒症*	極めて高頻度
	脱毛症*	極めて高頻度
	光線過敏症*	高頻度
	ざ瘡様皮膚炎*	高頻度
	手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）	高頻度
	紅斑*	高頻度
	脂肪織炎*	高頻度
筋骨格系および結合組織障害	関節痛*	極めて高頻度
	筋障害／筋肉痛[h]	極めて高頻度
	背部痛	極めて高頻度
	四肢痛	極めて高頻度
	横紋筋融解症	低頻度
腎および尿路障害	腎不全*	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱*	極めて高頻度
	末梢性浮腫[i]	極めて高頻度
	疲労*	極めて高頻度
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	極めて高頻度
	トランスアミナーゼ上昇*	極めて高頻度
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加*	極めて高頻度
	血中クレアチニン増加*	高頻度
	血中アルカリホスファターゼ増加	高頻度
	アミラーゼ増加	高頻度
	リパーゼ増加	高頻度

*2 つ以上の基本語を統合した用語
[a]ケラトアカントーマ、扁平上皮癌、口唇扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌を含む
[b]血管浮腫、薬物過敏症、過敏症、過敏性血管炎、蕁麻疹を含む
[c]顔面神経障害、顔面麻痺、顔面不全麻痺を含む
[d]左室機能不全、駆出率減少、心不全、駆出率異常を含む
[e]脳出血など様々な部位の出血を含む
[f]肺塞栓症、深部静脈血栓症、塞栓症、血栓性静脈炎、表在性血栓性静脈炎及び血栓症を含む
[g]大腸炎、潰瘍性大腸炎、腸炎及び直腸炎を含む
[h]筋肉痛、筋力低下、筋痙縮、筋損傷、ミオパチー、筋炎を含む
[i]体液貯留、末梢性浮腫、限局性浮腫を含む

CMEK162B2301 試験の Part 2 で encorafenib 300 mg 1 日 1 回と binimetinib 45 mg 1 日 2 回

（Combo 300）を投与した結果、併合 Combo 450 集団と比較して、貧血、末梢性ニューロパチー、出血、高血圧及びそう痒症（高頻度）、並びに大腸炎、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加（低頻度）の副作用発現頻度が低下した。

特定の副作用の説明

皮膚悪性腫瘍

Binimetinib と encorafenib の併用投与によって cuSCC が報告された（encorafenib SmPC の 4.8 項を参照）。

眼に関する事象

併合 Combo 450 集団の 29.6%（81/274）で RPED が報告された。RPED はグレード 1（無症候性）が 21.2%（58/274）、グレード 2 が 6.6%（18/274）、グレード 3 が 1.8%（5/274）であった。最も高頻度に発現した事象は、網膜症、網膜剥離、網膜下液、黄斑浮腫及び網脈絡膜症で、4.7%（13/274）が投与中断又は用量調節を行った。RPED（全グレード）初回発現までの期間の中央値は 1.5 カ月であった（0.03～17.5 カ月）。

霧視、視力低下などの視力障害が 21.5%（59/274）で認められた。概して、視力障害は可逆性であった。

Binimetinib と encorafenib の併用投与では、ぶどう膜炎も報告された（encorafenib SmPC の 4.8 項を参照）。

CMEK162B2301 試験の Part 2 では、Combo 300 群の 12.5%（32/257）で RPED が観察され、0.4%（1/257）がグレード 4 であった。

左室機能不全

併合 Combo 450 集団では、LVD が 8.4%（23/274）で報告された。グレード 3 の事象が 1.1%（3/274）で認められた。投与中止に至った LVD は 0.4%（1/274）、投与中断又は減量に至った LVD は 6.6%（18/274）であった。

LVEF が 50%未満の患者における LVD（全グレード）初回発現までの期間の中央値は 4.4 カ月（0.03～21.3 カ月）であった。併合 Combo 450 集団では平均 LVEF がベースライン時の 63.9%から 58.1%へと 5.9%低下した。概して、LVD は減量又は投与中断によって回復した。

出血

併合 Combo 450 集団の 17.9%（49/274）で出血性事象が観察された。このうち大部分（14.6%）はグレード 1 又は 2 であり、3.3%はグレード 3 又は 4 であった。投与中断又は減量の必要が生じた患者はほとんどいなかった（0.7%、2/274）。投与中止に至る出血性事象が 1.1%（3/274）で認められた。最も高頻度に発現した出血性事象は血尿 3.3%（9/274）、直腸出血 2.9%（8/274）及び血便排泄 2.9%（8/274）であった。死亡原因となる多臓器不全を伴う致死的な出血性胃潰瘍が 1 名に認められた。脳出血が 1.5%（4/274）で認められ、このうち 3 名は致死的転帰に至った。いずれの事象も脳転移の新たな発現又は増悪に伴って発現した。

CMEK162B2301 試験の Part 2 では、Combo 300 群の 6.6%（17/257）で出血性事象が観察され、このうち 1.6%（4/257）がグレード 3～4 であった。

高血圧

併合 Combo 450 集団の 11.7%（32/274）で血圧上昇の新規発現又は既存の高血圧の増悪が報告された。このうち 5.5%（15/274）は、高血圧クリーゼ［0.4%（1/274）］を含むグレード 3 の高血圧の事象であった。投与中断又は用量調節に至った患者は 2.9%であった。追加治療が必要な患者は 8.0%（22/274）であった。

静脈血栓塞栓症

併合 Combo 450 集団では 4.7%（13/274）が VTE を発現し、このうち 2.2%（6/274）が肺塞栓症を発現した。併合 Combo 450 集団で発現した VTE の 3.6%（10/274）がグレード 1 又は 2 であり、1.1%（3/274）がグレード 3 又は 4 であった。投与中断又は用量調節に至った VTE は 1.1%（3/274）で、追加治療を要した患者は 4.7%（13/274）であった。

膵炎

Binimetinib と encorafenib の併用投与で膵炎が報告された（encorafenib SmPC の 4.8 項を参照）。

皮膚反応

Binimetinib と encorafenib の併用投与で皮膚反応が発現する可能性がある。

発疹

併合 Combo 450 集団では、発疹が 19.7%（54/274）で認められた。大部分の事象は軽度

発疹

併合 Combo 450 集団では、発疹が 19.7%（54/274）で認められた。大部分の事象は軽度で、グレード 3 又は 4 の事象は 0.7%（2/274）であった。投与中止に至った発疹は 0.4%（1/274）であり、投与中断又は用量調節に至った発疹は 1.1%（3/274）であった。

ざ瘡様皮膚炎

併合 Combo 450 集団では、ざ瘡様皮膚炎が 4.4%（12/274）で認められ、これらはグレード 1 又は 2 で、投与中止に至った事象はなかった。用量調節に至った事象は 0.7%（2/274）であった。

手掌・足底発赤知覚不全症候群

Binimetinib と encorafenib の併用投与で PPES を発現する可能性がある（encorafenib SmPC の 4.8 項を参照）。

光線過敏症

併合 Combo 450 集団の 4.0%（11/274）で光線過敏症が認められた。大部分の事象はグレード 1～2 で、グレード 3 は 0.4%（1/274）であった。投与中止に至った事象はなかった。投与中断又は用量調節に至った事象は 0.4%（1/274）であった。

顔面不全麻痺

Binimetinib と encorafenib の併用投与で顔面不全麻痺が報告された（encorafenib SmPC の 4.8 項を参照）。

CK 増加／横紋筋融解症

併合 Combo 450 集団の 27.0%（74/274）で血中 CK 増加が報告され、このうち大部分が軽度かつ無症候性であった。グレード 3 又は 4 の副作用の発現率は 5.8%（16/274）であった。初回発現までの期間の中央値は 2.7 カ月であった（0.5～17.5 カ月）。

Encorafenib と binimetinib を併用投与した患者の 0.4%（1/274）で横紋筋融解症が報告された。当該患者では、横紋筋融解症と同時にグレード 4 の症候性 CK 増加が認められた。

腎機能障害

Binimetinib と encorafenib の併用投与で血中クレアチニン増加及び腎不全が発現した

（encorafenib SmPC の 4.8 項を参照）。

肝機能検査値異常

併合 Combo 450 集団における肝機能検査値異常の発現率は以下のとおりである。

- トランスアミナーゼ上昇：全体 15.7%（43/274）、グレード 3～4：5.5%（15/274）
- GGT 増加：全体 14.6%（40/274）、グレード 3～4：8.4%（23/274）

CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群における肝機能検査値異常の発現率は以下のとおりである。

- トランスアミナーゼ上昇：全体 13.2%（34/257）、グレード 3～4：5.4%（14/257）
- GGT 増加：全体 14.0%（36/257）、グレード 3～4：4.7%（12/257）

胃腸障害

併合 Combo 450 集団の 38%（104/274）で下痢が観察され、このうち 3.3%（9/274）がグレード 3 又は 4 であった。投与中止に至った下痢を発現した患者は 0.4%であり、投与中断又は用量調節に至った患者は 4.4%であった。便秘が 24.1%（66/274）で認められ、これらはグレード 1 又は 2 であった。腹痛が 27.4%（75/274）で認められ、このうち 2.6%（7/274）がグレード 3 であった。悪心が 41.6%（114/274）で認められ、このうち 2.6%（7/274）がグレード 3 又は 4 であった。嘔吐が 28.1%（77/274）で認められ、このうち 2.2%（6/274）がグレード 3 又は 4 であった。

CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群では悪心が 27.2%（70/257）で認められ、このうち 1.6%（4/257）がグレード 3 であった。嘔吐が 15.2%（39/257）で認められ、このうち 0.4%（1/257）がグレード 3 であった。下痢が 28.4%（73/257）で認められ、このうち 1.6%（4/257）がグレード 3 であった。

胃腸障害の多くは標準的な治療で管理が可能であった。

貧血

併合 Combo 450 集団の 19.7%（54/274）で貧血が報告され、このうち 4.7%（13/274）がグレード 3 又は 4 であった。貧血による投与中止例はなく、1.5%（4/274）で投与中断又は用量調節が必要となった。

CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群では貧血が 9.7%（25/257）で認められ、こ

のうち 2.7%（7/257）はグレード 3～4 であった。

頭痛

併合 Combo 450 集団の 21.5%（59/274）で頭痛が認められ、このうち 1.5%（4/274）がグレード 3 であった。

CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群では頭痛が 12.1%（31/257）で認められ、このうち 0.4%（1/257）がグレード 3 であった。

疲労

併合 Combo 450 集団の 43.8%（120/274）で疲労が認められ、このうち 2.9%（8/274）がグレード 3 であった。

CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群では疲労が 33.5%（86/257）で認められ、このうち 1.6%（4/257）がグレード 3～4 であった。

特別な患者集団

高齢者

併合 Combo 450 集団（n=274）のうち 65 歳未満が 194 名（70.8%）で、65～74 歳が 65 名（23.7%）、75 歳超が 15 名（5.5%）であった。全体として、高齢者（65 歳以上）と若齢者の間で安全性及び有効性に差は認められなかった。有害事象及び重篤な有害事象を発現した患者の割合は、65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった。65 歳未満と比較して 65 歳以上での報告数が多く、高頻度に発現した有害事象は、下痢、そう痒症、GGT 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。75 歳以上の小集団（n=15）では、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度が高かった。

副作用が疑われる症例の報告

医薬品承認後に、副作用が疑われる症例を報告することが重要である。この報告により、医薬品のベネフィット／リスク比のモニタリングが継続できる。医療従事者は、Appendix V に記載する国の報告システムを用いて副作用が疑われる症例を報告することが求められる。

4.9 過量投与

臨床試験で単剤療法として検討した binimetinib の最大用量は 80 mg 1 日 2 回経口投与で、眼毒性（網脈絡膜症）及び皮膚毒性（ざ瘡様皮膚炎）との関連が認められた。

過量投与に対する明確な治療法はない。過量投与が生じた場合は支持療法を実施し、必要に応じて適切なモニタリングを行う。

Binimetinib は血漿蛋白との結合性が高いため、binimetinib を過量投与した場合の治療に血液透析は無効であると考えられる。

1.6.2 米国の添付文書

以下に、米国添付文書の原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use MEKTOVI safely and effectively. See full prescribing information for MEKTOVI.

MEKTOVI® (binimetinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------
MEKTOVI is a kinase inhibitor indicated, in combination with encorafenib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600E or V600K mutation, as detected by an FDA-approved test. (1, 2.1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Confirm the presence of BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens prior to the initiation of MEKTOVI. (2.1)
- The recommended dose is 45 mg orally twice daily in combination with encorafenib. Take MEKTOVI with or without food. (2.2)
- For patients with moderate or severe hepatic impairment the recommended dose is 30 mg orally twice daily. (2.4, 8.6)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- Tablets: 15 mg. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Cardiomyopathy: Assess left ventricular ejection fraction (LVEF) before initiating treatment, after one month of treatment, then every 2 to 3 months thereafter. The safety of MEKTOVI has not been established in patients with LVEF below 50%. (5.1)
- Venous Thromboembolism: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism can occur. (5.2)
- Ocular Toxicities: Serous retinopathy, retinal vein occlusion (RVO) and uveitis have occurred. Perform an ophthalmologic evaluation at regular intervals and for any visual disturbances. (5.3)
- Interstitial Lung Disease (ILD): Assess new or progressive unexplained pulmonary symptoms or findings for possible ILD. (5.4)
- Hepatotoxicity: Monitor liver function tests before and during treatment and as clinically indicated. (5.5)
- Rhabdomyolysis: Monitor creatine phosphokinase and creatinine periodically and as clinically indicated. (5.6)
- Hemorrhage: Major hemorrhagic events can occur. (5.7)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females with reproductive potential of potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.8, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (≥ 25%) for MEKTOVI, in combination with encorafenib, are fatigue, nausea, diarrhea, vomiting, and abdominal pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Array BioPharma at 1-844-792-7729 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 01/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.4 Dosage Modifications for Moderate or Severe Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Cardiomyopathy
5.2 Venous Thromboembolism
5.3 Ocular Toxicities
5.4 Interstitial Lung Disease
5.5 Hepatotoxicity
5.6 Rhabdomyolysis
5.7 Hemorrhage
5.8 Embryo-Fetal Toxicity
5.9 Risks Associated with Combination Treatment
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

MEKTOVI® is indicated, in combination with encorafenib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600E or V600K mutation, as detected by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Confirm the presence of a BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens prior to initiating MEKTOVI *[Clinical Studies (14)]*. Information on FDA-approved tests for the detection of BRAF V600E and V600K mutations in melanoma is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of MEKTOVI is 45 mg orally taken twice daily, approximately 12 hours apart, in combination with encorafenib until disease progression or unacceptable toxicity. Refer to the encorafenib prescribing information for recommended encorafenib dosing information.

MEKTOVI may be taken with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Do not take a missed dose of MEKTOVI within 6 hours of the next dose of MEKTOVI.

Do not take an additional dose if vomiting occurs after MEKTOVI administration but continue with the next scheduled dose.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

If encorafenib is permanently discontinued, discontinue MEKTOVI.

Dose reductions for adverse reactions associated with MEKTOVI are presented in Table 1.

Table 1: Recommended Dose Reductions for MEKTOVI for Adverse Reactions

Action	Recommended Dose
First Dose Reduction	30 mg orally twice daily
Subsequent Modification	Permanently discontinue if unable to tolerate MEKTOVI 30 mg orally twice daily

Dosage modifications for adverse reactions associated with MEKTOVI are presented in Table 2.

Table 2: Recommended Dosage Modifications for MEKTOVI for Adverse Reactions

Severity of Adverse Reaction[a]	Dose Modification for MEKTOVI
Cardiomyopathy [see Warnings and Precautions (5.1)]	
• Asymptomatic, absolute decrease in LVEF of greater than 10% from baseline that is also below lower limit of normal (LLN)	Withhold MEKTOVI for up to 4 weeks, evaluate LVEF every 2 weeks. Resume MEKTOVI at a reduced dose if the following are present: • LVEF is at or above the lower limit of normal and • Absolute decrease from baseline is 10% or less and • Patient is asymptomatic. If the LVEF does not recover within 4 weeks permanently discontinue MEKTOVI.
• Symptomatic congestive heart failure or absolute decrease in LVEF of greater than 20% from baseline that is also below LLN	Permanently discontinue MEKTOVI.
Venous Thromboembolism [see Warnings and Precautions (5.2)]	
• Uncomplicated deep venous thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE)	Withhold MEKTOVI. • If improves to Grade 0-1, resume at a reduced dose. • If no improvement, permanently discontinue MEKTOVI.

Severity of Adverse Reaction[a]	Dose Modification for MEKTOVI
• Life threatening PE	Permanently discontinue MEKTOVI.
Serous Retinopathy [see Warnings and Precautions (5.3)]	
• Symptomatic serous retinopathy/Retinal pigment epithelial detachments	Withhold MEKTOVI for up to 10 days. • If improves and becomes asymptomatic, resume at same dose. • If not improved, resume at a lower dose level or permanently discontinue MEKTOVI.
Retinal Vein Occlusion (RVO) [see Warnings and Precautions (5.3)]	
• Any Grade	Permanently discontinue MEKTOVI.
Uveitis [see Warnings and Precautions (5.3)]	
• Grade 1-3	If Grade 1 or 2 does not respond to specific ocular therapy, or for Grade 3 uveitis, withhold MEKTOVI for up to 6 weeks. • If improved, resume at same or reduced dose. • If not improved, permanently discontinue MEKTOVI.
• Grade 4	Permanently discontinue MEKTOVI.
Interstitial Lung Disease [see Warnings and Precautions (5.4)]	
• Grade 2	Withhold MEKTOVI for up to 4 weeks. • If improved to Grade 0-1, resume at a reduced dose. • If not resolved within 4 weeks, permanently discontinue MEKTOVI.
• Grade 3 or Grade 4	Permanently discontinue MEKTOVI.
Hepatotoxicity [see Warnings and Precautions (5.5)]	
• Grade 2 AST or ALT increased	Maintain MEKTOVI dose. • If no improvement within 2 weeks, withhold MEKTOVI until improved to Grade 0-1 or to pretreatment/baseline levels and then resume at the same dose.
• Grade 3 or 4 AST or ALT increased	See *Other Adverse Reactions.*
Rhabdomyolysis or Creatine Phosphokinase (CPK) elevations [see Warnings and Precautions (5.6)]	
• Grade 4 asymptomatic CPK elevation or • Any Grade CPK elevation with symptoms or with renal impairment	Withhold MEKTOVI dose for up to 4 weeks. • If improved to Grade 0-1 resume at a reduced dose. • If not resolved within 4 weeks, permanently discontinue MEKTOVI.
Dermatologic	
• Grade 2	If no improvement within 2 weeks, withhold MEKTOVI until Grade 0-1. Resume at same dose if first occurrence or reduce dose if recurrent.
• Grade 3	Withhold MEKTOVI until Grade 0-1. Resume at same dose if first occurrence or reduce dose if recurrent.
• Grade 4	Permanently discontinue MEKTOVI.
Other Adverse Reactions (including: Hemorrhage [see Warnings and Precautions (5.7)])[b]	
• Recurrent Grade 2 or • First occurrence of any Grade 3	Withhold MEKTOVI for up to 4 weeks. • If improves to Grade 0-1 or to pretreatment/baseline levels, resume at reduced dose. • If no improvement, permanently discontinue MEKTOVI.
• First occurrence of any Grade 4	Permanently discontinue MEKTOVI, or Withhold MEKTOVI for up to 4 weeks. • If improves to Grade 0-1 or to pretreatment/baseline levels, then resume at a reduced dose. • If no improvement, permanently discontinue MEKTOVI.
• Recurrent Grade 3	Consider permanently discontinuing MEKTOVI.

Severity of Adverse Reaction[a]	Dose Modification for MEKTOVI
• Recurrent Grade 4	Permanently discontinue MEKTOVI.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.
[b] Dose modification of MEKTOVI when administered with encorafenib is not recommended for the following adverse reactions: palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES), non-cutaneous RAS mutation-positive malignancies, and QTc prolongation.

Refer to the encorafenib prescribing information for dose modifications for adverse reactions associated with encorafenib.

2.4 Dosage Modifications for Moderate or Severe Hepatic Impairment

For patients with moderate (total bilirubin greater than 1.5 and less than or equal to 3 × ULN and any AST) or severe (total bilirubin levels greater than 3 × ULN and any AST) hepatic impairment, the recommended dosage is 30 mg orally taken twice daily *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 15 mg, yellow/dark yellow, unscored biconvex oval film-coated tablets debossed with a stylized "A" on one side and "15" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cardiomyopathy

Cardiomyopathy, manifesting as left ventricular dysfunction associated with symptomatic or asymptomatic decreases in ejection fraction, has been reported in patients treated with MEKTOVI in combination with encorafenib. In COLUMBUS, evidence of cardiomyopathy (decrease in LVEF below the institutional LLN with an absolute decrease in LVEF ≥ 10% below baseline as detected by echocardiography or MUGA) occurred in 7% of patients receiving MEKTOVI plus encorafenib. Grade 3 left ventricular dysfunction occurred in 1.6% of patients. The median time to first occurrence of left ventricular dysfunction (any grade) in patients receiving MEKTOVI in combination with encorafenib was 3.6 months (range 0 to 21 months). Cardiomyopathy resolved in 87% of patients receiving MEKTOVI plus encorafenib.

Assess ejection fraction by echocardiogram or MUGA scan prior to initiating treatment, one month after initiating treatment, and then every 2 to 3 months during treatment. The safety of MEKTOVI in combination with encorafenib has not been established in patients with a baseline ejection fraction that is either below 50% or below the institutional lower limit of normal (LLN). Patients with cardiovascular risk factors should be monitored closely when treated with MEKTOVI.

Withhold, reduce dose, or permanently discontinue based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.2 Venous Thromboembolism

In COLUMBUS, venous thromboembolism (VTE) occurred in 6% of patients receiving MEKTOVI in combination with encorafenib, including 3.1% of patients who developed pulmonary embolism. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.3 Ocular Toxicities

Serous Retinopathy

In COLUMBUS, serous retinopathy occurred in 20% of patients treated with MEKTOVI in combination with encorafenib; 8% were retinal detachment and 6% were macular edema. Symptomatic serous retinopathy occurred in 8% of patients with no cases of blindness. No patient discontinued MEKTOVI due to serous retinopathy; 6% of patients required dose interruptions or dose reductions. The median time to onset of the first event of serous retinopathy (all grades) was 1.2 months (range 0 to 17.5 months).

Assess for visual symptoms at each visit. Perform an ophthalmologic examination at regular intervals, for new or worsening visual disturbances, and to follow new or persistent ophthalmologic findings. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)]*.

Retinal Vein Occlusion

RVO is a known class-related adverse reaction of MEK inhibitors and may occur in patients treated with MEKTOVI in combination with encorafenib. In patients with BRAF mutation-positive melanoma receiving MEKTOVI with encorafenib (n=690), 1 patient experienced RVO (0.1%).

The safety of MEKTOVI has not been established in patients with a history of RVO or current risk factors for RVO including uncontrolled glaucoma or a history of hyperviscosity or hypercoagulability syndromes.

Perform ophthalmologic evaluation for patient-reported acute vision loss or other visual disturbance within 24 hours. Permanently discontinue MEKTOVI in patients with documented RVO *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)]*.

Uveitis

Uveitis, including iritis and iridocyclitis, has been reported in patients treated with MEKTOVI in combination with encorafenib. In COLUMBUS, the incidence of uveitis among patients treated with MEKTOVI in combination with encorafenib was 4%.

Assess for visual symptoms at each visit. Perform an ophthalmologic evaluation at regular intervals and for new or worsening visual disturbances, and to follow new or persistent ophthalmologic findings. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.4 Interstitial Lung Disease

In patients with BRAF mutation-positive melanoma receiving MEKTOVI with encorafenib (n=690), 2 patients (0.3%) developed interstitial lung disease (ILD), including pneumonitis.

Assess new or progressive unexplained pulmonary symptoms or findings for possible ILD. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.5 Hepatotoxicity

Hepatotoxicity can occur when MEKTOVI is administered in combination with encorafenib. In COLUMBUS, the incidence of Grade 3 or 4 increases in liver function laboratory tests in patients receiving MEKTOVI in combination with encorafenib was 6% for alanine aminotransferase (ALT), 2.6% for aspartate aminotransferase (AST), and 0.5% for alkaline phosphatase. No patient experienced Grade 3 or 4 serum bilirubin elevation.

Monitor liver laboratory tests before initiation of MEKTOVI, monthly during treatment, and as clinically indicated. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.6 Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis can occur when MEKTOVI is administered in combination with encorafenib. In COLUMBUS, elevation of laboratory values of serum CPK occurred in 58% of patients treated with MEKTOVI in combination with encorafenib. In patients with BRAF mutation-positive melanoma receiving MEKTOVI with encorafenib (n=690), rhabdomyolysis was reported in 1 patient (0.1%).

Monitor CPK and creatinine levels prior to initiating MEKTOVI, periodically during treatment, and as clinically indicated. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.7 Hemorrhage

Hemorrhage can occur when MEKTOVI is administered in combination with encorafenib. In COLUMBUS, hemorrhage occurred in 19% of patients receiving MEKTOVI in combination with encorafenib. Grade 3 or greater hemorrhage occurred in 3.2% of patients. The most frequent hemorrhagic events were gastrointestinal, including rectal hemorrhage (4.2%), hematochezia (3.1%), and hemorrhoidal hemorrhage (1%). Fatal intracranial hemorrhage in the setting of new or progressive brain metastases occurred in 1.6% of patients.

Withhold, reduce dose, or permanently discontinue based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.8 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, MEKTOVI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Binimetinib was embryotoxic and abortifacient when administered to rabbits during the period of organogenesis at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 5 times the human exposure at the recommended clinical dose of 45 mg twice daily.

Advise women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MEKTOVI and for at least 30 days after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

5.9 Risks Associated with Combination Treatment

MEKTOVI is indicated for use in combination with encorafenib. Refer to the encorafenib prescribing information for additional risk information that applies to combination use treatment.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Cardiomyopathy *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Venous Thromboembolism *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Ocular Toxicities *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Interstitial Lung Disease *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Rhabdomyolysis *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described in Warnings and Precautions *[see Warnings and Precautions (5)]* reflect exposure of 192 patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma to MEKTOVI (45 mg twice daily) in combination with encorafenib (450 mg once daily) in a randomized open-label, active-controlled trial (COLUMBUS) or, for rare events, exposure of 690 patients with BRAF V600 mutation-

positive melanoma to MEKTOVI (45 mg twice daily) in combination with encorafenib at doses between 300 mg and 600 mg once daily across multiple clinical trials.

The data described below reflect exposure of 192 patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma to MEKTOVI (45 mg twice daily) in combination with encorafenib (450 mg once daily) in COLUMBUS.

The COLUMBUS trial *[see Clinical Studies (14)]* excluded patients with a history of Gilbert's syndrome, abnormal left ventricular ejection fraction, prolonged QTc (> 480 msec), uncontrolled hypertension, and history or current evidence of retinal vein occlusion. The median duration of exposure was 11.8 months for patients treated with MEKTOVI in combination with encorafenib and 6.2 months for patients treated with vemurafenib.

The most common (≥ 25%) adverse reactions in patients receiving MEKTOVI in combination with encorafenib were fatigue, nausea, diarrhea, vomiting, and abdominal pain.

Adverse reactions leading to dose interruptions of MEKTOVI occurred in 33% of patients receiving MEKTOVI in combination with encorafenib; the most common were left ventricular dysfunction (6%) and serous retinopathy (5%). Adverse reactions leading to dose reductions of MEKTOVI occurred in 19% of patients receiving MEKTOVI in combination with encorafenib; the most common were left ventricular dysfunction (3%), serous retinopathy (3%), and colitis (2%). Five percent (5%) of patients receiving MEKTOVI in combination with encorafenib experienced an adverse reaction that resulted in permanent discontinuation of MEKTOVI. The most common adverse reactions resulting in permanent discontinuation of MEKTOVI were hemorrhage in 2% and headache in 1% of patients.

Table 3 and Table 4 present adverse drug reactions and laboratory abnormalities, respectively, identified in COLUMBUS. The COLUMBUS trial was not designed to demonstrate a statistically significant difference in adverse reaction rates for MEKTOVI in combination with encorafenib, as compared to vemurafenib, for any specific adverse reaction listed in Table 3.

Table 3: Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% of Patients Receiving MEKTOVI in Combination with Encorafenib in COLUMBUS[a]

Adverse Reaction	MEKTOVI with encorafenib N=192		Vemurafenib N=186	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4[b] (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4[b] (%)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	43	3	46	6
Pyrexia[c]	18	4	30	0
Peripheral edema[c]	13	1	15	1
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	41	2	34	2
Diarrhea	36	3	34	2
Vomiting[c]	30	2	16	1
Abdominal pain[c]	28	4	16	1
Constipation	22	0	6	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash[c]	22	1	53	13
Nervous System Disorders				
Dizziness[c]	15	3	4	0
Visual Disorders				
Visual impairment[c]	20	0	4	0
Serous retinopathy/RPED[c]	20	3	2	0
Vascular Disorders				
Hemorrhage[c]	19	3	9	2
Hypertension[c]	11	6	11	3

[a] Grades per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
[b] Grade 4 adverse reactions limited to diarrhea (n=1) and hemorrhage (n=3) in the MEKTOVI with encorafenib arm and constipation (n=1) in the vemurafenib arm.
[c] Represents a composite of multiple, related preferred terms.

Other clinically important adverse reactions occurring in < 10% of patients who received MEKTOVI in combination with encorafenib were:

Gastrointestinal disorders: *Colitis*

Skin and subcutaneous tissue disorders: *Panniculitis*

Immune system disorders: *Drug hypersensitivity*

Table 4: Laboratory Abnormalities Occurring in ≥ 10% (All grades) of Patients Receiving MEKTOVI in Combination with Encorafenib in COLUMBUS[a]

Laboratory Abnormality	MEKTOVI with encorafenib N=192		Vemurafenib N=186	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
Hematology				
Anemia	36	3.6	34	2.2
Leukopenia	13	0	10	0.5
Lymphopenia	13	2.1	30	7
Neutropenia	13	3.1	4.8	0.5
Chemistry				
Increased Creatinine	93	3.6	92	1.1
Increased Creatine Phosphokinase	58	5	3.8	0
Increased Gamma Glutamyl Transferase	45	11	34	4.8
Increased ALT	29	6	27	2.2
Increased AST	27	2.6	24	1.6
Increased Alkaline Phosphatase	21	0.5	35	2.2
Hyponatremia	18	3.6	15	0.5

[a] Grades per National Cancer Institute CTCAE v4.03.

7 DRUG INTERACTIONS

No clinically important drug interactions have been observed with MEKTOVI.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal reproduction studies and its mechanism of action, MEKTOVI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available clinical data on the use of MEKTOVI during pregnancy. In animal reproduction studies, oral administration of binimetinib during the period of organogenesis was embryotoxic and an abortifacient in rabbits at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 5 times the human exposure at the clinical dose of 45 mg twice daily *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In reproductive toxicity studies, administration of binimetinib to rats during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity, decreased fetal weights and increased variations in ossification at doses ≥ 30 mg/kg/day (approximately 37 times the human exposure based on AUC at the recommended clinical dose of 45 mg twice daily). In pregnant rabbits, administration of binimetinib during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity, decreased fetal body weights, an increase in malformations, and increased post-implantation loss, including total loss of pregnancy at doses ≥ 10 mg/kg/day (approximately 5 times the human exposure based on AUC at the recommended clinical dose of 45 mg twice daily). There was a significant increase in fetal ventricular septal defects and pulmonary trunk alterations at 20 mg/kg/day

of binimetinib (less than 8 times the human exposure at the recommended clinical dose of 45 mg twice daily).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of binimetinib or its active metabolite in human milk, or the effects of binimetinib on the breastfed infant, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from MEKTOVI in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with MEKTOVI and for 3 days after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating MEKTOVI *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

MEKTOVI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MEKTOVI and for at least 30 days after the final dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of MEKTOVI have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 690 patients with BRAF mutation-positive melanoma who received MEKTOVI (45 mg twice daily) in combination with encorafenib at doses between 300 mg and 600 mg once daily across multiple clinical trials, 20% were aged 65 to 74 years and 8% were aged 75 years and older. No overall differences in the safety or effectiveness of MEKTOVI plus encorafenib were observed in elderly patients as compared to younger patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Hepatic Impairment

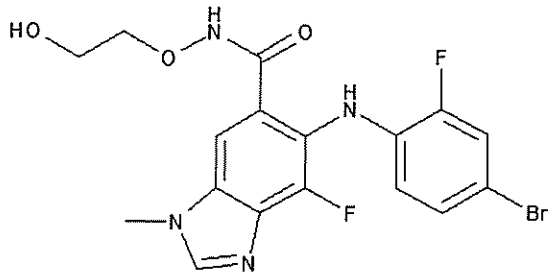
Binimetinib concentrations may increase in patients with moderate or severe hepatic impairment. Dose adjustment for MEKTOVI is not recommended in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin > 1 and ≤ 1.5 × ULN and any AST or total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN). Reduce the dose of MEKTOVI for patients with moderate (total bilirubin > 1.5 and ≤ 3 × ULN and any AST) or severe (total bilirubin levels > 3 × ULN and any AST) hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

Since binimetinib is 97% bound to plasma proteins, hemodialysis is likely to be ineffective in the treatment of overdose with MEKTOVI.

11 DESCRIPTION

Binimetinib is a kinase inhibitor. The chemical name is 5-[(4-bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide. The molecular formula is $C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$ and the molecular weight is 441.2 daltons. The chemical structure of binimetinib is shown below:



Binimetinib is a white to slightly yellow powder. In aqueous media, binimetinib is slightly soluble at pH 1, very slightly soluble at pH 2, and practically insoluble at pH 4.5 and higher.

MEKTOVI (binimetinib) tablets for oral use contain 15 mg of binimetinib with the following inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate (vegetable source), and colloidal silicon dioxide. The coating contains polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, titanium dioxide, talc, ferric oxide yellow, and ferrosoferric oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Binimetinib is a reversible inhibitor of mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2 activity. MEK proteins are upstream regulators of the extracellular signal-related kinase (ERK) pathway. In vitro, binimetinib inhibited extracellular signal-related kinase (ERK) phosphorylation in cell-free assays as well as viability and MEK-dependent phosphorylation of BRAF-mutant human melanoma cell lines. Binimetinib also inhibited in vivo ERK phosphorylation and tumor growth in BRAF-mutant murine xenograft models.

Binimetinib and encorafenib target two different kinases in the RAS/RAF/MEK/ERK pathway. Compared to either drug alone, coadministration of encorafenib and binimetinib resulted in greater anti-proliferative activity in vitro in BRAF mutation-positive cell lines and greater anti-tumor activity with respect to tumor growth inhibition in BRAF V600E mutant human melanoma xenograft studies in mice. Additionally, the combination of binimetinib and encorafenib delayed the emergence of resistance in BRAF V600E mutant human melanoma xenografts in mice compared to either drug alone.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

Following MEKTOVI 45 mg twice daily, no clinically meaningful QT prolongation was observed.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of binimetinib was studied in healthy subjects and patients with solid tumors. After twice-daily dosing, the accumulation is 1.5-fold and the coefficient of variation (CV%) of the area under the concentration-time curve (AUC) is < 40% at steady state. The systemic exposure of binimetinib is approximately dose proportional.

Absorption

After oral administration, at least 50% of the binimetinib dose was absorbed with a median time to maximum concentration (T_{max}) of 1.6 hours.

Effect of Food

The administration of a single dose of MEKTOVI 45 mg with a high-fat, high-calorie meal (consisting of approximately 150 calories from protein, 350 calories from carbohydrate, and 500 calories from fat) in healthy subjects had no effect on binimetinib exposure.

Distribution

Binimetinib is 97% bound to human plasma proteins and the blood-to-plasma ratio is 0.72. The geometric mean (CV%) of apparent volume of distribution of binimetinib is 92 L (45%).

Elimination

The mean (CV%) terminal half-life ($t_{1/2}$) of binimetinib is 3.5 hours (28.5%) and apparent clearance (CL/F) is 20.2 L/h (24%).

Metabolism

The primary metabolic pathway is glucuronidation with UGT1A1 contributing up to 61% of the binimetinib metabolism. Other pathways of binimetinib metabolism include N-dealkylation, amide hydrolysis, and loss of ethane-diol from the side chain. The active metabolite M3 produced by CYP1A2 and CYP2C19 represents 8.6% of the binimetinib exposure. Following a single oral dose of 45 mg radiolabeled binimetinib, approximately 60% of the circulating radioactivity AUC in plasma was attributable to binimetinib.

Excretion

Following a single oral dose of 45 mg radiolabeled binimetinib in healthy subjects, 62% (32% unchanged) of the administered dose was recovered in the feces while 31% (6.5% unchanged) was recovered in the urine.

Specific Populations

Age (20 to 94 years), sex, or body weight do not have a clinically important effect on the systemic exposure of binimetinib. The effect of race or ethnicity on the pharmacokinetics of binimetinib is unknown.

Hepatic Impairment: No clinically meaningful changes in binimetinib exposure (AUC and C_{max}) were observed in subjects with mild hepatic impairment (total bilirubin > 1 and ≤ 1.5 × ULN and any AST or total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN) as compared to subjects with normal liver function (total bilirubin ≤ ULN and AST ≤ ULN). A 2-fold increase in AUC was observed in subjects with moderate (total bilirubin > 1.5 and ≤ 3 × ULN and any AST) or severe (total bilirubin levels > 3 × ULN and any AST) hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Renal Impairment: In subjects with severe renal impairment (eGFR ≤ 29 mL/min/1.73 m^2), no clinically important changes in binimetinib exposure were observed as compared to subjects with normal renal function.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of UGT1A1 Inducers or Inhibitors on Binimetinib: UGT1A1 genotype and smoking (UGT1A1 inducer) do not have a clinically important effect on binimetinib exposure. Simulations predict similar C_{max} of binimetinib 45 mg in the presence or absence of atazanavir 400 mg (UGT1A1 inhibitor).

No differences in binimetinib exposure have been observed when MEKTOVI is coadministered with encorafenib.

Effect of Binimetinib on CYP Substrates: Binimetinib did not alter the exposure of a sensitive CYP3A4 substrate (midazolam).

Effect of Acid Reducing Agents on Binimetinib: The extent of binimetinib exposure (AUC) was not altered in the presence of a gastric acid reducing agent (rabeprazole).

In Vitro Studies

Effect of Binimetinib on CYP Substrates: Binimetinib is not a time-dependent inhibitor of CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 or CYP3A.

Effect of Transporters on Binimetinib: Binimetinib is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Binimetinib is not a substrate of organic anion transporting polypeptide (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1) or organic cation transporter 1 (OCT1).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with binimetinib have not been conducted. Binimetinib was not genotoxic in studies evaluating reverse mutations in bacteria, chromosomal aberrations in mammalian cells, or micronuclei in bone marrow of rats.

No dedicated fertility studies have been conducted with binimetinib in animals. In general toxicology studies in rats and monkeys, there were no remarkable findings in male or female reproductive organs.

14 CLINICAL STUDIES

MEKTOVI in combination with encorafenib was evaluated in a randomized, active-controlled, open-label, multicenter trial (COLUMBUS; NCT01909453). Eligible patients were required to have BRAF V600E or V600K mutation-positive unresectable or metastatic melanoma, as detected using the bioMerieux THxID™BRAF assay. Patients were permitted to have received immunotherapy in the adjuvant setting and one prior line of immunotherapy for unresectable locally advanced or metastatic disease. Prior use of BRAF inhibitors or MEK inhibitors was prohibited. Randomization was stratified by American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stage (IIIB, IIIC, IVM1a or IVM1b, versus IVM1c), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 versus 1), and prior immunotherapy for unresectable or metastatic disease (yes versus no).

Patients were randomized (1:1:1) to receive MEKTOVI 45 mg twice daily in combination with encorafenib 450 mg once daily (MEKTOVI in combination with encorafenib), encorafenib 300 mg once daily, or vemurafenib 960 mg twice daily. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Only the results of the approved dosing (MEKTOVI 45 mg in combination with encorafenib 450 mg) are described below.

The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS), as assessed by a blinded independent central review, to compare MEKTOVI in combination with encorafenib with vemurafenib. Additional efficacy measures included overall survival (OS), as well as objective response rate (ORR) and duration of response (DoR) which were assessed by central review.

A total of 577 patients were randomized, 192 to the MEKTOVI in combination with encorafenib arm, 194 to the encorafenib arm, and 191 to the vemurafenib arm. Of the 383 patients randomized to either the MEKTOVI in combination with encorafenib or the vemurafenib arms, the median age was 56 years (20 to 89 years), 59% were male, 91% were White, and 72% had baseline ECOG performance status of 0. Ninety-five percent (95%) had metastatic disease, 65% were Stage IVM1c, and 4% received prior CTLA-4, PD-1, or PD-L1 directed antibodies. Twenty-eight percent (28%) had elevated baseline serum lactate dehydrogenase (LDH), 45% had ≥ 3 organs with tumor involvement at baseline, and 3% had brain metastases. Based on centralized testing, 100% of patients' tumors tested positive for BRAF mutations; BRAF V600E (88%), BRAF V600K (11%), or both (< 1%).

MEKTOVI in combination with encorafenib demonstrated a statistically significant improvement in PFS compared to vemurafenib. Efficacy results are summarized in Table 5 and Figure 1.

Table 5: Efficacy Results for COLUMBUS

	MEKTOVI with encorafenib N=192	**Vemurafenib N=191**
Progression-Free Survival		
Number of events (%)	98 (51)	106 (55)
Progressive disease	88 (46)	104 (54)
Death	10 (5)	2 (1)
Median PFS, months (95% CI)	14.9 (11, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)
HR (95% CI)[a]	0.54 (0.41, 0.71)	
P value[b]	< 0.0001	
Overall Survival[c]		
Number of events (%)	105 (55)	127 (67)

Median OS, months (95% CI)	33.6 (22.4, 39.2)	16.9 (14.0, 24.5)
HR (95% CI)[a]	0.61 (0.47, 0.79)	
Overall Response Rate		
ORR (95% CI)	63% (56%, 70%)	40% (33%, 48%)
CR	8%	6%
PR	55%	35%
Duration of Response		
Median DoR, months (95% CI)	16.6 (12.2, 20.4)	12.3 (6.9, 16.9)

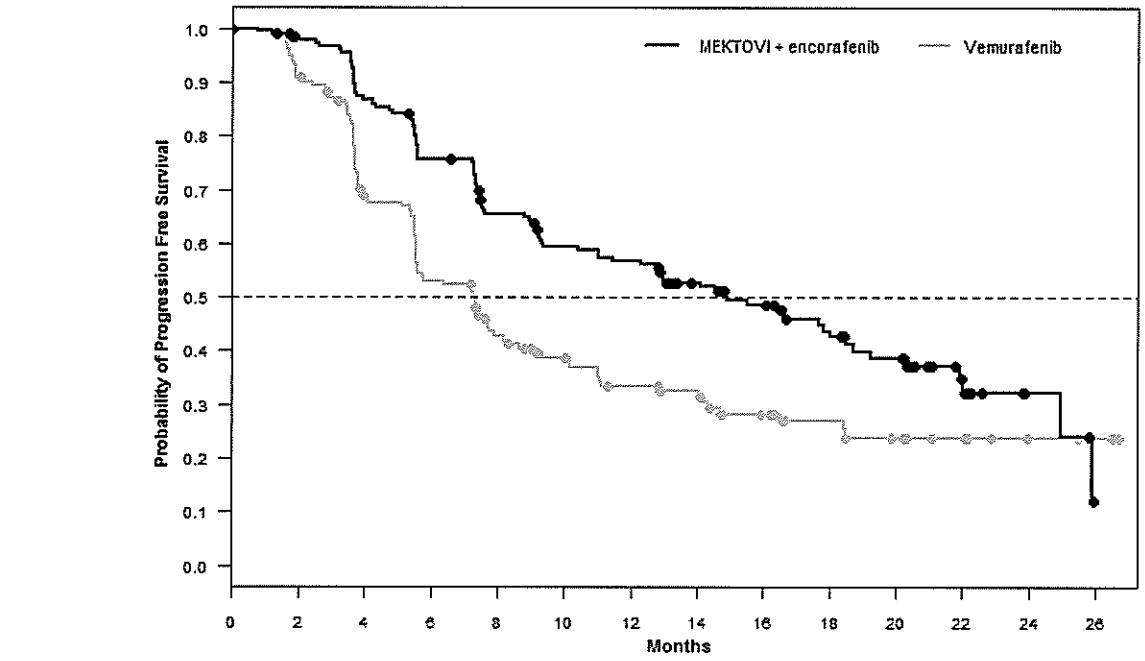
CI = Confidence interval; CR = Complete response; DoR = Duration of response; HR = Hazard ratio; NE = Not estimable; ORR = Overall response rate; OS = Overall survival; PFS = Progression-free survival; PR = Partial response.

[a] Estimated with Cox proportional hazard model adjusted by the following stratification factors: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stage (IIIB, IIIC, IVM1a or IVM1b, versus IVM1c) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 versus 1).

[b] Log-rank test adjusted by the same stratification factors.

[c] Based on a cutoff date 17.6 months after the date of PFS analysis.

Figure 1: Kaplan-Meier Curves for Progression-Free Survival in COLUMBUS



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

MEKTOVI (binimetinib) is supplied as 15 mg yellow/dark yellow, unscored biconvex oval film-coated tablets debossed with a stylized "A" on one side and "15" on the other side, available in bottles of 180 tablets (NDC 70255-010-02).

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Inform patients of the following:

Cardiomyopathy

Advise patients to report any symptoms of heart failure to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Venous Thrombosis

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience symptoms of venous thrombosis or pulmonary embolism. Advise patients to seek medical attention for sudden onset of difficulty breathing, leg pain, or swelling *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Ocular Toxicities

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any changes in their vision *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Interstitial Lung Disease

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any new or worsening respiratory symptoms including cough or dyspnea *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Hepatotoxicity

Advise patients that serial testing of serum liver tests (ALT, AST, bilirubin) is recommended during treatment with MEKTOVI. Instruct patients to report symptoms of liver dysfunction including jaundice, dark urine, nausea, vomiting, loss of appetite, fatigue, bruising, or bleeding *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Rhabdomyolysis

Advise patients to contact their healthcare provider as soon as possible if they experience unusual or new onset weakness, myalgia, or darkened urine *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Hemorrhage

Advise patients to notify their healthcare provider if they experience symptoms suggestive of hemorrhage, such as unusual bleeding *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Females and Males of Reproductive Potential

Embryo-Fetal Toxicity: Advise females with reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MEKTOVI and for 30 days after the final dose. Advise females to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, during treatment with MEKTOVI *[see Warnings and Precautions (5.8), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation: Advise women not to breastfeed during treatment with MEKTOVI and for 3 days after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Distributed by:
Array BioPharma Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301

© 2018 Array BioPharma Inc. All rights reserved.
MEKTOVI® is a registered trademark of Array BioPharma Inc. in the United States and various other countries.
Patented. See www.arraybiopharma.com/patents

1.6.3 欧州の添付文書

以下に、欧州の添付文書の原文を添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mektovi 15 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 15 mg of binimetinib.

Excipient with known effect
Each film-coated tablet contains 133.5 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Yellow to dark yellow, unscored biconvex, ovaloid film-coated tablets approximately 12 mm in length and 5 mm in width, with the "A" logo debossed on one side of the tablet and "15" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Binimetinib in combination with encorafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (see sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Binimetinib treatment in combination with encorafenib should be initiated and supervised under the responsibility of a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Posology

The recommended dose of binimetinib is 45 mg (three 15 mg tablets) twice daily, corresponding to a total daily dose of 90 mg approximately 12 hours apart.

Dose modification
The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation (see below, Table 1 and Table 2).

For patients receiving 45 mg binimetinib twice daily, the recommended reduced dose of binimetinib is 30 mg twice daily. Dose reduction below 30 mg twice daily is not recommended. Therapy should be discontinued if the patient is not able to tolerate 30 mg orally twice daily.

If the adverse reaction that resulted in a dose reduction is under effective management, dose re-escalation to 45 mg twice daily may be considered. Dose re-escalation to 45 mg twice daily is not recommended if the dose reduction is due to left ventricular dysfunction (LVD) or any Grade 4 toxicity.

Dose modifications recommendations in case of adverse reactions are presented below and in Tables 1 and 2.

If treatment-related toxicities occur when binimetinib is used in combination with encorafenib, then both treatments should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Exceptions where dose reductions are necessary for encorafenib only (adverse reactions primarily related to encorafenib) are: palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES), uveitis including iritis and iridocyclitis and QTc prolongation.

If one of these toxicities occurs, see section 4.2. of encorafenib Summary of Product Characteristics (SmPC) for dose modification instructions for encorafenib.

If binimetinib is temporarily interrupted, encorafenib should be reduced to 300 mg once daily during the time of binimetinib dose interruption (see Tables 1 and 2) as encorafenib is not well-tolerated at the dose of 450 mg as a single agent. If binimetinib is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued.

If encorafenib is temporarily interrupted (see section 4.2 of encorafenib SmPC), binimetinib should be interrupted. If encorafenib is permanently discontinued, then binimetinib should be discontinued. For information on the posology and recommended dose modifications of encorafenib, see section 4.2 of encorafenib SmPC.

Table 1: Recommended dose modifications for binimetinib (used in combination with encorafenib) for selected adverse reaction

Severity of adverse reaction[a]	**Binimetinib**
Cutaneous reactions	
• Grade2	Binimetinib should be maintained. If rash worsens or does not improve within 2 weeks with treatment, binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and then resumed at the same dose if first occurrence or resumed at a reduced dose if recurrent Grade2.
• Grade 3	Binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and resumed at the same dose if first occurrence or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 3.
• Grade 4	Binimetinib should be permanently discontinued.
Ocular events	
• Symptomatic retinal pigment epithelial detachments (RPED) (Grade 2 or 3)	Binimetinib should be withheld for up to 2 weeks and ophthalmic monitoring should be repeated including visual acuity assessment. • If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at same dose. • If improved to Grade 2, binimetinib should be resumed at a lower dose. • If not improved to Grade 2, binimetinib should be permanently discontinued.
• Symptomatic RPED (Grade 4) associated with reduced visual acuity (Grade 4)	Binimetinib should be permanently discontinued.
• Retinal vein occlusion (RVO)	Binimetinib should be permanently discontinued.

Severity of adverse reaction[a]	Binimetinib
Cardiac events	
• Grade 2 Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease or asymptomatic, absolute decrease in LVEF of greater than 10 % from baseline that is below lower limit of normal (LLN)	LVEF should be evaluated every 2 weeks. • If asymptomatic: Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. Binimetinib should be resumed at a reduced dose if all of the following are present within 4 weeks: o LVEF is at or above the LLN o Absolute decrease from baseline is 10 % or less. • If the LVEF does not recover within 4 weeks, binimetinib should be permanently discontinued.
• Grade 3 or 4 LVEF decrease or symptomatic left ventricular dysfunction (LVD)	Binimetinib should be permanently discontinued. LVEF should be evaluated every 2 weeks until recovery.
Rhabdomyolysis/Creatine phosphokinase (CK) elevation	
• Grade 3 (CK > 5 – 10x upper limit of normal (ULN)) asymptomatic	Binimetinib dose should be maintained and it should be ensured that patient is adequately hydrated.
• Grade 4 (CK > 10x ULN) asymptomatic	Binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1. It should be ensured that patient has adequate hydration.
• Grade 3 or grade 4 (CK > 5x ULN) with muscle symptoms or renal impairment	Binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1. • If resolved within 4 weeks, binimetinib should be resumed at a reduced dose, or • Binimetinib should be permanently discontinued.
Venous thromboembolism (VTE)	
• Uncomplicated deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) ≤ Grade 3	Binimetinib should be withheld. • If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at a reduced dose, or • If not improved, binimetinib should be permanently discontinued.
• Grade 4 PE	Binimetinib should be permanently discontinued.

Severity of adverse reaction[a]	Binimetinib
Liver laboratory abnormalities	
• Grade 2 aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 3x – ≤ 5x upper limit of normal (ULN)	Binimetinib dose should be maintained. If no improvement within 2 weeks, binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, and then resumed at the same dose.
• First occurrence of Grade 3 (AST or ALT > 5x ULN and blood bilirubin > 2x ULN)	Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. • If improved to Grade 0 or 1 or baseline level, binimetinib should be resumed at reduced dose, or • If not improved, binimetinib should be permanently discontinued.
• First occurrence of Grade 4 (AST or ALT > 20 ULN)	Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. • If improved to Grade 0 or 1 or baseline levels, binimetinib should be resumed at a reduced dose level, or • If not improved, binimetinib should be permanently discontinued. Or, binimetinib should be permanently discontinued.
• Recurrent Grade 3 (AST or ALT > 5x ULN and blood bilirubin > 2x ULN)	It should be considered to permanently discontinue binimetinib.
• Recurrent Grade 4 (AST or ALT > 20 ULN)	Binimetinib should be permanently discontinued.
Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis	
• Grade 2	Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. • If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at reduced dose, or • If not resolved within 4 weeks, binimetinib should be permanently discontinued.
• Grade 3 or Grade 4	Binimetinib should be permanently discontinued.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03

Table 2: Recommended dose modifications for binimetinib (used in combination with encorafenib) for other adverse reactions

Severity of adverse reaction	Binimetinib
• Recurrent or intolerable Grade 2 adverse reactions • First occurrence of Grade 3 adverse reactions	Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. • If improved to Grade 0 or 1 or baseline level, binimetinib should be resumed at reduced dose, or • If not improved, binimetinib should be permanently discontinued.
• First occurrence of Grade 4 adverse reactions	Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. • If improved to Grade 0 or 1 or baseline levels, binimetinib should be resumed at a reduced dose level, or • If not improved, binimetinib should be permanently discontinued. Or, binimetinib should be permanently discontinued binimetinib.
• Recurrent Grade 3 adverse reactions	It should be considered to permanently discontinue binimetinib.
• Recurrent Grade 4 adverse reactions	Binimetinib should be permanently discontinued.

Duration of treatment
Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity.

Missed doses
If a dose of binimetinib is missed, it should not be taken if it is less than 6 hours until the next dose is due.

Vomiting
In case of vomiting after administration of binimetinib, the patient should not re-take the dose and should take the next scheduled dose.

Special populations

Elderly patients
No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A).

As encorafenib is not recommended in patients with moderate (Child Pugh B) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C), administration of binimetinib is not recommended in these patients. (see section 4.2 of encorafenib SmPC).

Renal impairment
No dose adjustment is recommended for patients with renal impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of binimetinib in children and adolescents have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Mektovi is for oral use.
The tablets are to be swallowed whole with water. They may be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Binimetinib is to be given in combination with encorafenib. For additional information on warnings and precautions associated with encorafenib treatment, see section 4.4 of encorafenib SmPC.

BRAF mutation testing

Before taking binimetinib in combination with encorafenib, patients must have BRAF V600 mutation confirmed by validated test. The efficacy and safety of binimetinib in combination with encorafenib have been established only in patients with tumours expressing BRAF V600E and V600K mutations. Binimetinib in combination with encorafenib should not be used in patients with wild type BRAF malignant melanoma.

Binimetinib in combination with encorafenib in patients who have progressed on a BRAF inhibitor

There are limited data for use of the combination of binimetinib with encorafenib in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor given for the treatment of unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation. These data show that the efficacy of the combination would be lower in these patients.

Binimetinib in combination with encorafenib in patients with brain metastases

There are limited efficacy data with the combination of binimetinib and encorafenib in patients with a BRAF V600 mutant melanoma which have metastasised to the brain (see section 5.1).

Left ventricular dysfunction (LVD)

LVD defined as symptomatic or asymptomatic decreases in ejection fraction can occur when binimetinib is administered.
It is recommended that LVEF is assessed by echocardiogram or multi-gated acquisition (MUGA) scan before initiation of binimetinib, 1 month after initiation, and then at approximately 3-month intervals or more frequently as clinically indicated, while on treatment. The occurrence of LVEF decrease can be managed with treatment interruption, dose reduction or with treatment discontinuation (see section 4.2).

The safety of binimetinib in combination with encorafenib has not been established in patients with a baseline LVEF that is either below 50 % or below the institutional LLN. Therefore, in these patients, binimetinib should be used with caution and for any symptomatic left ventricular dysfunction, Grade 3-4 LVEF, or absolute decrease of LVEF from baseline of $\geq$ 10 %, binimetinib should be discontinued and LVEF should be evaluated every 2 weeks until recovery.

Haemorrhage

Haemorrhages, including major haemorrhagic events, can occur when binimetinib is administered (see section 4.8). The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of anticoagulant and antiplatelet therapy. The occurrence of Grade $\geq$ 3 haemorrhagic events should be managed with dose

interruption, reduction or treatment discontinuation (see Table 2 in section 4.2) and as clinically indicated.

Ocular toxicities

Ocular toxicities including RPED and RVO can occur when binimetinib is administered. Uveitis including iridocyclitis and iritis have been reported in patients treated with binimetinib in combination with encorafenib (see section 4.8).

Binimetinib is not recommended in patients with a history of RVO. The safety of binimetinib has not been established in patients with predisposing factors for RVO including uncontrolled glaucoma, ocular hypertension, uncontrolled diabetes mellitus or a history of hyperviscosity or hypercoagulability syndromes. Therefore, binimetinib should be used with caution in these patients.

Patients should be assessed at each visit for symptoms of new or worsening visual disturbances. If symptoms of new or worsening visual disturbances including diminished central vision, blurred vision or loss of vision are identified, a prompt ophthalmologic examination is recommended.
The occurrence of symptomatic RPED can be managed with treatment interruption, dose reduction or with treatment discontinuation (see Table 1 in section 4.2).
Binimetinib should be permanently discontinued with the occurrence of RVO (see Table 1 in section 4.2).

If during treatment patient develops uveitis, see section 4.2 of encorafenib SmPC for guidance.

CK elevation and rhabdomyolysis

Asymptomatic CK elevations are seen in patients treated with binimetinib (see section 4.8), and, rhabdomyolysis was uncommonly reported. Special attention should be paid to patients with neuromuscular conditions associated with CK elevation and rhabdomyolysis.

CK and creatinine levels should be monitored monthly during the first 6 months of treatment and as clinically indicated. The patient should be advised to maintain an adequate fluid intake during treatment. Depending on the severity of symptoms, degree of CK elevation or creatinine elevation, dose reduction, dose interruption or permanent discontinuation of binimetinib may be required (see Table 1 in section 4.2).

Hypertension

Hypertension, or worsening of pre-existing hypertension, can occur with the use of binimetinib. Blood pressure should be measured at baseline and monitored during treatment, with control of hypertension by standard therapy as appropriate. In case of severe hypertension, temporary interruption of binimetinib is recommended until hypertension is controlled (see Table 2 in section 4.2).

Venous thromboembolism (VTE)

VTE can occur when binimetinib is administered (see section 4.8). Binimetinib should be used with caution in patients who are at risk for, or who have a history of VTE.
If during treatment patient develops VTE or pulmonary embolism, it should be managed with dose interruption, reduction or treatment discontinuation (see Table 1 in section 4.2).

Pneumonitis/Interstitial lung disease

Pneumonitis/ILD can occur with binimetinib. Treatment with binimetinib should be withheld in patients with suspected pneumonitis or ILD, including patients presenting new or progressive pulmonary symptoms or findings such as cough, dyspnoea, hypoxia, reticular opacities or pulmonary

infiltrates (see Table 1 in section 4.2). Binimetinib should be permanently discontinued in patients diagnosed with treatment related pneumonitis or ILD.

New primary malignancies

New primary malignancies, cutaneous and non-cutaneous, have been observed in patients treated with BRAF inhibitors and can occur when binimetinib is administered in combination with encorafenib (see section 4.8).

Cutaneous malignancies
Cutaneous malignancies such as cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC) including kerathoacanthoma has been observed in patients treated with binimetinib when used in combination with encorafenib.
Dermatologic evaluations should be performed prior to initiation of therapy with binimetinib in combination with encorafenib, every 2 months while on therapy and for up to 6 months following discontinuation of the combination. Suspicious skin lesions should be managed with dermatological excision and dermatopathologic evaluation. Patients should be instructed to immediately inform their physicians if new skin lesions develop. Binimetinib and encorafenib should be continued without any dose modifications.

Non-cutaneous malignancies
Based on its mechanism of action, encorafenib may promote malignancies associated with activation of RAS through mutation or other mechanisms. Patients receiving binimetinib in combination with encorafenib should undergo a head and neck examination, chest/abdomen computerised tomography (CT) scan, anal and pelvic examinations (for women) and complete blood cell counts prior to initiation, during and at the end of treatment as clinically appropriate.
Permanent discontinuation of binimetinib and encorafenib should be considered in patients who develops RAS mutation-positive non-cutaneous malignancies. Benefits and risks should be carefully considered before administering binimetinib in combination with encorafenib to patients with a prior or concurrent cancer associated with RAS mutation.

Liver laboratory abnormalities

Liver laboratory abnormalities including AST and ALT elevations can occur with binimetinib (see section 4.8). Liver laboratory values should be monitored before initiation of binimetinib and encorafenib and at least monthly during the 6 first months of treatment, and then as clinically indicated. Liver laboratory abnormalities should be managed with dose interruption, reduction or treatment discontinuation (see Table 1 in section 4.2).

Hepatic impairment

Liver metabolism mainly via glucuronidation is the primary route of elimination of binimetinib (see section 5.2). As encorafenib is not recommended in patients with moderate (Child Pugh B) and severe hepatic impairment (Child Pugh C), administration of binimetinib is not recommended in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

Lactose intolerance

Mektovi contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on binimetinib

Binimetinib is primarily metabolised through UGT1A1 mediated glucuronidation. The extent of drug interactions mediated by UGT1A1 is unlikely to be clinically relevant (see section 5.2); however, as

this has not been evaluated in a formal clinical study, UGT1A1 inducers (such as rifampicin and phenobarbital) and inhibitors (such as indinavir, atazanavir, sorafenib) should be co-administered with caution.

While encorafenib is a relatively potent reversible inhibitor of UGT1A1, no differences in binimetinib exposure have been observed clinically when binimetinib is co-administered with encorafenib (see section 5.2).

Inducers of CYP1A2 enzymes (such as carbamazepine and rifampicin) and inducers of Pgp transport (such as Saint John's wort or phenytoin) may decrease binimetinib exposure, which could result in a decrease of efficacy.

Effects of binimetinib on other medicinal products

Binimetinib is a potential inducer of CYP1A2, and caution should be taken when it is used with sensitive substrates (such as duloxetine or theophylline).

Binimetinib is a weak inhibitor of OAT3, and caution should be taken when it is used with sensitive substrates (such as pravastatin or ciprofloxacin).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment with binimetinib and for at least 1 month following the last dose.

Pregnancy

There are no data from the use of binimetinb in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Binimetinib is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. If binimetinib is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking binimetinib, the patient should be informed of the potential hazard to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether binimetinib or its metabolite are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Mektovi therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the mother.

Fertility

There are no data on the effect on fertility in humans for binimetinib.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Binimetinib has minor influence on the ability to drive or use machines. Visual disturbances have been reported in patients treated with binimetinib during clinical studies. Patients should be advised not to drive or use machines if they experience visual disturbances or any other adverse reaction that may affect their ability to drive and use machines (see sections 4.4 and 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The safety of binimetinib (45 mg orally twice daily) in combination with encorafenib (450 mg orally once daily) (hereafter referred to as Combo 450) was evaluated in 274 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma, based on two Phase II studies (CMEK162X2110 and CLGX818X2109) and one Phase III study (CMEK162B2301, Part 1) (hereafter referred to as the pooled Combo 450 population). At the recommended dose (n = 274) in patients with unresectable or metastatic melanoma, the most common adverse reactions (≥ 25 %) occurring in patients treated with binimetinib administered with encorafenib were fatigue, nausea, diarrhoea, vomiting, retinal detachment, abdominal pain, arthralgia, blood CK increased and myalgia.

The safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 257 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the Combo 300 population), based on the Phase III study (CMEK162B2301, Part 2). The most common adverse reactions (≥25%) occurring in patients treated with encorafenib 300 mg administered with binimetinib were fatigue, nausea and diarrhoea.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and the following frequency convention: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).
Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3: Adverse reactions occurring in patients receiving binimetinib in combination with encorafenib at the recommended dose (n = 274)

System Organ Class	Adverse reaction	Frequency (All grades)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	Cutaneous squamous cell carcinoma[a]	Common
	Basal cell carcinoma*	Common
	Skin papilloma*	Common
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	Very common
Immune system disorders	Hypersensitivity[b]	Common
Nervous system disorders	Neuropathy peripheral*	Very common
	Dizziness*	Very common
	Headache*	Very common
	Dysgeusia	Common
	Facial paresis[c]	Uncommon
Eye disorders	Visual impairment*	Very common
	RPED*	Very common
	Uveitis*	Common
Cardiac disorders	Left ventricular dysfunction[d]	Common
Vascular disorders	Haemorrhage[e]	Very common
	Hypertension*	Very common
	Venous thromboembolism[f]	Common

Gastrointestinal disorders	Abdominal pain*	Very common
	Diarrhoea*	Very common
	Vomiting*	Very common
	Nausea	Very common
	Constipation	Very common
	Colitis[g]	Common
	Pancreatitis*	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperkeratosis *	Very common
	Rash *	Very common
	Dry skin*	Very common
	Pruritus*	Very common
	Alopecia*	Very common
	Photosensitivity*	Common
	Dermatitis acneiform*	Common
	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES)	Common
	Erythema*	Common
	Panniculitis*	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia*	Very common
	Muscular disorders/Myalgia[h]	Very common
	Back pain	Very common
	Pain in extremity	Very common
	Rhabdomyolysis	Uncommon
Renal and urinary disorders	Renal failure*	Common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia*	Very common
	Peripheral oedema[i]	Very common
	Fatigue*	Very common
Investigations	Blood creatine phosphokinase increased	Very Common
	Transaminase increased*	Very Common
	Gamma-glutamyl transferase increased*	Very Common
	Blood creatinine increased*	Common
	Blood alkaline phosphatase increased	Common
	Amylase increased	Common
	Lipase increased	Common

*composite terms which included more than one preferred term

[a] includes keratoacanthoma, squamous cell carcinoma, lip squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma of skin

[b] includes angioedema, drug hypersensitivity, hypersensitivity, hypersensitivity vasculitis and urticaria

[c] includes facial nerve disorder, facial paralysis, facial paresis

[d] includes left ventricular dysfunction, ejection fraction decreased, cardiac failure and ejection fraction abnormal

[e] includes haemorrhage at various sites including cerebral haemorrhage

[f] includes pulmonary embolism, deep vein thrombosis, embolism, thrombophlebitis, thrombophlebitis superficial and thrombosis

[g] includes colitis, colitis ulcerative, enterocolitis and proctitis

[h] includes myalgia, muscular weakness, muscle spasm, muscle injury, myopathy, myositis

[i] includes fluid retention, peripheral oedema, localised oedema

When encorafenib was used at a dose of 300 mg once daily in combination with binimetinib 45 mg twice daily (Combo 300) in study CMEK162B2301-Part 2, the frequency category was lower compared to the pooled Combo 450 population for the following adverse reactions: anemia, peripheral

neuropathy, haemorrhage, hypertension, pruritus (common) and colitis, increased amylase and increased lipase (uncommon).

Description of selected adverse reactions

Cutaneous malignancies
CuSCC was reported when binimetinib was used in combination with encorafenib (see section 4.8 of encorafenib SmPC).

Ocular events
In the pooled Combo 450 population, RPED was reported in 29.6 % (81/274) of patients. RPED was Grade 1 (asymptomatic) in 21.2 % (58/274) of patients, Grade 2 in 6.6 % (18/274) of patients and Grade 3 in 1.8 % (5/274) of patients. Most events were reported as retinopathy, retinal detachment, subretinal fluid, macular oedema, and chorioretinopathy and led to dose interruptions or dose modifications in 4.7 % (13/274) of patients. The median time to onset of the first event of RPED (all grades) was 1.5 month (range 0.03 to 17.5 months).
Visual impairment, including vision blurred and reduced visual acuity, occurred in 21.5 % (59/274) of patients. Visual impairment was generally reversible.
Uveitis was also reported when binimetinib was used in combination with encorafenib (see section 4.8 of encorafenib SmPC).

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, RPED was observed in 12.5% (32/257) of patients with 0.4% (1/257) Grade 4 event.

Left ventricular dysfunction
In the pooled Combo 450 population, LVD was reported in 8.4 % (23/274) of patients. Grade 3 events occurred in 1.1 % (3/274) of patients. LVD led to treatment discontinuation in 0.4% (1/274) of patients and led to dose interruptions or dose reductions in 6.6 % (18/274) of patients.
The median time to first occurrence of LVD (any grade) was 4.4 months (range 0.03 to 21.3 months) in patients who developed an LVEF below 50 %. The mean LVEF value dropped by 5.9 % in the pooled Combo 450 population, from a mean of 63.9 % at baseline to 58.1 %. LVD was generally reversible following dose reduction or dose interruption.

Haemorrhage
Haemorrhagic events were observed in 17.9 % (49/274) of patients in the pooled Combo 450 population. Most of these cases were Grade 1 or 2 (14.6 %) and 3.3 % were Grade 3 or 4 events. Few patients requiring dose interruptions or dose reductions (0.7 % or 2/274). Haemorrhagic events led to discontinuation of treatment in 1.1 % (3/274) of patients. The most frequent haemorrhagic events were haematuria in 3.3 % (9/274) of patients, rectal haemorrhage in 2.9 % (8/274) and haematochezia in 2.9 % (8/274) of patients. Fatal gastric ulcer haemorrhage with multiple organ failure as a concurrent cause of death, occurred in one patient. Cerebral haemorrhage occurred in 1.5 % (4/274) of patients with fatal outcome in 3 patients. All events occurred in the setting of new or progressive brain metastases.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, haemorrhagic events were observed in 6.6% (17/257) of patients and were Grade 3-4 in 1.6% (4/257) of patients.

Hypertension
New onset elevated blood pressure or worsening of pre-existing hypertension were reported in 11.7 % (32/274) of patients treated with the Combo 450. Hypertension events were reported as Grade 3 in 5.5 % (15/274) of patients, including hypertensive crisis (0.4 % (1/274)). Hypertension led to dose interruption or adjustment in 2.9 % of patients. Hypertensive adverse reactions required additional therapy in 8.0 % (22/274) of patients.

Venous thromboembolism
In patients treated with Combo 450, VTE occurred in 4.7 % (13/274) of patients, including 2.2 % (6/274) of patients who developed pulmonary embolism. In the pooled Combo 450 population, VTE was reported as Grade 1 or 2 in 3.6 % (10/274) of patients and Grade 3 or 4 in 1.1 % (3/274) of patients. VTE led to dose interruptions or dose modifications in 1.1 % (3/274) patients and to additional therapy in 4.7 % (13/274) of patients.

Pancreatitis
Pancreatitis was reported when binimetinib was used in combination with encorafenib (see section 4.8 of encorafenib SmPC).

Dermatologic reactions
Dermatologic reactions may occur when binimetinib is used in combination with encorafenib.

Rash
In the pooled Combo 450 population, rash occurred in 19.7 % (54/274) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 0.7 % (2/274) of patients. Rash led to treatment discontinuation in 0.4 % (1/274) of patients and to dose interruption or dose modification in 1.1 % (3/274) of patients.

Dermatitis acneiform
In patients treated with Combo 450, dermatitis acneiform occurred in 4.4 % (12/274) of patients, was Grade 1 and 2 and no event led to treatment discontinuation. Dose modification was reported in 0.7 % (2/274) of patients.

Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
PPES can occur when binimetinib is used in combination with encorafenib (see section 4.8 of encorafenib SmPC).

Photosensitivity
In the pooled Combo 450 population, photosensitivity was observed in 4.0 % (11/274) of patients. Most events were Grade 1-2, with Grade 3 reported in 0.4 % (1/274) of patients and no event led to discontinuation. Dose interruption or dose modification was reported in 0.4 % (1/274) of patients.

Facial paresis
Facial paresis was reported when binimetinib was used in combination with encorafenib (see section 4.8 of encorafenib SmPC).

CK elevation/rhabdomyolysis
In the pooled Combo 450 population, mostly mild asymptomatic blood CK elevation was reported in 27.0 % (74/274) of patients. The incidence of Grade 3 or 4 adverse reactions was 5.8 % (16/274). The median time to onset of the first event was 2.7 months (range: 0.5 to 17.5 months).

Rhabdomyolysis was reported in 0.4 % (1/274) of patients treated with encorafenib in combination with binimetinib. In this patient, rhabdomyolysis was observed with concomitant symptomatic Grade 4 CK elevation.

Renal dysfunction
Blood creatinine elevation and renal failure occurred when binimetinib was used in combination with encorafenib (see section 4.8 of encorafenib SmPC).

Liver laboratory abnormalities
The incidences of liver laboratory abnormalities reported in the pooled Combo 450 population are listed below:

- Increased transaminases: 15.7% (43/274) overall – Grade 3-4: 5.5% (15/274)
- Increased GGT: 14.6% (40/274) overall – Grade 3-4: 8.4% (23/274)

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, the incidences of liver laboratory abnormalities are listed below:

- Increased transaminases: 13.2% (34/257) overall – Grade 3-4: 5.4% (14/257)
- Increased GGT: 14.0% (36/257) overall – Grade 3-4: 4.7% (12/257)

Gastrointestinal disorders

In the pooled Combo 450 population, diarrhoea was observed in 38 % (104/274) of patients and was Grade 3 or 4 in 3.3 % (9/274) of patients. Diarrhoea led to dose discontinuation in 0.4 % of patients and to dose interruption or dose modification in 4.4 % of patients. Constipation occurred in 24.1 % (66/274) of patients and was Grade 1 or 2. Abdominal pain was reported in 27.4 % (75/274) of patients and was Grade 3 in 2.6 % (7/274) patients. Nausea occurred in 41.6 % (114/274) with Grade 3 or 4 observed in 2.6 % (7/274) of patients. Vomiting occurred in 28.1 % (77/274) of patients with Grade 3 or 4 reported in 2.2 % (6/274) of patients.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, nausea was observed in 27.2% (70/257) of patients and was Grade 3 in 1.6% (4/257) of patients. Vomiting occurred in 15.2% (39/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. Diarrhoea occurred in 28.4% (73/257) of patients with Grade 3 reported in 1.6% (4/257) of patients.

Gastrointestinal disorders were typically managed with standard therapy.

Anaemia

In the pooled Combo 450 population, anaemia was reported in 19.7 % (54/274) of patients; 4.7 % (13/274) of patients had Grade 3 or 4. No patients discontinued treatment due to anaemia, 1.5 % (4/274) required dose interruption or dose modification.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, anaemia was observed in 9.7% (25/257) of patients with Grade 3-4 reported in 2.7% (7/257) patients.

Headache

In the pooled Combo 450 population, headache occurred in 21.5% (59/274) of patients including Grade 3 in 1.5% (4/274) of patients.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, headache was reported in 12.1% (31/257) of patients and was Grade 3 in 0.4% (1/257) of patients.

Fatigue

In the pooled Combo 450 population, fatigue occurred in 43.8% (120/274) of patients including Grade 3 in 2.9% (8/274) of patients.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, fatigue was observed in 33.5% (86/257) of patients with 1.6% (4/257) Grade 3-4 events.

Special populations

Elderly

In patients treated with Combo 450 (n = 274), 194 patients (70.8 %) were < 65 years old, 65 patients (23.7 %) were 65 -74 years old and 15 patients (5.5 %) were aged > 75. No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly patients (≥ 65) and younger patients. The proportion of patients experiencing adverse events and serious adverse events were similar in patients aged <65 years and those aged ≥ 65 years. The most common adverse events reported with a higher incidence in patients aged ≥ 65 years compared to patients aged < 65 years included diarrhoea, pruritus, GGT and blood phosphatase alkaline elevation. In the small group of patients aged ≥ 75 years (n=15), patients were more likely to experience serious adverse events and adverse events leading to discontinuation of treatment.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The highest dose of binimetinib evaluated as single agent in clinical studies was 80 mg administered orally twice daily and was associated with ocular (chorioretinopathy) and skin toxicities (dermatitis acneiform).

There is no specific treatment of overdose. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.
Since binimetinib is highly bound to plasma proteins, haemodialysis is likely to be ineffective in the treatment of overdose with binimetinib.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agent, protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE41

Mechanism of action

Binimetinib is an ATP-uncompetitive, reversible inhibitor of the kinase activity of mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2. In cell free system, binimetinib inhibits MEK1 and MEK2 with the half maximal inhibitory concentration (IC_{50})'s in the 12-46 nM. MEK proteins are upstream regulators of the extracellular signal-related kinase (ERK) pathway, which promotes cellular proliferation. In melanoma and other cancers, this pathway is often activated by mutated forms of BRAF which activates MEK. Binimetinib inhibits activation of MEK by BRAF and inhibits MEK kinase activity. Binimetinib inhibits growth of BRAF V600 mutant melanoma cell lines and demonstrates anti-tumour effects in BRAF V600 mutant melanoma animal models.

Combination with encorafenib

Binimetinib and encorafenib (a BRAF inhibitor, see section 5.1 of encorafenib SmPC) both inhibit the MAPK pathway resulting in higher anti-tumour activity.
Additionally, the combination of encorafenib and binimetinib prevented the emergence of treatment resistance in BRAF V600E mutant human melanoma xenografts *in vivo*.

Clinical efficacy and safety

BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma
The safety and efficacy of binimetinib in combination with encorafenib were evaluated in a 2-part Phase III, randomised (1:1:1) active-controlled, open-label, multicenter study in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 E or K mutant melanoma (Study CMEK162B2301), as detected using a BRAF assay. Patients had histologically confirmed cutaneous or unknown primary melanoma but those with uveal or mucosal melanoma were excluded. Patients were permitted to receive prior adjuvant therapy and one prior line of immunotherapy for unresectable locally advanced or metastatic disease. Prior treatment with BRAF/MEK inhibitors was not allowed.

Study CMEK162B2301, Part 1
In part 1, patients in the study were randomised to receive binimetinib 45 mg orally twice daily plus encorafenib 450 mg orally daily (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg orally daily (hereafter referred to as Enco 300, n = 194), or vemurafenib 960 mg orally twice daily (hereafter referred to as Vem, n = 191). Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Randomisation was stratified by American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stage (IIIB, IIIC, IVM1a or IVM1b, vs IVM1c) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 vs 1) and prior immunotherapy for unresectable or metastatic disease (yes vs no).

The primary efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) of Combo 450 compared with vemurafenib as assessed by a blinded independent review committee (BIRC). PFS as assessed by investigators (investigator assessment) was a supportive analysis. An additional secondary endpoint included PFS of Combo 450 compared with Enco 300. Other secondary efficacy comparisons between Combo 450 and either vemurafenib or Enco 300 included overall survival (OS), objective response rate (ORR), duration of response (DoR) and disease control rate (DCR) as assessed by BIRC and by investigator assessment.

The median age of patients was 56 years (range 20-89), 58 % were male, 90 % were Caucasian, and 72 % of patients had baseline ECOG performance status of 0. Most patients had metastatic disease (95 %) and were Stage IVM1c (64 %); 27 % of patients had elevated baseline serum lactate dehydrogenase (LDH), and 45% of patients had at least 3 organs with tumour involvement at baseline and 3.5 % had brain metastases. 27 patients (5 %) had received prior checkpoint inhibitors (anti-PD1/PDL1 or ipilimumab) (8 patients in Combo 450 arm (4 %); 7 patients in vemurafenib arm (4 %); 12 patients in Enco 300 arm (6 %) including 22 patients in the metastatic setting (6 patients in Combo 450 arm; 5 patients in vemurafenib arm; 11 patients in Enco 300 arm) and 5 patients in the adjuvant setting (2 patients in Combo 450 arm; 2 patients in vemurafenib arm; 1 patient in Enco 300 arm.

The median duration of exposure was 11.7 months in patients treated with Combo 450, 7.1 months in patients treated with encorafenib 300 mg and 6.2 months in patients treated with vemurafenib. The median relative dose intensity (RDI) for Combo 450 was 99.6 % for binimetinib and 100 % for encorafenib the median RDI was 86.2 % for Enco 300 and 94.5 % for vemurafenib.

Part 1 of study CMEK162B2301 demonstrated a statistically significant improvement in PFS in the patients treated with Combo 450 compared with patients treated with vemurafenib. Table 4 and Figure 1 summarise the PFS and other efficacy results based on central review of the data by a blinded independent radiology committee.

The efficacy results based on investigator assessment were consistent with the independent central assessment. Unstratified subgroup analyses demonstrated point estimates in favour of Combo 450, including LDH at baseline, ECOG performance status and AJCC stage.

Table 4: Study CMEK162B2301, Part 1: Progression-free survival and confirmed overall response results (independent central review)

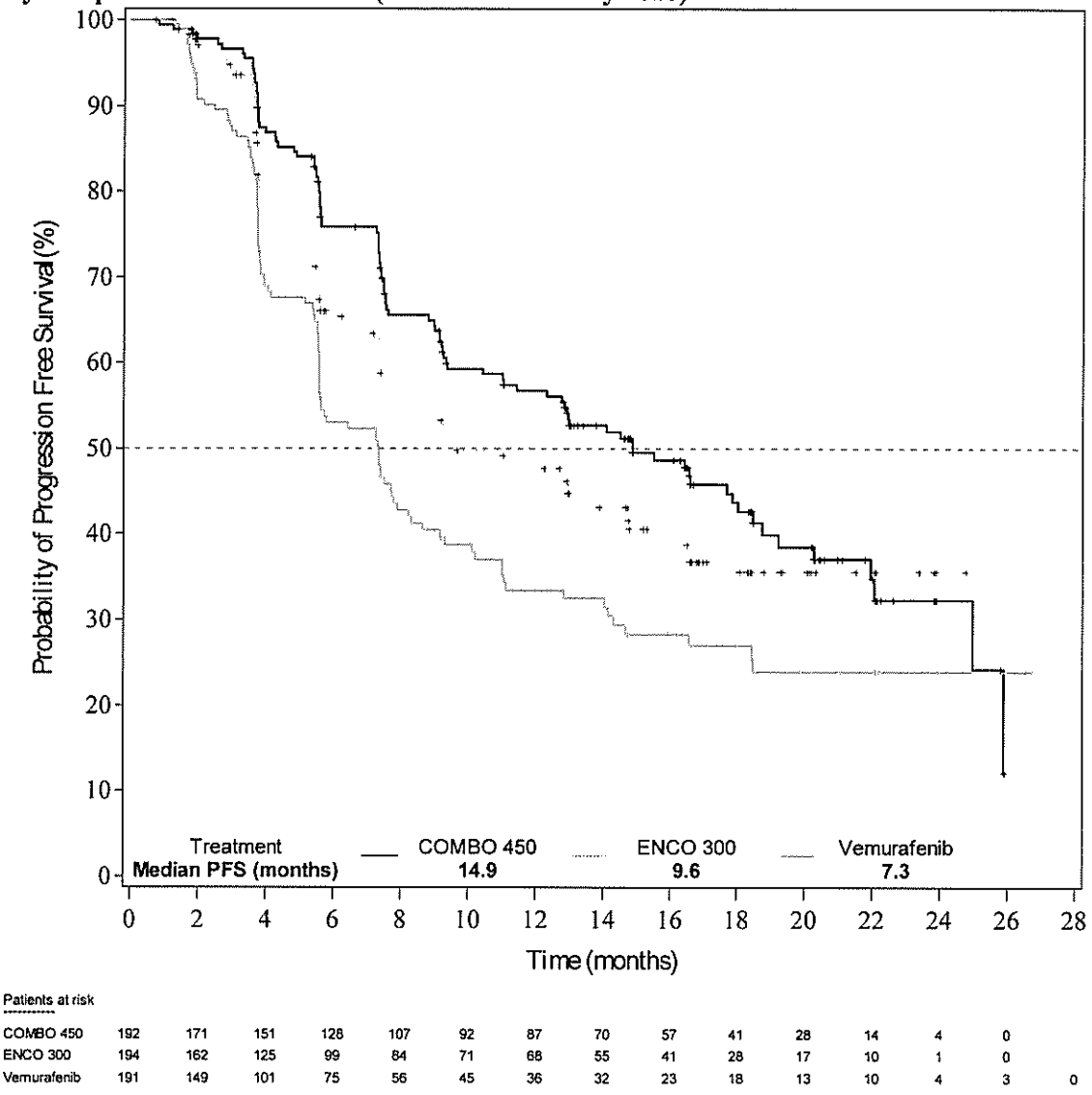
	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	**Encorafenib n = 194 (Enco 300)**	**Vemurafenib n = 191 (Vem)**
Cut-off date: 19 May 2016			
PFS (primary analysis)			
Number of events (progressive disease(PD)) (%)	98 (51.0)	96 (49.5)	106 (55.5)
Median, months (95 % CI)	14.9 (11.0, 18.5)	9.6 (7.5,14.8)	7.3 (5.6, 8.2)
HR[a] (95 % CI) (vs Vem) p value (stratified log-rank)[b]	0.54 (0.41, 0.71) < 0.001		
HR[a] (95 % CI) (vs. Vem) Nominal p-value		0.68 (0.52, 0.90) 0.007	
HR[a] (95 % CI) (vs Enco 300) p value (stratified log-rank)[b]	0.75 (0.56, 1.00) 0.051		
Confirmed overall responses			
Overall response rate, n (%) (95 % CI)	121 (63.0) (55.8, 69.9)	98 (50.5) (43.3, 57.8)	77 (40.3) (33.3, 47.6)
CR, n (%)	15 (7.8)	10 (5.2)	11 (5.8)
PR, n (%)	106 (55.2)	88(45.4)	66 (34.6)
SD, n (%)	46 (24.0)	53(27.3)	73 (38.2)
DCR, n (%) (95 % CI)	177 (92.2) (87.4, 95.6)	163 (84.0) (78.1, 88.9)	156 (81.7) (75.4, 86.9)
Duration of response			
Median, months (95 % CI)	16.6 (12.2, 20.4)	14.9 (11.1, NE)	12.3 (6.9, 16.9)
Updated analysis, cut-off date: 07 November 2017			
PFS			
Number of events (progressive disease) (%)	113 (58.9)	112 (57.7)	118 (61.8)
Median, months (95% CI)	14.9 (11.0, 20.2)	9.6 (7.4,14.8)	7.3 (5.6, 7.9)
HR[a] (95% CI) (vs Vem) Nominal p-value	0.51 (0.39, 0.67) <0.001		
HR[a] (95% CI) (vs Vem) Nominal p-value		0.68 (0.52, 0.88) 0.0038	
HR[a] (95% CI) (vs Enco 300) Nominal p-value	0.77 (0.59,1.00) 0.0498		

CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD applies only to patients without a target lesion who did not achieve CR or have PD); HR = hazard ratio; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease. Vem = vemurafenib.

[a] Hazard ratio based on a stratified Cox proportional hazard model

[b] Log-rank p-value (2-sided)

Figure 1: Study CMEK162B2301, Part 1: Kaplan-Meier plot of progression-free survival by independent central review (cut-off date 19 May 2016)

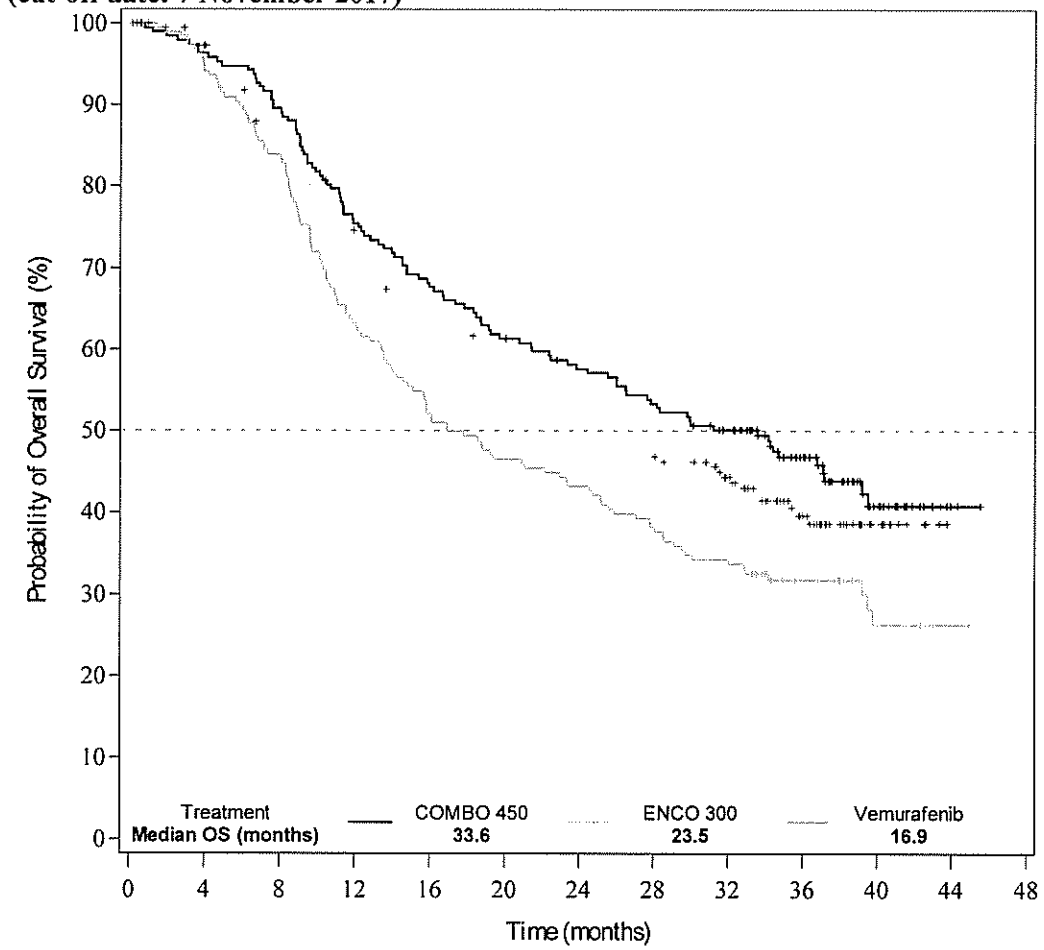


An interim OS analysis of study CMEK162B2301 Part 1, (cut-off date 07 November 2017) demonstrated a statistically significant improvement in OS for Combo 450 compared with vemurafenib (see Table 5 and Figure 2).
A similar proportion of patients in each treatment arm received subsequent treatment with checkpoint inhibitors, mainly pembrolizumab, nivolumab and ipilimumab (34.4 % Combo 450 arm, 36.1 % encorafenib arm, 39.8 % vemurafenib arm).

Table 5: Study CMEK162B2301, Part 1: Overall survival interim results (cut-off date: 7 November 2017)

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	**Encorafenib n = 194 (Enco 300)**	**Vemurafenib n = 191 (Vem)**
OS			
Number of Events (%)	105 (54.7)	106 (54.6)	127 (66.5)
Median, months (95 % CI)	33.6 (24.4, 39.2)	23.5 (19.6, 33.6)	16.9 (14.0, 24.5)
Survival at 12 months (95% CI)	75.5% (68.8, 81.0)	74.6% (67.6, 80.3)	63.1% (55.7, 69.6)
Survival at 24 months (95% CI)	57.6% (50.3, 64.3)	49.1% (41.5, 56.2)	43.2% (35.9, 50.2)
HR[a] (95 % CI) (vs Vem) p-value (stratified log-rank)	0.61 (0.47, 0.79) < 0.0001		
HR[a] (95 % CI) (vs. Enco 300) p-value (stratified log-rank)	0.81 (0.61,1.06) 0.061		

Figure 2 Study CMEK162B2301, Part 1: Kaplan-Meier plot of interim overall survival (cut-off date: 7 November 2017)



Patients at risk

COMBO 450	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	
Vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

Quality of Life (QoL) (cut-off date: 19 May 2016)
The Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) and the EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination (EQ-5D-5L) were used to explore patient-reported outcomes (PRO) measures of health-related Quality of Life, functioning, melanoma symptoms, and treatment-related adverse reaction. A definitive 10% deterioration in FACT-M and in EORTC QLQ-C30 was significantly delayed in patients treated with Combo 450 relative to other treatments. The median time to definitive 10 % deterioration in the FACT-M score was not reached in the Combo 450 arm and was 22.1 months (95 % CI: 15.2, NE) in the vemurafenib arm with a HR for the difference of 0.46 (95 % CI: 0.29, 0.72). An analysis of time to definitive 10 % deterioration in EORTC QLQ-C30 score provided with similar results.
Patients receiving Combo 450 reported no change or a slight improvement in the mean change from baseline EQ-5D-5L index score at all visits, whilst patients receiving vemurafenib or encorafenib reported decreases at all visits (with statistical significant differences). An evaluation of change over time in score yielded the same trend for EORTC QLQ-C30 and at all visit for FACT-M.

Study CMEK162B2301, Part 2
Part 2 of study CMEK162B2301 was designed to assess the contribution of binimetinib to the encorafenib and binimetinib combination.
The PFS for encorafenib 300 mg orally daily used in combination with binimetinib 45 mg orally twice daily (Combo 300, n = 258) was compared to the PFS for Enco 300 (n = 280, including 194 patients from Part 1 and 86 patients from Part 2). Enrolment in Part 2 started after all Part 1 patients were randomised.

Preliminary Part 2 data at a cut-off date of 9 November 2016 demonstrated the contribution of binimetinib with an improved median PFS estimate of 12.9 months (95 % CI: 10.1, 14.0) for Combo 300 compared to 9.2 months (95 % CI: 7.4, 11.0) for Enco 300 (Parts 1 and 2) per independent central review (BIRC). Similar results were observed per Investigator assessment.
The confirmed ORR per BIRC was 65.9 % (95 % CI: 59.8, 71.7) for Combo 300, and 50.4 % (95 % CI 44.3, 56.4) for Enco 300 (Parts 1 and 2). Median DOR for confirmed responses per BIRC was 12.7 months [95% CI: 9.3, 15.1] for Combo 300 and 12.9 months [95 % CI: 8.9, 15.5] for Enco 300. The median duration of treatment was longer for Combo 300 vs. Enco 300, 52.1 weeks vs 31.5 weeks.

Cardiac electrophysiology
In the safety analysis of pooled studies of encorafenib 450 mg once daily in combination with 45 mg binimetinib twice daily (Combo 450), the incidence of new QTc prolongation > 500 ms was 0.7 % (2/268) in the encorafenib 450 mg plus binimetinib group, and 2.5 % (5/203) in the encorafenib single agent group. QTc prolongation of > 60 ms compared to pre-treatment values was observed in 4.9 % (13/268) patients in the encorafenib plus binimetinib group, and in 3.4 % (7/204) in the encorafenib single agent group (see section 5.1 of encorafenib SmPC).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with binimetinib in one or more subsets of the paediatric population in melanoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of binimetinib were studied in healthy subjects and patients with solid tumours and advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma. After repeat twice-daily dosing concomitantly with encorafenib, steady-state conditions for binimetinib were reached within 15 days with no major accumulation. The mean (CV %) $C_{max,ss}$ was 654 ng/mL (34.7 %) and mean AUC_{ss} was 2.35 ug.h/mL (28.0 %) in combination with encorafenib as estimated by population PK modelling. Binimetinib pharmacokinetics have been shown to be approximately dose-linear.

Absorption

After oral administration, binimetinib is rapidly absorbed with a median T_{max} of 1.5 hours. Following a single oral dose of 45 mg [^{14}C] binimetinib in healthy subjects, at least 50 % of the binimetinib dose was absorbed. Administration of a single 45 mg dose of binimetinib with a high-fat, high-calorie meal decreased the maximum binimetinib concentration (C_{max}) by 17 %, while the area under the concentration-time curve (AUC) was unchanged. A drug interaction study in healthy subjects indicated that the extent of binimetinib exposure is not altered in the presence of a gastric pH-altering agent (rabeprazole).

Distribution

Binimetinib is 97.2 % bound to human plasma proteins *in vitro*. Binimetinib is more distributed in plasma than blood. In humans, the blood-to-plasma ratio is 0.718. Following a single oral dose of 45 mg [^{14}C] binimetinib in healthy subjects, the apparent volume of distribution (Vz/F) of binimetinib is 374 L.

Biotransformation

Following a single oral dose of 45 mg [^{14}C] binimetinib in healthy subjects, the primary biotransformation pathways of binimetinib observed in humans include glucuronidation, N-dealkylation, amide hydrolysis, and loss of ethane-diol from the side chain. The maximum contribution of direct glucuronidation to the clearance of binimetinib was estimated to have been 61.2 %. Following a single oral dose of 45 mg [^{14}C] binimetinib in healthy subjects, approximately 60 % of the circulating radioactivity AUC in plasma was attributable to binimetinib. *In vitro*, CYP1A2 and CYP2C19 catalyse the formation of the active metabolite, which represents less than 20 % of the binimetinib exposure clinically.

Elimination

Following a single oral dose of 45 mg [^{14}C] binimetinib in healthy subjects, a mean of 62.3 % of the radioactivity was eliminated in the feces while 31.4 % was eliminated in the urine. In urine, 6.5 % of the radioactivity was excreted as binimetinib. The mean (CV %) apparent clearance (CL/F) of binimetinib was 28.2 L/h (17.5 %). The median (range) binimetinib terminal half-life ($T_{1/2}$) was 8.66 h (8.10 to 13.6 h).

Medicinal product interactions

Effect of UGT1A1 inducers or inhibitors on binimetinib
Binimetinib is primarily metabolised through UGT1A1 mediated glucuronidation. In clinical study sub-analysis, however, there was no apparent relationship observed between binimetinib exposure and UGT1A1 mutation status. In addition, simulations to investigate the effect of 400 mg atazanavir (UGT1A1 inhibitor) on the exposure of 45 mg binimetinib predicted similar binimetinib C_{max} in the presence or absence of atazanavir. Therefore, the extent of drug interactions mediated by UGT1A1 is minimal, and unlikely clinically relevant; however, as this has not been evaluated in a formal clinical study, UGT1A1 inducers or inhibitors should be administered with caution.

Effect of CYP enzymes on binimetinib
In vitro, CYP1A2 and CYP2C19 catalyse the formation of the active metabolite, AR00426032 (M3) by oxidative N-desmethylation.

Effect of binimetinib on CYP substrates
Binimetinib is a weak reversible inhibitor of CYP1A2 and CYP2C9.

Effect of transporters on binimetinib
In vitro experiments indicate that binimetinib is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Inhibition of P-gp or BCRP is unlikely to result in a clinically important increase in binimetinib concentrations as binimetinib exhibits moderate to high passive permeability.

Effect of binimetinib on transporters
Binimetinib is a weak inhibitor of OAT3. No clinicallly significant drug-drug interactions caused by binimetinib on other transporters is expected.

Binimetinib is metabolised by UGTs and CYP1A2 and is a substrate for Pgp. Specific inducers of these enzymes have not been studied and may result in a loss of efficacy.

Special populations

Age, body weight
Based on a population pharmacokinetic analysis, age or body weight do not have a clinically important effect on the systemic exposure of binimetinib.

Gender
Based on a population pharmacokinetic (PK) analysis, the PK of binimetinib were similar in males as compared with females.

Race
There are insufficient data to evaluate potential differences in the exposure of binimetinib by race or ethnicity.

Hepatic impairment
As binimetinib is primarily metabolised and eliminated via the liver, patients with moderate to severe hepatic impairment may have increased exposure. Results from a dedicated clinical study with binimetinib only indicate similar exposures in patients with mild impairment (Child-Pugh Class A) and subjects with normal liver function. A two-fold increase in total binimetinib exposure (AUC) was observed in patients with moderate (Child-Pugh Class B) and severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment (see section 4.2). This increase expends to three fold in both moderate and severe hepatic impairment when considering unbound binimetinib exposure (see section 4.2).

Gilbert's syndrome
Binimetinib has not been evaluated in patients with Gilbert's disease. The main route of hepatic transformation of binimetinib being glucoronidation, the decision for treatement should be made by the treating physician taking into account the individual benefit-risk.

Renal impairment
Binimetinib undergoes minimal renal elimination. Results from a dedicated clinical study showed that patients with severe renal impairment (eGFR $\leq$ 29 mL/min/1.73 m^2), had a 29 % increase in exposure (AUC_{inf}), a 21 % increase in C_{max}, and a 22 % decrease in CL/F compared to matching healthy subjects. These differences were within the variability observed for these parameters in both cohorts of this study (25 % - 49 %) and the variability previously observed in patient clinical studies, hence these differences are unlikely to be clinically relevant.

The effects of renal impairment on the pharmacokinetics of binimetinib in combination with encorafenib have not been evaluated clinically.

5.3 Preclinical safety data

Repeated oral administration of binimetinib in rats for up to 6 months was associated with soft tissue mineralisation, gastric mucosal lesions and reversible minimal to mild clinical pathology changes at 7 to 12.5 times human therapeutic exposures. In a gastric irritation study in rats, an increased incidence of superficial mucosal lesions and of hemorrhagic ulcers were observed. In cynomolgus monkeys, oral

administration of binimetinib was associated with gastro-intestinal intolerance, moderate clinical pathology changes, bone marrow hypercellularity and microscopic findings of gastrointestinal inflammation, reversible at the lowest doses which were below human therapeutic exposures.

Carcinogenic potential of binimetinib was not evaluated. Standard genotixicity studies with binimetinib were negative.

The potential embryo-foetal effects of binimetinib were evaluated in rats and rabbits. In rats, lower gestational body weight gain and fetal body weights and a decreased number of ossified fetal sternebrae were noted. No effects were noted at 14-times the human therapeutic exposure .
In rabbits, mortality, maternal physical signs of toxicity, lower gestational body weight and abortion were noted. The number of viable foetuses and foetal body weights were reduced and post-implantation loss and resorptions were increased. An increased litter incidence of foetal ventricular septal defects and pulmonary trunk alterations was noted at the highest doses. No effects were observed at 3times the human therapeutic exposure.

Fertility studies were not conducted with binimetinib. In repeat-dose toxicity studies, no concern in terms of fertility was raised from pathological examination of reproductive organs in rats and monkeys.

Binimetinib has phototoxic potential *in vitro*.
A minimal risk for photosensitisation was shown *in vivo* at an oral dose providing 3.8-fold higher exposure than that achieved with the recommended dose in humans. These data indicate that there is minimal risk for phototoxicity with binimetinib at therapeutic doses in patients.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Lactose monohydrate
Cellulose microcrystalline (E460i)
Silica colloidal anhydrous (E551)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)

Film-coating
Polyvinyl alcohol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E533b)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PVDC/Alu blister containing 12 tablets. Each pack contains either 84 or 168 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1315/001 84 film-coated tablets
EU/1/18/1315/002 168 film-coated tablets

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 September 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1.6.4 企業中核データシート

以下に、企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）を添付する。

MEKTOVI
binimetinib

[redacted]

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

78ページ～114ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

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	メクトビ錠 15mg	ビラフトビカプセル 50mg ビラフトビカプセル 75mg	5-FU 注 250mg 5-FU 注 1000mg
一般名	ビニメチニブ（Binimetinib）	エンコラフェニブ（Encorafenib）	フルオロウラシル（Fluorouracil）
会社名	小野薬品工業株式会社	小野薬品工業株式会社	協和キリン株式会社
効能又は効果	○*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ○がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	○*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ○がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。 食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍 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 頭頸部癌 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌
添付文書改訂日	—	—	2019 年 7 月
備考			対照薬

同種同効品一覧表（続き）

販売名	トポテシン点滴静注 40mg トポテシン点滴静注 100mg	アービタックス注射液 100mg	アイソボリン点滴静注用 25mg アイソボリン点滴静注用 100mg
一般名	イリノテカン塩酸塩水和物（Irinotecan Hydrochloride Hydrate）	セツキシマブ（遺伝子組換え） Cetuximab（Genetical Recombination）	レボホリナートカルシウム水和物（Calcium Levofolinate Hydrate）
会社名	第一三共株式会社	メルクバイオファーマ株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）、乳癌（手術不能又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌	*RAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 頭頸部癌	1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
添付文書改訂日	2019 年 12 月	2020 年 2 月	2019 年 6 月
備考	対照薬	対照薬	対照薬

同種同効品一覧表（続き）

販売名	カンプト点滴静注 40mg カンプト点滴静注 100mg	ザルトラップ点滴静注 100mg ザルトラップ点滴静注 200mg	キイトルーダ点滴静注 20mg キイトルーダ点滴静注 100mg
一般名	イリノテカン塩酸塩水和物 （Irinotecan Hydrochloride Hydrate）	アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え） Aflibercept Beta (Genetical Recombination)	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） Pembrolizumab (Genetical Recombination)
会社名	株式会社ヤクルト本社	サノフィ株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、 子宮頸癌、卵巣癌、 胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）、乳癌（手術不能又は再発） 有棘細胞癌、 悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、 小児悪性固形腫瘍、 治癒切除不能な膵癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌
添付文書改訂日	2020 年 4 月	2020 年 1 月	2020 年 8 月
備考	対照薬		

同種同効品一覧表（続き）

販売名	サイラムザ点滴静注液 100mg サイラムザ点滴静注液 500mg	ロンサーフ配合錠 T15 ロンサーフ配合錠 T20	スチバーガ錠 40mg
一般名	ラムシルマブ（遺伝子組換え） Ramucirumab (Genetical Recombination)	トリフルリジン（Trifluridine） チピラシル塩酸塩（Tipiracil Hydrochloride）	レゴラフェニブ水和物（Regorafenib Hydrate）
会社名	日本イーライリリー株式会社	大鵬薬品工業株式会社	バイエル薬品株式会社
効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌
添付文書改訂日	2019 年 11 月	2019 年 8 月	2019 年 9 月
備考			

同種同効品一覧表（続き）

販売名	ベクティビックス点滴静注 100mg ベクティビックス点滴静注 400mg	エルプラット点滴静注液 50mg エルプラット点滴静注液 100mg エルプラット点滴静注液 200mg	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL
一般名	パニツムマブ（遺伝子組換え） Panitumumab (Genetical Recombination)	オキサリプラチン（Oxaliplatin）	ベバシズマブ（遺伝子組換え） Bevacizumab (Genetical Recombination)
会社名	武田薬品工業株式会社	株式会社ヤクルト本社	中外製薬株式会社
効能又は効果	*KRAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法 治癒切除不能な膵癌 胃癌 小腸癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 進行又は再発の子宮頸癌 手術不能又は再発乳癌 卵巣癌 悪性神経膠腫 切除不能な肝細胞癌
添付文書改訂日	2019 年 7 月	2020 年 9 月	2020 年 9 月
備考			

同種同効品一覧表（続き）

販売名	ゼローダ錠 300	ティーエスワン配合カプセル T20 ティーエスワン配合カプセル T25 ティーエスワン配合顆粒 T20 ティーエスワン配合顆粒 T25	オプジーボ点滴静注 20mg オプジーボ点滴静注 100mg オプジーボ点滴静注 120mg オプジーボ点滴静注 240mg
一般名	カペシタビン（Capecitabine）	テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム	ニボルマブ（遺伝子組換え） Nivolumab (Genetical Recombination)
会社名	中外製薬株式会社	大鵬薬品工業株式会社	小野薬品工業株式会社 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
効能又は効果	手術不能又は再発乳癌 結腸・直腸癌 胃癌	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌
添付文書改訂日	2019 年 10 月	2020 年 1 月	2020 年 9 月
備考			

※※2019年 7月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第7版〉
※2018年 9月改訂(効能・効果追加、他)
貯　法:2~8℃に保存
使用期限:包装に表示の期限内に使用すること

IG

日本標準商品分類番号
874223

抗悪性腫瘍剤

劇薬、
処方箋医薬品*

5-FU注250mg
5-FU注1000mg

5-FU Injection
フルオロウラシル注射液

	250mg注	1000mg注
承認番号	22500AMX00515	22300AMX00065
薬価収載	2013年 6月	2011年 6月
販売開始	2013年 6月	2011年 6月
再評価結果	2014年 4月	
※ 効能追加	治癒切除不能な膵癌:2013年12月 小腸癌:2018年 9月	

*注意ー医師等の処方箋により使用すること

【警　　告】

1) 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。
2) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法:
メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの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。
なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。
3) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
4) テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[「相互作用」の項参照]

【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) テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者[「相互作用」の項参照]

【組　成・性　状】

1. 組成

5-FU注250mg、5-FU注1000mgは、1瓶中に次の成分を含有する。

品　名		5-FU注250mg	5-FU注1000mg
容量(1瓶中)		5mL	20mL
有効成分	日局フルオロウラシル	250mg	1000mg
添加物	トロメタモール	423.5mg	1694mg

2. 製剤の性状

品　名	外　観	規格pH域	浸透圧比
5-FU注250mg	無色~微黄色の澄明な注射液	8.2 ~ 8.6	約4
5-FU注1000mg			

※【効　能・効　果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌
ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。
食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

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
頭頸部癌
レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
治癒切除不能な膵癌に対して、レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。
1. 患者の病期、全身状態、*UGT1A1**遺伝子多型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
*イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

【用　法・用　量】

1. 単独で使用する場合

1) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5~7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
2) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
3) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5mg/kgを10~20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
4) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日10~20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。

また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日5mg/kgを適宜注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1~2回用いる。

3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m²(体表面積)までを、4~5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。
なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m² (体表面積) を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m² (体表面積) を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m² (体表面積) を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

※ **5. 小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法**

通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m² (体表面積) を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態など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. 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合 (特に同時併用する場合) に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
2. オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートとの併用療法 (FOLFIRINOX法) を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2クール目以降の投与可能条件

(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種　類	程　度
好中球数	1,500/mm³ 以上
血小板数	75,000/mm³ 以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する (「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の本剤急速静脈内投与を中止する。

副作用[注1)]	程　度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm³未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm³未満 4)発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	グレード3[注2)]以上	本剤持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm³未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	イリノテカン塩酸塩水和物を 120mg/m² に減量する。
	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を 90mg/m² に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3[注2)]以上	本剤持続静注を減量する。

注1) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2) CTCAE version 4.0。

減量時の投与量

(オキサリプラチン85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、本剤持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	オキサリプラチン	イリノテカン塩酸塩水和物	本剤持続静注
- 1	65mg/m²	150mg/m²	1,800mg/m²
- 2	50mg/m²	120mg/m²	1,200mg/m²
- 3	中止	中止	中止

【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[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
2) 肝障害又は腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
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) 心疾患又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
5) 消化管潰瘍又は出血のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
6) 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、激しい下痢等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**定期的 (特に投与初期は頻回) 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。
特に、本剤の効果を増強する薬剤を併用した療法 (メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法等) を実施する場合には、致命的な経過をたどることがあるので各薬剤の添付文書を熟読すること。
2) 重篤な腸炎等により**脱水症状**があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
3) **感染症・出血傾向**の発現又は悪化に十分注意すること。
4) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合 (特に同時併用する場合) に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性がある。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の線維化・口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となることが知られているので、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄

が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。

5) テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[「相互作用」の項参照]

6) 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。

7) 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。

※8) 小腸癌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:フルオロウラシル(小腸癌)」等)を熟読すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

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
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンのDNA取り込みが増加する可能性がある。チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤放射線照射	骨髄機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

承認時及び1970年2月までの副作用頻度調査において、1,936例中、主な副作用は食欲不振295件(15.2%)、下痢・軟便239件(12.3%)、全身倦怠感172件(8.9%)、悪心・嘔吐159件(8.2%)、白血球減少153件(7.9%)、口内炎129件(6.7%)、色素沈着92件(4.8%)、脱毛74件(3.8%)等であった。

1) 重大な副作用

(1) 激しい下痢があらわれ、**脱水症状**まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

(2) **出血性腸炎、虚血性腸炎、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。

(3) **汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄機能抑制**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。

(4) **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、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) **白質脳症**(初期症状:歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(6) **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

※(7) **急性腎障害**等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。

(8) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、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投与を中止し、胸部X線等の検査を実施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。

(9) AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う**肝機能障害**や**黄疸**があらわれ、**肝不全**まで至ることがあるので、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) **消化管潰瘍、重症な口内炎**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。

(11) **急性膵炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(12) **意識障害を伴う高アンモニア血症**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。

(13) 肝動脈内投与において、**肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等)**があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。
なお、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。

(14) **手足症候群**(手掌・足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(15) **嗅覚障害**(長期投与症例に多い)があらわれ、**嗅覚脱失**まで至ることがあるので、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。

(16) 類薬(テガフール製剤)で**劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、溶血性貧血**があらわれることが報告されているので、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

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐	味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血	便秘	口角炎、舌炎、胸やけ
肝臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎　臓		蛋白尿		BUN上昇、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下
精神神経系	倦怠感			めまい、末梢神経障害（しびれ、知覚異常等）
皮　膚**		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、瘙痒感、紅潮		爪の異常、光線過敏症
過敏症		**発疹**		
循環器				心電図異常（ST上昇、T逆転、不整脈等）、胸痛、胸内苦悶
眼				流涙、結膜炎
動脈内投与時				**カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成**
その他		発熱、頭痛		糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

* 潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。
** 動脈内投与により、注入側の皮膚にこれらの症状が強くあらわれることがある。

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、特に骨髄機能抑制、消化器障害（激しい下痢、口内炎等）、皮膚障害、精神神経系の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など患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験（ラット、マウス）で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]
2) 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。]

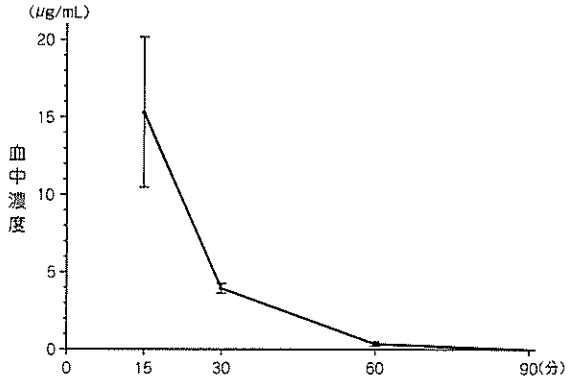
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。[「重要な基本的注意」の項6) 7) 参照]

8. 適用上の注意
投与時
1) 静脈内投与により、血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
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・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。
3) 動脈内投与により、動脈支配領域に疼痛、発赤、紅斑、水疱、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚・筋壊死にまで至ることがある。また、同領域にしびれ、麻痺等の神経障害があらわれることがある。これら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。
4) 肝動脈内投与において、標的とする部位以外の動脈への流入により胃・十二指腸潰瘍、出血、穿孔等を起こすことがあるので、造影等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、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。

9. その他の注意
1) フルオロウラシル系薬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（MDS）が発生したとの報告がある。
2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

【薬　物　動　態】

1. 血中濃度[1)]
癌患者5名に5-FU 500mg/bodyをone shot静注後の平均血中濃度は、15分で15.3、30分で3.9、60分で0.35μg/mLと推移し、投与後90分には検出限界以下になった。



（参考：5-FU持続静注時の血中濃度[2)]）
5-FU 60mg/kgを1500mLの電解質輸液で希釈し、48時間かけて末梢静脈より持続点滴静注した場合、点滴投与中の5-FU血中濃度は約6時間で定常状態（約0.6μg/mL）に達し、その後持続的に推移した。

薬物動態パラメータ（参考：オーストラリアでの試験成績）[3)]

パラメータ / 投与量	半減期(min) $T_{1/2\alpha}$	半減期(min) $T_{1/2\beta}$	CL (mL/min)	Vd (L/kg)
9～16mg/kg	2.1±0.5	18.9±2.2	776.8±91.3	0.38±0.1

mean±S.D.

2. 分布
● **体組織への分布**（参考：米国での試験成績）[4)]
癌患者に5-FU-2-^{14}C 15mg/kgを静脈内投与した場合、4～5時間後の放射比活性は腫瘍、小腸粘膜で高く、次いで肝臓、リンパ節に高い分布を示した。

● **蛋白結合率**（平衡透析法）

添加濃度（μg/mL）	1	10	25
血漿蛋白結合率（%）	7.5	10.3	9.0

3. 代謝（参考：米国での試験成績）[4)]
癌患者に5-FU-2-^{14}C 15mg/kgを静脈内投与した場合の尿中代謝物は投与後45分以内では未変化体の比率が91.5%と高かったが、経時的にα-fluoro-β-ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加した。

4. 排泄（参考：米国での試験成績）[4)]
癌患者に5-FU-2-^{14}C 15mg/kgを静脈内投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO_2として57%、尿中に18%排泄された。

【臨　床　成　績】

1. 医薬品再評価資料，1982年[5)～12)]
全国32施設における単独使用例と併用使用例別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は日本癌治療学会判定基準の「軽快」、Karnofsky判定基準の「1-A」以上、あるいは各部門判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。

[静脈内投与]

対象疾患	有効率（単独使用例）	有効率（併用使用例）
胃　癌	27.3%（41/150）	37.8%（202/535）
肝　癌	22.2%（ 2/ 9）	40.9%（ 36/ 88）
結腸・直腸癌	41.9%（13/ 31）	49.3%（ 36/ 73）
乳　癌	35.1%（13/ 37）	58.7%（ 37/ 63）
膵　癌	21.1%（ 4/ 19）	23.1%（ 3/ 13）
子宮癌（頸癌、体癌）	—	57.1%（ 24/ 42）
卵巣癌	100.0%（ 1/ 1）	56.0%（ 28/ 50）
食道癌	33.3%（ 2/ 6）*	12.5%（ 2/ 16）
肺　癌	9.1%（ 1/ 11）*	25.8%（ 89/345）
頭頸部腫瘍	40.0%（ 2/ 5）*	78.1%（ 25/ 32）

*参考値（他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため）

[動脈内投与]

対象疾患	有効率
胃　癌	50.0%（ 11/ 22）
肝　癌	52.7%（ 29/ 55）
乳　癌	81.0%（ 17/ 21）
肺　癌	72.7%（ 8/ 11）
頭頸部腫瘍	75.0%（ 18/ 24）

2. 膵癌を対象としたFOLFIRINOX併用療法

〈海外臨床試験〉[13)、14)]

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²[注1)]、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m²を急速静脈内投与、本剤2400mg/m²を46時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM1000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す）の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG[注2)] Performance status0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の1.5倍以下）等が設定された。

疾患名	投与群	例数（ITT）	生存期間（主要評価項目）	
			中央値（月）	ハザード比 P値[注3)]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1）ホリナート400mg/m²はレボホリナート200mg/m²に相当する。
注2）Eastern Cooperative Oncology Group。
注3）log-rank検定。

〈国内臨床試験〉

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m²を急速静脈内投与、本剤2400mg/m²を46時間かけて持続静注）の成績は、次表のとおりであった。対象患者はECOG[注1)] Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数（2,000/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限以下）等が設定された。

疾患名	奏効率（有効例／適格例）
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%（14／36）

注1）Eastern Cooperative Oncology Group。

【薬　効　薬　理】

1. 抗腫瘍性（マウス移植腫瘍でのデータ）[15)]

NCI（National Cancer Institute,米国）抗癌剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した。

実験腫瘍		投与経路	抗腫瘍効果		
			T/C(%)	効果	効果判定基準
腹水型腫瘍	Leukemia L1210（白血病）	腹腔内	180	2+	T/C≧125%
	Leukemia P388（白血病）	腹腔内	220	2+	≧120
	Melanoma B16（メラノーマ）	腹腔内	140	+	≧125
	Lewis Lung carcinoma（肺癌）	静脈内	150	+	≧140
	Colon 26（大腸癌）	腹腔内	200	2+	≧130
固形腫瘍	Colon 38（大腸癌）	皮下	0	3+	≦42
	CD8F₁（乳癌）	皮下	0	3+	≦42

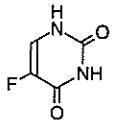
効果：+：やや有効／2+：有効／3+：著効
T/C：腹水型腫瘍：生存日数の対control比／固形腫瘍：腫瘍重量の対control比

2. 作用機序[16)、17)]

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。
他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与す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：フルオロウラシル　Fluorouracil
化学名：5-Fluorouracil
略　名：5-FU
分子式：$C_4H_3FN_2O_2$ =130.08
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。
溶解性：*N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
融　点：約282℃（分解）
分配係数：$\log P'_{OCT} = -1.00$
［測定法：フラスコシェイキング法／*n*-オクタノール/pH7.4緩衝溶液］

【包　　装】

5-FU注250mg　:10瓶
5-FU注1000mg:5瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉　〈文献請求No.〉

1) 菊地金男, 他：癌と化学療法, **6**, (3), 559, (1979)　002-488
2) 小池明彦, 他：癌と化学療法, **17**, (7), 1309, (1990)　010-193
3) Christophidis N., et al.：Clinical Pharmacokinetics, **3**, (4), 330, (1978)　001-423
4) Chaudhuri N. K., et al.：Biochem. Pharmacol., **1**, (4), 328, (1959)　003-010
5) 菊地金男, 他：癌の臨床, **13**, (9), 670, (1967)　002-084
6) 木村禧代二：癌の臨床, **14**, (3), 184, (1968)　005-019
7) 坂部　孝, 他：日大医誌, **29**, 352, (1970)　005-005
8) 古江　尚, 他：癌の臨床, **16**, (9), 896, (1970)　005-006
9) 田口鐵男, 他：癌の臨床, **19**, (2), 105, (1973)　002-356
10) 斉藤達雄, 他：最新医学, **28**, (5), 903, (1973)　005-020
11) 三浦　健, 他：癌と化学療法, **1**, (4), 595, (1974)　001-637
12) 太田和雄, 他：治療, **56**, (5), 888, (1974)　003-269
13) Conroy T., et al.：N. Engl. J. Med., **364**, (19), 1817, (2011)　023-609
14) 社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する海外臨床試験
15) Goldin A., et al.：Eur. J. Cancer, **17**, (2), 129, (1981)　011-814
16) Hartmann K. U., et al.：J. Biol. Chem., **236**, (11), 3006, (1961)　001-465
17) Spiegelman S., et al.：Cancer, **45**, (5 Suppl), 1129, (1980)　003-261

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

0594123

※※※製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
IG

**2019年12月改訂(第20版)
*2019年 3月改訂

日本標準商品分類番号
87424

	点滴静注40mg	点滴静注100mg
承認番号	22100AMX01292	22100AMX01293
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年9月	2009年9月
再審査結果	2007年6月	2007年6月
効能追加	2013年12月	2013年12月
国際誕生	1994年1月	

貯法	室温保存
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

劇薬、処方箋医薬品*

トポテシン®点滴静注40mg
トポテシン®点滴静注100mg

TOPOTECIN® INTRAVENOUS DRIP INFUSION

イリノテカン塩酸塩水和物注

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

1.本剤使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2.本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。
(1)骨髄機能抑制のある患者
(2)感染症を合併している患者
(3)下痢(水様便)のある患者
(4)腸管麻痺、腸閉塞のある患者
(5)間質性肺炎又は肺線維症の患者
(6)多量の腹水、胸水のある患者
(7)黄疸のある患者
(8)アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
(9)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

4.投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、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。

5.骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。
(1)投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
(2)投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満)の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。
(3)投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1.骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。]
2.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。]
3.下痢(水様便)のある患者[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。]
4.腸管麻痺、腸閉塞のある患者[腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
5.間質性肺炎又は肺線維症の患者[症状が増悪し、致命的となることがある。]
6.多量の腹水、胸水のある患者[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
7.黄疸のある患者[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
8.アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
9.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組　成　・　性　状】

** 1.組　成

1バイアル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
トポテシン点滴静注40mg	イリノテカン塩酸塩水和物(日局) 40mg/2mL	D-ソルビトール90mg、乳酸、pH調節剤
トポテシン点滴静注100mg	イリノテカン塩酸塩水和物(日局) 100mg/5mL	D-ソルビトール225mg、乳酸、pH調節剤

2.製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比(生理食塩液対比)	外観
トポテシン点滴静注40mg	3.0～4.0	1.0～1.3	微黄色澄明の液
トポテシン点滴静注100mg			

【効　能　・　効　果】

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)、結腸・直腸癌(手術不能又は再発)、乳癌(手術不能又は再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1.治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1[注]遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
注)本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

2.本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用　法　・　用　量】

1.小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能又は再発)及び有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌(手術不能又は再発)はA法又はB法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を、治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。

A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

®登録商標

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m²を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

E法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m²を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2.A法、B法及びE法では、本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。C法では、本剤投与時、投与量に応じて250mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。D法では、本剤投与時、投与量に応じて100mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2クール目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種類	程度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用[注1)]	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm³未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm³未満 4)発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	グレード3[注2)]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm³未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	本剤を120mg/m²に減量する。
	3.0mg/dL超	本剤を90mg/m²に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3[注2)]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注1)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2)CTCAE version4.0

減量時の投与量(オキサリプラチン85mg/m²、本剤180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	オキサリプラチン	本剤	フルオロウラシル持続静注
－1	65mg/m²	150mg/m²	1,800mg/m²
－2	50mg/m²	120mg/m²	1,200mg/m²
－3	中止	中止	中止

【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[肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]

(2)腎障害のある患者[腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]

(3)糖尿病の患者(十分な管理を行いながら投与すること)[高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。]

(4)全身衰弱が著しい患者[副作用が強く発現するおそれがある。]

*(5)遺伝性果糖不耐症の患者[本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。]

(6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(7)小児(「小児等への投与」の項参照)

2.重要な基本的注意

(1)本剤は点滴静注により使用すること。

(2)重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、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。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

1)骨髄機能抑制

本剤の投与にあたっては、白血球の変動に十分留意し、投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満)の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者及びCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。

白血球減少(好中球減少)を認めた場合には、観察を十分に行い、減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多剤の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。

2)下　痢

本剤の投与により排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。した

がって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。

下痢が発現した場合には、以下の事項に留意すること。

○高度な下痢の持続により、脱水及び電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。

・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと。(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと。)

・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。

・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

○高度な下痢や嘔吐に伴いショック(循環不全)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。

遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

(4)重症感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎の発現又は増悪に十分注意すること。

(5)悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあらわれるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(6)投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。

(7)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。

(8)Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。

(9)本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)の2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)[1,2,3]。

(10)小児悪性固形腫瘍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：イリノテカン塩酸塩水和物(小児悪性固形腫瘍)」等)を熟読すること。

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
アタザナビル硫酸塩 レイアタッツ	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

(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
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強することがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の動物実験で、筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤 (ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール 等) マクロライド系抗生剤 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン 等) リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバプタン塩酸塩 等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール 等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブトシル酸塩水和物		機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCが約40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物		本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

4.副作用

副作用発生状況の概要

〈承認時までの臨床試験〉

(単独投与)

単独投与による臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例1,245例中55例(4.4%)に、適格例1,150例中45例(3.9%)に認められた。

本剤単独投与による安全性評価症例1,134例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

(FOLFIRINOX法)

膵癌に対するFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)による第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例36例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

〈非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験〉

非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験における本剤投与例(シスプラチンと本剤併用療法群234例:1コースを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²を第1、8、15日に投与、本剤単独療法群130例:1コースを4週間として本剤100mg/m²を第1、8、15日に投与)において、本治療との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例364例中3例(0.8%:シスプラチンと本剤併用療法群2例、本剤単独療法群1例)に認められた。シスプラチンと本剤併用療法群及び本剤単独療法群における安全性評価症例351例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

〈市販後の全症例調査〉

再審査期間中(平成6年4月～平成12年1月)に、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、本剤投与例16,549例中188例(1.1%)に認められた。市販後に行われた副作用発生状況調査(平成6年4月～平成7年3月)、使用成績調査(平成7年4月～平成12年1月)などの全症例調査における調査終了症例15,385例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種類	主な副作用の発現頻度					
	承認時までの臨床試験(単独投与)(1,134例対象)	承認時までの臨床試験(FOLFIRINOX法)(36例対象)	第Ⅲ相臨床試験			市販後の全症例調査[注](15,385例対象)
			単独投与(127例対象)	併用療法(224例対象)	合計(351例対象)	
血液						
白血球減少(2,000/mm³未満のもの)	78.9%(33.5%)	91.7%(44.4%)	70.9%(11.0%)	90.6%(39.3%)	83.5%(29.1%)	73.1%(34.5%)
ヘモグロビン減少(貧血)	54.8%	86.1%	66.9%	90.6%	82.1%	57.3%
血小板減少	15.3%	88.9%	2.4%	19.6%	13.4%	28.0%
発熱性好中球減少症	0%	22.2%	0%	0%	0%	0%
消化器						
下痢(高度なもの)	61.9%(20.4%)	83.3%(8.3%)	60.6%(15.0%)	72.3%(12.5%)	68.1%(13.4%)	43.0%(10.2%)
悪心・嘔吐	74.1%	88.9%	71.7%	91.5%	84.3%	52.5%
食欲不振	75.4%	86.1%	82.7%	94.6%	90.3%	48.1%
腹痛	23.2%	16.7%	25.2%	36.2%	32.2%	12.2%
腸管麻痺(腸閉塞)	2.3%(0.8%)	0%(0%)	17.3%(1.6%)	16.1%(1.3%)	16.5%(1.4%)	1.6%(0.4%)
腸管穿孔	0%	0%	0%	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3%	0%	0%	0%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.04%
腸炎(部位不明)	0%	5.6%	0%	0%	0%	0.1%
肝臓						
肝機能障害	0%	0%	0%	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1%	0%	0%	0%	0%	0.06%
*腎臓						
急性腎障害	0%	0%	0%	0%	0%	0.05%
呼吸器						
間質性肺炎	1.3%	2.8%	2.4%	0.4%	1.1%	0.9%
循環器						
心筋梗塞	0%	0%	0%	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0%	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	0%	0%	0%	0%	0.04%

注)副作用発生状況調査1,040例、使用成績調査13,935例、非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験351例、子宮頸癌・卵巣癌に対する併用第Ⅱ相臨床試験56例、非ホジキンリンパ腫に対する併用第Ⅰ相臨床試験3例の集計

なお、以下の(1)、(2)に示す副作用発現頻度は、承認時までの臨床試験(1,170例)及び市販後の全症例調査(平成6年4月～平成12年1月:15,385例)に基づき算出した。副作用自発報告(平成12年1月～)にて報告された副作用については頻度不明とした。

(1)重大な副作用

1)骨髄機能抑制:汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(73.5%)、好中球減少(60.3%)、血小板減少(27.4%)、貧血(57.2%)、発熱性好中球減少症(0.05%)等があらわれるので、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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されているので、頻回に血液検査を実施し、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。

・重症感染症(敗血症、肺炎等)
重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症(頻度不明)、肺炎(頻度不明)等の重症感染症があらわれることがある。

・播種性血管内凝固症候群(DIC)
重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群(頻度不明)があらわれることがある。

2)高度な下痢、腸炎:下痢(44.4%)、大腸炎(0.1%)、小腸炎(0.04%)、腸炎(部位不明:0.1%)があらわれるので、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。

なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック(循環不全:頻度不明)を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

3)腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞:腸管穿孔(0.02%)、消化管出血(下血、血便を含む:0.1%)、腸管麻痺(1.7%)、腸閉塞(0.4%)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。

なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤(ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等)の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。

4)間質性肺炎:間質性肺炎(0.9%)があらわれることがあるので、定期的に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。

5)ショック、アナフィラキシー:ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)肝機能障害、黄疸:肝機能障害(1.1%)、黄疸(0.06%)があらわれることがあるので、定期的に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。

*7)急性腎障害:急性腎障害(0.05%)があらわれることがあるので、定期的に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。

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

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

10)心筋梗塞、狭心症発作:心筋梗塞(0.01%)、狭心症発作(0.02%)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)心室性期外収縮:心室性期外収縮(0.05%)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。

(2)その他の副作用

次表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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛	食道炎、吐血、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチニンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿
呼吸器			呼吸困難、PaO_2低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽
過敏症			発疹、そう痒感	蕁麻疹
皮膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤、紅斑、手足症候群、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害
循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧
その他			倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇、注射部位反応(発赤、疼痛等)、血管炎、流涙

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おり、排泄が遅れることから、骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、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女性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をするよう指導すること。[動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。]

**(2)パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。]

(3)授乳中の女性には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

(1)小児悪性固形腫瘍

幼児又は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。

低出生体重児、新生児又は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)。

(2)小児悪性固形腫瘍以外

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(使用経験が少ない)。

8.適用上の注意

(1)調製時: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、眼、粘膜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。

(2)投与経路:必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3)投与時:

1)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・壊死を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

2)本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

3)本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

9.その他の注意

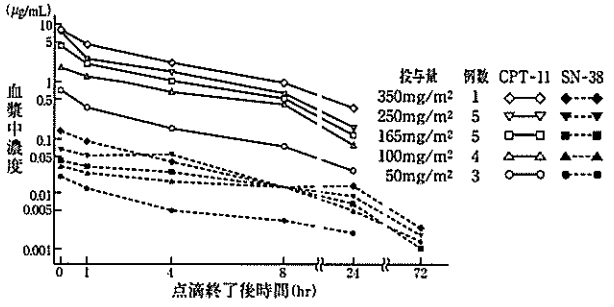
欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群(本剤80mg/m²を第1、8日目、シスプラチン80mg/m²を第1日目に投与し3週毎に繰り返す)での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m²に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった[4]。

[薬物動態]

1.血中濃度[5]

各種悪性腫瘍患者に、本剤50~350mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物(SN-38)の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、$t_{1/2}$が3.7~5.8時間であったが、SN-38の$t_{1/2}$は11.4~18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及びSN-38は投与後72時間程度でほぼ完全に血中から消失した。

イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移



各種悪性腫瘍患者における

イリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)、SN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax(μg/mL)		$t_{1/2}$(hr)		AUC(μg・hr/mL)	
(mg/m²)	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38
50	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

(注)本剤の承認された1回用量は、180mg/m²以下である(「用法・用量」の項参照)。

2.分　布[6,7]

参考(動物実験)

ラットに^{14}C標識体を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた。

3.代　謝

ヒトの肝及び各組織において、本剤はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される[8,9]。その他本剤は、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換される[10,11]。

SN-38は、主に肝の代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の一分子種であるUGT1A1によりグルクロン酸抱合され、SN-38のグルクロン酸抱合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄される[12,13]。

UGT1A1には*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*等の遺伝子多型が存在し、*UGT1A1*6*、もしくは*UGT1A1*28*においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順にSN-38Gの生成能力が低下し、SN-38の代謝が遅延する[1,2,3]。

日本人における*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*のアレル頻度は13.0～17.7%、8.6～13.0%との報告がある[14]。

各種癌患者(176例)におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比[注]との関連性は次表のとおりである[3]。

遺伝子多型	AUC比[注]	
	例数	中央値(四分位範囲)
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	85	5.55(4.13-7.26)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62(2.74-5.18)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07(1.45-3.62)

注)SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

参考(動物実験)

ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される[15,16]。

4.排　泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m^{2}又は250mg/m^{2}を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3～21.1%、SN-38が0.11～0.15%であった。

【臨　床　成　績】

1.承認時までの臨床試験

(単独投与)

国内で実施された本剤単独投与における後期第Ⅱ相臨床試験成績は、次表のとおりであった[17~23]。

疾患名	奏効率(%)	
	[CR+PR/完全例]	[CR+PR/適格例]
小細胞肺癌[17]	37.1[13/35]	31.7[13/41]
非小細胞肺癌[17]	24.7[23/93]	21.1[23/109]
子宮頸癌[18]	23.6[13/55]	19.7[13/66]
卵巣癌[18]	23.6[13/55]	19.1[13/68]
胃　癌[19]	23.3[14/60]	18.4[14/76]
結腸・直腸癌[20]	32.1[17/53]	27.0[17/63]
乳　癌[21]	23.1[15/65]	20.0[15/75]
有棘細胞癌[22]	39.4[13/33]	31.7[13/41]
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)[23]	41.9[26/62]	37.7[26/69]

(FOLFIRINOX法)

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、ホリナート400mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM1,000mg/m^{2}の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった[24,25]。対象患者はECOG[注1]Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数(ITT)	生存期間(主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比 *P*値[注2]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 *P*<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1)Eastern Cooperative Oncology Group

注2)log-rank検定

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、レボホリナート200mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった[26]。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%(14/36)

2.非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験

独立した2つのグループ(Aグループ[27]及びBグループ[28])において非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験を国内で実施した。

Aグループ及びBグループにおけるシスプラチンと本剤併用療法群(1コースを4週間としてシスプラチン80mg/m^{2}を第1日に、本剤60mg/m^{2}を第1、8、15日に投与)、シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群(1コースを4週間としてシスプラチン80mg/m^{2}を第1日に、ビンデシン硫酸塩3mg/m^{2}を第1、8、15日に投与)及び本剤単独療法群(1コースを4週間として本剤100mg/m^{2}を第1、8、15日に投与)の成績は、次表のとおりであった。

腫瘍縮小効果

グループ	投与群	奏効率(%)[CR+PR/評価対象例]
A	本剤+CDDP	43.7[55/126]
	CDDP+VDS	31.7[38/120]
	本剤単独	20.5[26/127]
B	本剤+CDDP	28.6[28/ 98]
	CDDP+VDS	21.8[22/101]

生存期間及び生存率

グループ	投与群	例数	MST(週)	生存率(%)		
				年数	点推定	95%CI
A	本剤+CDDP	129	50.0	1年	46.5	37.8-55.2
				2年	19.4	12.5-26.3
	CDDP+VDS	122	45.6	1年	38.3	29.6-47.0
				2年	18.7	11.7-25.8
	本剤単独	129	46.0	1年	41.8	33.2-50.4
				2年	21.9	14.6-29.3
B	本剤+CDDP	100	44.7	1年	42.5	32.8-52.3
				2年	14.2	7.3-21.1
	CDDP+VDS	103	49.6	1年	47.6	37.9-57.2
				2年	17.5	10.1-24.8

CDDP:シスプラチン　VDS:ビンデシン硫酸塩　MST:生存期間中央値　CI:信頼区間

3.UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率[3]

国内において本剤単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m^{2}を1週間間隔又は150mg/m^{2}を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率[例数]	グレード3の下痢発現率[例数]
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	14.3%[3/21]	14.3%[3/21]
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	24.1%[7/29]	6.9%[2/29]
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	80.0%[4/5]	20.0%[1/5]

【薬　効　薬　理】

イリノテカン塩酸塩水和物は、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤である[29]。本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に加水分解されるプロドラッグである[30]。

1.抗腫瘍作用[31,32,33]

移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210及びP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す。また、*in vitro*試験においてヒト膵癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した。

2.作用機序[30]

Ⅰ型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

【有効成分に関する理化学的知見】

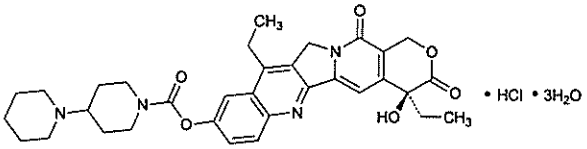
一般名：イリノテカン塩酸塩水和物(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)

**化学名：(4*S*)-4,11-Diethyl-4-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-9-yl [1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate

分子式：$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量：677.18

**構造式：



**性　状：微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。
光によって徐々に黄褐色となり、分解する。
結晶多形が認められる。

**融　点：約255℃(分解)

【取 扱 い 上 の 注 意】

1.薬液が皮膚に付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

2.凍結しないように注意すること。

【包　　装】

トポテシン点滴静注40mg　(2mL)　1バイアル
トポテシン点滴静注100mg　(5mL)　1バイアル

【主　要　文　献】

1)Ando Y, et al.：Cancer Res. 2000；60(24)：6921-6926
2)Innocenti F, et al.：J Clin Oncol. 2004；22(8)：1382-1388
3)Minami H, et al.：Pharmacogenet Genomics 2007；17(7)：497-504
4)Zatloukal P, et al.：Ann Oncol. 2010；21(9)：1810-1816
5)田口鐵男ほか：癌と化学療法 1990；17(1)：115-120
6)伯水英夫ほか：薬物動態 1991；6(1)：73-95
7)伯水英夫ほか：薬物動態 1991；6(1)：105-125
8)河野　彬ほか：癌と化学療法 1991；18(12)：2175-2178
9)川戸康義ほか：薬物動態 1991；6(6)：899-907
10)Dodds HM, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；286(1)：578-583
11)Haaz MC, et al.：Cancer Res. 1998；58(3)：468-472
12)Rivory LP, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 1995；36(2)：176-179
13)Haaz MC, et al.：Pharmacol Toxicol. 1997；80(2)：91-96
14)Saito Y, et al.：Curr Pharmacogenomics 2007；5(1)：49-78
15)Kaneda N, et al.：Cancer Res. 1990；50(6)：1721-1725
16)Atsumi R, et al.：Xenobiotica 1991；21(9)：1159-1169
17)根来俊一ほか：癌と化学療法 1991；18(6)：1013-1019
18)竹内正七ほか：癌と化学療法 1991；18(10)：1681-1689
19)二ッ木浩一ほか：癌と化学療法 1994；21(7)：1033-1038
20)Shimada Y, et al.：J Clin Oncol. 1993；11(5)：909-913
21)田口鐵男ほか：癌と化学療法 1994；21(7)：1017-1024
22)池田重雄ほか：Skin Cancer 1993；8(3)：503-513
23)太田和雄ほか：癌と化学療法 1994；21(7)：1047-1055
24)Conroy T, et al.：N Engl J Med. 2011；364(19)：1817-1825
25)社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する資料
26)Okusaka T, et al.：Cancer Sci. 2014；105(10)：1321-1326
27)Negoro S, et al.：Br J Cancer 2003；88(3)：335-341
28)社内資料：非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験
29)Sawada S, et al.：Chem Pharm Bull. 1991；39(6)：1446-1454
30)Kawato Y, et al.：Cancer Res. 1991；51(16)：4187-4191
31)新田和男ほか：癌と化学療法 1987；14(3)：850-857
32)古田富雄ほか：癌と化学療法 1988；15(9)：2757-2760
33)Kawato Y, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 1991；28(3)：192-198

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町3－5－1
TEL：0120-189-132
0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1
506741-14

＊2020年2月改訂（第1版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22000AMX01771000
販売開始	2008年9月

抗悪性腫瘍剤　抗ヒトEGFR[注1)]モノクローナル抗体

セツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

アービタックス®注射液100mg

ERBITUX® Injection 100mg

注1）EGFR：Epidermal Growth Factor Receptor（上皮細胞増殖因子受容体）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 重度のinfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショックがあらわれ、心筋梗塞、心停止も報告されている。これらの症状は本剤の初回投与中又は投与終了後1時間以内に観察されているが、投与数時間後又は2回目以降の本剤投与でも発現することがあるので、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。また、重度のinfusion reactionが発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。[7.1、7.2、8.1、8.2、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

	成分名	1バイアル（20mL）中の分量
有効成分	セツキシマブ（遺伝子組換え）[注]	100mg
添加剤	塩化ナトリウム	116.88mg
	グリシン	150.14mg
	ポリソルベート80	2.00mg
	クエン酸水和物	42.02mg
	その他、添加剤としてpH調節剤を含有する。	

注）マウスハイブリドーマ細胞株を用いて製造される。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ胎児血清を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン及びリボたん白質）を使用している。[8.4参照]

3.2 製剤の性状

外　　観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
pH	5.3～5.7
浸透圧比	約1（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○*RAS*遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○頭頸部癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2「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、成人には週1回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は400mg/m^2（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注する。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

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reactionが軽減されることがある。[1.2、7.2、8.1、8.2、11.1.1参照]

7.2 重度（Grade 3以上[注1)]）のinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。軽度～中等度（Grade 1-2[注1)]）のinfusion reactionが発現した場合には、投与速度を減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。投与速度を減速した後に再度infusion reactionが発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。[1.2、7.1、7.4、8.1、8.2、11.1.1参照]

7.3 重度（Grade 3以上[注1)]）の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。[8.5、11.1.2参照]

用量調節の目安

Grade 3以上[注1)]の皮膚症状の発現回数	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
初回発現時	投与延期	Grade 2[注1)]以下に回復	A：200mg/m^{2}で投与継続 B：250mg/m^{2}で投与継続
		回復せず	投与中止
2回目の発現時	投与延期	Grade 2[注1)]以下に回復	A：150mg/m^{2}で投与継続 B：200mg/m^{2}で投与継続
		回復せず	投与中止
3回目の発現時	投与延期	Grade 2[注1)]以下に回復	A：投与中止 B：150mg/m^{2}で投与継続
		回復せず	投与中止
4回目の発現時	投与中止		

A：放射線療法との併用の場合、B：放射線療法との併用以外の場合
注）GradeはNCI-CTCに準じる。

7.4 本剤の投与時には、10mg/分以下の投与速度で静脈内注射すること。[7.2参照]

〈*RAS*遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.5 オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない。[17.1.1-17.1.5参照]

7.6 本剤と放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。

〈頭頸部癌〉

7.7 本剤は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。[17.1.6-17.1.9参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のinfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分に注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けること。[1.2、7.1、7.2、8.2、11.1.1参照]

8.2 抗ヒスタミン剤の前投薬を行った患者においても、重度の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。[1.2、7.1、7.2、8.1、11.1.1参照]

8.3 低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症が発現することが報告されている。また、心不全等の心臓障害の発現も報告されているので、治療開始前、治療中及び治療終了後は血清中電解質（マグネシウム、カリウム及びカルシウム）をモニタリングすること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質補充を行うこと。

8.4 本剤は、セルバンク調製工程においてウシ血清由来のリポたん白質を使用している。このウシ血清由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認された米国産ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。ただし、本剤にはリポたん白質は含まれていない。他の医薬品と同様に、本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。[3.1参照]

8.5 重度の皮膚症状があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[7.3、11.1.2参照]

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 間質性肺疾患の既往歴のある患者

間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

本剤による治療を開始するにあたっては、患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の既往歴に注意すること。心疾患を増悪させるおそれがある。また、本剤と放射線療法を併用した頭頸部扁平上皮癌患者に対する海外臨床試験において、心肺停止及び突然死が報告されている。[11.1.4参照]

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、適切な避妊法を用いるように指導すること。[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。サルの胚・胎児発生への影響に関する試験において、流産及び胎児死亡の発現頻度の上昇がみられた。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトIgG$_1$はヒト乳汁中に排出される。

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。

9.8 高齢者

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

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 重度のinfusion reaction（0.8%）

気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失又はショックを症状としたアナフィラキシー様症状があらわれることがある。infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。なお、本剤によるアナフィラキシーの発生機序の一つとして、本剤に含まれるGalactose-α-1,3-galactose（α-gal）に対するIgE抗体を介した機序が報告されている。赤肉（牛肉等）に対するアレルギー歴やマダニ咬傷歴のある患者では、α-galに対するIgE抗体が検出されることが報告されている。そのうち、牛肉に対するアレルギー歴のある患者で、本剤によるアナフィラキシーが認められたとの報告がある[1)-3)]。[1.2、7.1、7.2、8.1、8.2参照]

11.1.2 重度の皮膚症状（18.8%）

主にざ瘡様皮疹、皮膚の乾燥及び亀裂、続発する炎症性及び感染性の症状（眼瞼炎、口唇炎、蜂巣炎、嚢胞）等があらわれることがある。重度の皮膚症状（主にざ瘡様皮疹）発現後に、切開排膿を要する膿瘍、壊死性筋膜炎や黄色ブドウ球菌敗血症等を合併した例が報告されている。重度の皮膚症状が認められた場合には、本剤の投与量を調節するとともに、続発する炎症性又は感染性の症状の発現に十分注意し、これらの症状に対する適切な治療を行うこと。[7.3、8.5参照]

＊11.1.3 間質性肺疾患（0.2%）

咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状や発熱が急激にあらわれた場合、あるいは胸部X線等の検査で異常が認められた場合など、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投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.4 心不全（頻度不明）

[9.1.2参照]

11.1.5 重度の下痢（2.2%）

重度の下痢及び脱水があらわれることがあり、腎不全に至った症例も報告されている。これらの症状があらわれた場合には、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 血栓塞栓症（1.2%）

深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.7 感染症（4.4%）

肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明
全身症状	疲労、無力症	発熱、体重減少、粘膜の炎症、悪寒、疼痛（皮膚・筋肉等）、浮腫、倦怠感		PO_2低下
消化器	悪心、口内炎	食欲不振、嘔吐、便秘、腹痛、消化不良	歯槽出血、吐血	下痢
血液／リンパ系		好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少、好中球増加症、白血球増加症		
心・血管系			心筋梗塞	

	10%以上	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明
代謝／栄養		低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症、総蛋白減少	血中アミラーゼ増加	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、Al-P上昇	血中ビリルビン増加	
精神・神経系		頭痛、不眠症、末梢神経障害		
呼吸器		鼻出血、呼吸困難、咳嗽	喀血	
皮膚／皮膚付属器	発疹(45.0%)、ざ瘡/ざ瘡様皮膚炎（44.5%)、皮膚乾燥、爪囲炎、そう痒症、皮膚亀裂	爪の障害、脱毛症、皮膚毒性、手足症候群、多毛症、口唇炎、蕁麻疹、皮膚反応、毛髪障害	剥脱性皮膚炎	皮膚障害
眼[注1]		結膜炎、眼瞼炎	角膜炎	
その他		過敏症、尿蛋白	C-反応性蛋白増加、尿中ウロビリン陽性、血尿、尿中血陽性、卵巣嚢胞破裂	放射線性皮膚炎[注2]、遅発性放射線障害[注2]

発現頻度は国内外臨床試験（EMR62202-049、-053、-056、-002、-006及び-013試験）計6試験の結果に基づき算出した。

注1）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

注2）放射線療法との併用時における発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い日局生理食塩液で希釈してあるいは希釈せずに投与すること。

14.1.2 他の薬剤との混注はしないこと。

14.1.3 本剤は、振とうしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与終了後は、本剤と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

14.2.2 開封後は速やかに使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m^{2}で点滴静注[注1]した時の血清中濃度推移を図1に、また、薬物動態パラメータを表1に示す。最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は49～396.7μg/mL、また、血清中濃度曲線下面積（AUC）の平均値は3469～34817μg・h/mLで、投与量とC_{max}又はAUCとの間に線形性が認められた。消失相半減期（$t_{1/2}$）の平均値は53.9～111.4時間であった。クリアランス（CL）の平均値は0.014～0.029L/h/m^{2}で、100～250mg/m^{2}の用量範囲でCL値は投与量とともに減少し、250mg/m^{2}以上ではCL値は安定していた。定常状態における分布容積（V_{ss}）と投与量との間に明らかな傾向は認められなかった。

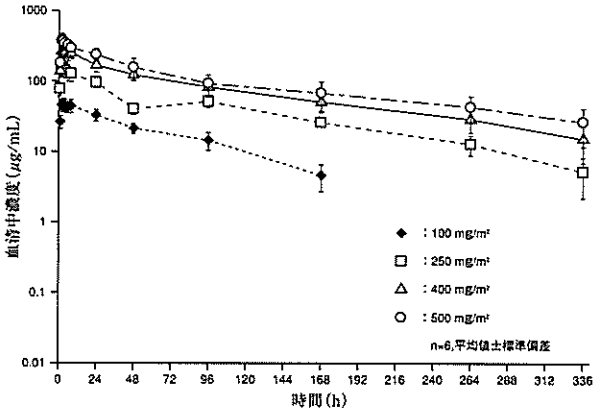


図1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m^{2}で点滴静注した時の血清中濃度推移

表1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m^{2}で点滴静注した時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg/m^2 (n=6)	250mg/m^2 (n=6)	400mg/m^2 (n=6)	500mg/m^2 (n=6)	400/250mg/m^2 (n=6)[c]
C_{max}（μg/mL）[a]	49 (8.5)	157 (31.9)	287.2 (37.9)	396.7 (83.6)	297.8 (30.5)
AUC(INF) (μg・h/mL)[a]	3469 (583)	12132 (2300)	25823 (6525)	34817 (11498)	29213 (6431)
$t_{1/2}$(hr)[a]	53.9 (16.8)	74.3 (12.3)	101 (31)	111.4 (19.2)	106 (23.7)
T_{max}(hr)[b]	3.0 (1.9, 8.0)	2.5 (2.0, 3.0)	2.75 (2.0, 8.0)	2.5 (2.0, 6.0)	2.5 (2.0, 3.0)
CL(L/h/m^2)[a]	0.029 (0.005)	0.021 (0.004)	0.016 (0.005)	0.017 (0.009)	0.014 (0.003)
MRT(h)[a]	77.7 (24.9)	115.5 (14.9)	136.1 (33.2)	147.3 (36.6)	148.9 (32.6)
V_{ss}(L/m^2)[a]	2.22 (0.47)	2.42 (0.37)	2.14 (0.38)	2.22 (0.44)	2.08 (0.4)

a：算術平均値（標準偏差）

b：中央値（最小値, 最大値）

c：初回投与量400mg/m^{2}で点滴静注した時の薬物動態パラメータ値を示す。

注1）本剤の承認された用法及び用量は、週1回、初回は400mg/m^2（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注である。

16.1.2 反復投与

固形癌患者を対象とし、400mg/m^{2}の初回投与に続き、7日後から250mg/m^{2}の週1回反復投与[注2]を行い、また、250、400及び500mg/m^{2}の初回投与に続き、14日後から250mg/m^{2}の週1回反復投与を行った結果、9週目の平均トラフ濃度（C_{min}）は83～114μg/mLの範囲であった[4]。

注2）本剤の承認された用法及び用量は、週1回、初回は400mg/m^2（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注である。

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析を実施し、体表面積、年齢、性別、人種、肝機能及び腎機能の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。その結果、体表面積が1.3から2.3m^{2}に増加するとCL値は1.8倍増加した。女性患者のCL値は男性患者より25%低かったが、臨床試験で安全性に男女差が観察されていないことから、性別に基づく用量調節の必要はないと考えられた。他の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった[5]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

セツキシマブとイリノテカン塩酸塩水和物の併用投与試験を行った結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった[6]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62202-049/CA225-259）

イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となり、

フッ化ピリミジン系薬剤及びオキサリプラチンに不応もしくは耐容不能となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者（39例）に、本剤とイリノテカン塩酸塩水和物（毎週投与法又は2週間間隔投与法）を併用投与した結果、奏効率は30.8%（95%信頼区間：17.0, 47.6）であった[7]。

安全性評価症例39例中、主な副作用は、ざ瘡（87.2%）、発疹（61.5%）、食欲不振（56.4%）、皮膚乾燥（51.3%）、爪囲炎（51.3%）、下痢（51.3%）、口内炎（51.3%）、低マグネシウム血症（51.3%）、そう痒症（43.6%）、悪心（43.6%）、疲労（43.6%）、リンパ球数減少（30.8%）であった。[7.5参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験（EMR62202-013）

化学療法の前治療歴のないEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と5-FU・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩水和物療法（FOLFIRI）併用[注1]及びFOLFIRIを比較した第Ⅲ相試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに*KRAS*遺伝子変異[注2]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：1063例）[8)-10)]。

対象	全症例（1198例）		*KRAS*野生型（666例）		*KRAS*変異型（397例）	
	本剤及びFOLFIRI併用（599例）	FOLFIRI（599例）	本剤及びFOLFIRI併用（316例）	FOLFIRI（350例）	本剤及びFOLFIRI併用（214例）	FOLFIRI（183例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	8.9ヵ月（8.0, 9.5）	8.0ヵ月（7.6, 9.0）	9.9ヵ月（9.0, 11.3）	8.4ヵ月（7.4, 9.2）	7.4ヵ月（6.1, 8.0）	7.7ヵ月（7.3, 9.2）
ハザード比（95%信頼区間）	0.851（0.726, 0.998）		0.696（0.558, 0.867）		1.171（0.887, 1.544）	
P値	0.0479		0.0012		0.2648	
生存期間中央値（95%信頼区間）	19.9ヵ月（18.5, 21.3）	18.6ヵ月（16.6, 19.8）	23.5ヵ月（21.2, 26.3）	20.0ヵ月（17.4, 21.7）	16.2ヵ月（14.9, 17.9）	16.7ヵ月（14.9, 19.4）
ハザード比（95%信頼区間）	0.878（0.774, 0.995）		0.796（0.670, 0.946）		1.035（0.834, 1.284）	
P値	0.0419		0.0093		0.7549	

注1）FOLFIRIは以下のスケジュールで投与
イリノテカン塩酸塩水和物を180mg/m^2、5-FUを400mg/m^2（急速静脈内投与法）、2400mg/m^2（46時間持続静脈内投与法）及びレボホリナートカルシウム200mg/m^{2}又はホリナートカルシウム400mg/m^{2}を2週間間隔で投与する。

注2）*KRAS*遺伝子コドン12及び13が検討された。

レトロスペクティブに*RAS*（*KRAS*又は*NRAS*）遺伝子変異[注3]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：827例）。

対象	*RAS*野生型（367例）		*RAS*変異型（460例）	
	本剤及びFOLFIRI併用（178例）	FOLFIRI（189例）	本剤及びFOLFIRI併用（246例）	FOLFIRI（214例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	11.4ヵ月（10.0, 14.6）	8.4ヵ月（7.4, 9.4）	7.4ヵ月（6.4, 8.0）	7.5ヵ月（7.2, 8.5）
ハザード比（95%信頼区間）	0.56（0.41, 0.76）		1.10（0.85, 1.42）	
P値	0.0002		0.4696	
生存期間中央値（95%信頼区間）	28.4ヵ月（24.7, 31.6）	20.2ヵ月（17.0, 24.5）	16.4ヵ月（14.9, 18.4）	17.7ヵ月（15.4, 19.6）
ハザード比（95%信頼区間）	0.69（0.54, 0.88）		1.05（0.86, 1.28）	
P値	0.0024		0.6355	

注3）*KRAS*遺伝子コドン12、13、59、61、117、146及び*NRAS*遺伝子コドン12、13、59、61、117、146の変異が検討された。

安全性評価症例600例中、主な副作用（30%以上に発現）は、下痢、悪心、好中球減少症、脱毛症、嘔吐及び発疹であった。[7.5参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（NCIC CTG CO.17/CA225-025）

フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴があり、イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法及びオキサリプラチンを含む化学療法で無効となった又は適応とならないEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とBest supportive care（BSC）及びBSCのみを比較した第Ⅲ相試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに*KRAS*遺伝子変異[注2]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：394例）[11]。

対象	全症例（572例）		*KRAS*野生型（230例）		*KRAS*変異型（164例）	
	本剤及びBSC併用（287例）	BSC（285例）	本剤及びBSC併用（117例）	BSC（113例）	本剤及びBSC併用（81例）	BSC（83例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	1.9ヵ月（1.8, 2.1）	1.8ヵ月（1.8, 1.9）	3.7ヵ月（3.1, 5.1）	1.9ヵ月（1.8, 2.0）	1.8ヵ月（1.7, 1.8）	1.8ヵ月（1.7, 1.8）
ハザード比（95%信頼区間）	0.676（0.568, 0.804）		0.401（0.299, 0.536）		1.002（0.732, 1.371）	
P値	<0.0001		<0.0001		0.9895	
生存期間中央値（95%信頼区間）	6.1ヵ月（5.4, 6.7）	4.6ヵ月（4.2, 4.9）	9.5ヵ月（7.7, 10.3）	4.8ヵ月（4.2, 5.5）	4.5ヵ月（3.8, 5.6）	4.6ヵ月（3.6, 5.5）
ハザード比（95%信頼区間）	0.766（0.637, 0.921）		0.552（0.408, 0.748）		0.990（0.705, 1.389）	
P値	0.0046		<0.0001		0.9522	

安全性評価症例288例中、主な副作用は、発疹／落屑（86.1%）、皮膚乾燥（41.7%）、疲労（37.8%）、そう痒症（37.2%）、悪心（26.0%）、皮膚-その他（21.5%）であった。[7.5参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験（EMR62202-025/CA225-006）

イリノテカン塩酸塩水和物の治療歴がなく、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用[注4]及びイリノテカン塩酸塩水和物単独[注5]を比較した試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに*KRAS*遺伝子変異[注2]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：300例）[12]。

対象	全症例（1298例）		*KRAS*野生型（192例）		*KRAS*変異型（108例）	
	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（648例）	イリノテカン塩酸塩水和物単独（650例）	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（97例）	イリノテカン塩酸塩水和物単独（95例）	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（49例）	イリノテカン塩酸塩水和物単独（59例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	3.98ヵ月（3.15, 4.14）	2.56ヵ月（2.14, 2.69）	3.98ヵ月（2.79, 5.36）	2.79ヵ月（2.37, 3.25）	2.60ヵ月（1.54, 3.58）	2.69ヵ月（1.51, 2.79）
ハザード比（95%信頼区間）	0.692（0.617, 0.776）		0.773（0.572, 1.044）		0.996（0.668, 1.485）	
P値	<0.0001		0.0954		0.9853	
生存期間中央値（95%信頼区間）	10.71ヵ月（9.59, 11.30）	9.99ヵ月（9.13, 11.33）	10.94ヵ月（7.79, 13.24）	11.56ヵ月（9.46, 18.63）	8.41ヵ月（6.14, 11.01）	10.68ヵ月（8.41, 13.96）
ハザード比（95%信頼区間）	0.975（0.854, 1.114）		1.285（0.894, 1.846）		1.277（0.813, 2.005）	
P値	0.7115		0.1755		0.2874	

注4）イリノテカン塩酸塩水和物は、前治療（イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法）と同じスケジュールを選択
イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量[注6]：350mg/m^{2}を3週間間隔で投与、180mg/m^{2}を2週間間隔で投与、又は125mg/m^{2}を1週間間隔で4回

投与し、その後3週間休薬

注5) イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量[注6]：350mg/m^2（3週間間隔）

注6) イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能または再発）における国内承認用法・用量：

A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

安全性評価症例638例中、主な副作用は、下痢（4.7%）、嘔吐（2.5%）、発熱性好中球減少症（2.0%）、好中球減少症（1.4%）、過敏症（1.4%）、発熱（1.3%）、悪心（1.3%）であった。[7.5参照]

17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験（EMR62202-007）

イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用[注4]及び本剤単独投与を比較した第Ⅱ相試験の成績は次のとおりである[13]。

	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（218例）	本剤単独（111例）	P値	ハザード比
奏効率（95%信頼区間）	22.9%（17.5, 29.1）	10.8%（5.7, 18.1）	0.0074	—
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	4.1ヵ月（2.8, 4.3）	1.5ヵ月（1.4, 2.0）	<0.0001	0.54（0.42, 0.71）
生存期間中央値（95%信頼区間）	8.6ヵ月（7.6, 9.6）	6.9ヵ月（5.6, 9.1）	0.48	0.91（0.68, 1.21）

安全性評価症例212例中、主な副作用は、下痢（71.2%）、無力症（59.9%）、発疹（57.1%）、悪心（50.5%）、嘔吐（31.1%）、口内炎（31.1%）、皮膚乾燥（30.2%）、ざ瘡（28.3%）、発熱（23.1%）、食欲不振（22.6%）、脱毛症（22.6%）及び白血球減少症（20.3%）であった。[7.5参照]

〈頭頸部癌〉

17.1.6 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62241-053試験）

局所進行の頭頸部扁平上皮癌（ステージⅢ又はⅣ）（上咽頭癌、口腔癌を除く）患者（22例）に、本剤投与と放射線療法（同時追加照射法）を併用した結果、奏効率は81.8%（95%信頼区間：59.7, 94.8）であった[14]。

安全性評価症例22例中、主な副作用は、皮膚乾燥（68.2%）、ざ瘡（63.6%）、粘膜の炎症（50.0%）、そう痒症（40.9%）、ざ瘡様皮膚炎（36.4%）であった。[7.7参照]

17.1.7 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62241-056試験）

再発又は転移を有する頭頸部扁平上皮癌（上咽頭癌を除く）患者（33例）に、本剤とシスプラチン及びフルオロウラシル（5-FU）を併用投与した結果、奏効率は36.4%（95%信頼区間：20.4, 54.9）であった[15]。

安全性評価症例33例中、主な副作用は、低マグネシウム血症（75.8%）、皮膚乾燥（66.7%）、ざ瘡（63.6%）、爪囲炎（57.6%）、口内炎（42.4%）、そう痒症（30.3%）であった。[7.7参照]

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（EMR62202-006/IMCL CP02-9815）

局所進行性の頭頸部扁平上皮癌（ステージⅢ又はⅣ）（上咽頭癌、口腔癌を除く）患者を対象とした本剤と放射線療法[注7]併用及び放射線療法単独を比較した試験の成績は次のとおりである[16]。

	本剤及び放射線療法併用（211例）	放射線療法単独（213例）	P値	オッズ比（OR）又はハザード比（HR）
局所コントロール中央値（95%信頼区間）	24.4ヵ月（15.7, 45.1）	14.9ヵ月（11.8, 19.9）	0.005	HR=0.680（0.520, 0.890）
生存期間中央値（95%信頼区間）	49.0ヵ月（32.8, NE）	29.3ヵ月（20.6, 41.4）	0.018	HR=0.725（0.556, 0.946）

注7) 1日1回照射法、1日2回照射法、又は同時追加照射法を用い、本剤初回投与の翌週より6～7週間かけて実施。本剤の投与は放射線治療の終了まで継続。

安全性評価症例208例中、主な副作用は、ざ瘡（61.5%）、発疹（24.5%）、悪心（23.6%）、無力症（23.1%）、粘膜障害（18.3%）、発熱及び放射線皮膚損傷（各15.4%）、皮膚乾燥（14.9%）、嚥下障害及びそう痒症（各13.9%）、体重減少（13.0%）、頭痛（12.0%）、嘔吐（10.6%）、白血球減少症及び悪寒（各10.1%）であった。[7.7参照]

17.1.9 海外第Ⅲ相試験（EMR62202-002）

再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌（上咽頭癌を除く）患者を対象とした本剤と化学療法（白金製剤及び5-FU）[注8]併用及び化学療法単独を比較した試験の成績は次のとおりである[17]。

	本剤及び化学療法併用（222例）	化学療法単独（220例）	P値	オッズ比（OR）又はハザード比（HR）
生存期間中央値（95%信頼区間）	10.1ヵ月（8.6, 11.2）	7.4ヵ月（6.4, 8.3）	0.036	HR=0.797（0.644, 0.986）

注8) 3週間を1クールとし、白金製剤（シスプラチン100mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC5）を1日目に投与、また5-FU1000mg/m^2/日を1～4日目にかけて持続投与。シスプラチンに対する毒性が発現した場合にはカルボプラチンに変更しAUC5で投与を継続。化学療法は最大6クールとし、本剤の投与は化学療法中止後も病勢進行が認められるまで継続。

安全性評価症例219例中、主な副作用は、発疹（26.9%）、ざ瘡（21.9%）、ざ瘡様皮膚炎（14.6%）、皮膚乾燥（12.8%）、悪心（11.9%）、粘膜の炎症（10.5%）、無力症（10.0%）であった。[7.7参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セツキシマブはヒトIgG$_1$の定常領域とマウス抗体の可変領域からなるキメラ型モノクローナル抗体であり、EGFR発現細胞のEGFRに対して高い親和性で結合する[18]。

18.2 抗腫瘍作用

多様なEGFR陽性癌細胞株において、セツキシマブの*in vitro*増殖阻害作用は濃度依存的であった[19]-[22]。また、セツキシマブの増殖阻害作用は多様なEGFR陽性癌細胞株（ヒト結腸癌由来GEO細胞株、ヒト咽頭癌由来FaDu細胞株等）を用いた*in vivo*モデルにおいても確認されている[23], [24]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セツキシマブ（遺伝子組換え）
Cetuximab (genetical recombination)

本　質：マウス抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG$_1$定常部からなるヒト／マウスキメラ型モノクローナル抗体をコードするcDNAの導入によりマウスハイブリドーマSP2/0-Ag14細胞株で産生される214個のアミノ酸残基（$C_{1025}H_{1595}N_{281}O_{338}S_5$；分子量：23,422.64）からなる軽鎖2分子と449個のアミノ酸残基（$C_{2308}H_{3400}N_{582}O_{674}S_{15}$；分子量：49,363.09）からなる重鎖2分子からなる糖たん白質（分子量：約151,800）

22. 包装

20mL：1バイアル（ガラスバイアル）

23. 主要文献

1) Chung CH, et al.：N Engl J Med. 2008；358(11)：1109-17.

2) Commins SP, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2009；123(2)：426-33.

3) Commins SP, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2011；127(5)：1286-93.

4) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（薬物動態）（2008年7月承認、CTD 2.7.6.2.12）

5) 社内資料：母集団薬物動態解析（2008年7月承認、CTD 2.7.2.5.3、CTD 5.3.3.5-1）

＊6) Delbaldo C, et al.：Eur J Cancer. 2005 Aug；41(12)：1739-45.

＊7) Tahara M, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2008 Nov ; 38(11) : 762-9
8) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のない結腸・直腸癌を対象としたフルオロウラシル・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩との併用）EMR62202-013試験
＊9) Van Cutsem E, et al. : J Clin Oncol. 2011 May 20 ; 29(15) : 2011-9.
＊10) Van Cutsem E, et al. : J Clin Oncol. 2015 Mar 1 ; 33(7) : 692-700.
11) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象とした単独投与）(2008年7月承認、CTD 2.7.6-2.36) NCIC CTG CO.17/CA225-025試験
＊12) Sobrero AF, et al. : J Clin Oncol. 2008 May 10 ; 26(14) : 2311-9.
13) 社内資料：海外第Ⅱ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用と単独投与の比較（2008年7月承認、CTD 2.7.6-2.1) EMR62202-007試験
＊14) Okano S, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2013 May ; 43(5) : 476-82.
＊15) Yoshino T et al. : Jpn J Clin Oncol. 2013 May ; 43(5) : 524-31.
16) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（局所進行性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした放射線療法との併用）(2012年12月承認、CTD 2.7.6.2.2) EMR62202-006/IMCL CP02-9815試験
＊17) Vermorken JB, et al. : N Engl J Med 2008 ; 359 : 1116-27
＊18) Sunada H, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1986 Jun ; 83(11) : 3825-9.
＊19) Fan Z, et al. : J Biol Chem. 1994 Nov 4 ; 269(44) : 27595-602.
20) Ciardiello F, et al. : J Natl Cancer Inst. 1998 ; 90(14) : 1087-94.
21) Morelli MP, et al. : J Cell Physiol. 2006 ; 208(2) : 344-53.
22) 社内資料：抗腫瘍作用（2008年7月承認、CTD 2.6.2.2.2)
＊23) Luo FR, et al. : Clin Cancer Res. 2005 Aug 1 ; 11(15) : 5558-65.
24) 社内資料：抗腫瘍作用（2008年7月承認、CTD 2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオファーマ株式会社
メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1丁目8番1号　アルコタワー
0120-870-088

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MERCK　メルクバイオファーマ株式会社
東京都目黒区下目黒１丁目８番１号　アルコタワー

※※2019年6月改訂（第16版）
※2018年9月改訂

活性型葉酸製剤

処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号
873929

アイソボリン®点滴静注用25mg
アイソボリン®点滴静注用100mg

ISOVORIN® INJECTION 25mg
ISOVORIN® INJECTION 100mg

※※レボホリナートカルシウム水和物注射剤

	25mg	100mg
承認番号	22000AMX00879	22000AMX00802
薬価収載	2008年6月	2008年6月
販売開始	2008年6月	2008年6月
再審査結果	2014年6月	－
※ 効能追加	2018年9月	2018年9月
国際誕生	1952年6月	1952年6月

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法は**フルオロウラシルの細胞毒性を増強**する療法であり、本療法に関連したと考えられる**死亡例**が認められている。**本療法は高度の危険性**を伴うので、**緊急時に十分に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、「**禁忌**」、「**慎重投与**」の項を参照して**適応患者の選択を慎重に行い、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、両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、同意を得てから施行すること。
2. 本療法は**重篤な骨髄抑制、激しい下痢**等が起こることがあり、その結果、**致命的な経過**をたどることがあるので、**定期的（特に投与初期は頻回）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観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
3. 本療法以外の**他の化学療法**又は**放射線照射との併用、前化学療法**を受けていた患者に対する安全性は確立していない。**重篤な骨髄抑制**等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
4. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。
5. テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、本療法との併用を行わないこと［「**相互作用**」の項参照］。

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。］
2. 下痢のある患者［下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。］
3. 重篤な感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。］
4. 多量の腹水、胸水のある患者［重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］
5. 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者［症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。］
6. 全身状態が悪化している患者［重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］
7. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
8. テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者［「相互作用」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中：

販売名 / 成分	アイソボリン点滴静注用25 mg	アイソボリン点滴静注用100 mg
※※ 有効成分	日局　レボホリナートカルシウム水和物　31.8 mg（レボホリナートとして　25.0 mg）	日局　レボホリナートカルシウム水和物　127.1 mg（レボホリナートとして　100.0 mg）
添加物	D-マンニトール　25.0 mg pH調節剤	D-マンニトール　100.0 mg pH調節剤

2. 性状

本剤は帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

pH	6.8～8.2（レボホリナート10 mg/mL注射用水）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.2（5 mg/mL注射用水） 約1（5 mg/mL生理食塩液） 約1（0.5 mg/mL生理食塩液）

※【効能・効果】

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

※【用法・用量】

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回250 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回600 mg/m²（体表面積）を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

2. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

(1)通常、成人にはレボホリナートとして1回100 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600 mg/m²（体表面積）を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

(2)通常、成人にはレボホリナートとして1回250 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600 mg/m²（体表面積）を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

(3)通常、成人にはレボホリナートとして1回200 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400～3000 mg/m²（体表面積）を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

3.小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回200 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400 mg/m²（体表面積）を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。[「重要な基本的注意」の項参照]

(注射液の調製法)

レボホリナートを投与する際には、25 mg製剤の場合は3～5 mL、100 mg製剤の場合は10～15 mLの5％ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500 mL（レボホリナートとして約0.75 mg/mL）とし点滴静脈内注射する。[「適用上の注意」の項参照]

【使用上の注意】

レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。］

(2)感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪することがある。］

(3)心疾患又はその既往歴のある患者［症状を増悪又は再発させることがある。］

(4)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。］

(5)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。］

(6)高度に進行した肝転移のある患者［血小板減少があらわれることがある。］

(7)消化管潰瘍又は出血のある患者［症状を増悪させることがある。］

(8)水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］

(9)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

(10)他の化学療法、放射線治療を受けている患者［骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。］

(11)前化学療法を受けていた患者［骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。］

2.重要な基本的注意

(1)本療法の施行に際しては、**白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数等の検査により重篤な骨髄抑制**が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで**投与を延期**すること。

(2)**下痢**のある患者は回復するまで**投与を延期**すること。

(3)国内では、本療法による手術後の補助化学療法については有効性、安全性は確立していない。

(4)**骨髄抑制**等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに**致命的な経過**をたどることがあるので、**定期的（特に投与初期は頻回）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。

(5)重篤な腸炎により**脱水症状**があらわれることがあり、ときに**致命的な経過**をたどることがあるので、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。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。

(6)**感染症・出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(7)テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[「相互作用」の項参照]

(8)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。

(9)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。

※(10)小腸癌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:レボホリナートカルシウム（小腸癌）」等）を熟読すること。

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
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 （ティーエスワン）	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(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
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の化学療法、放射線治療	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、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。	副作用が相互に増強される。
葉酸代謝拮抗剤 （スルファメトキサゾール・トリメトプリム等）	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	ホリナートによって葉酸代謝拮抗作用が減弱するためと考えられる。

4.副作用

国内第Ⅱ相臨床試験においてレボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった336例中、297例（88.4％）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢160例（47.6％）、食欲不振160例（47.6％）、悪心・嘔吐155例（46.1％）、口内炎69例（20.5％）、発熱64例（19.0％）であった。このうちグレード3[注1]以上の副作用は、下痢47例（14.0％）、食欲不振45例（13.4％）、悪心・嘔吐27例（8.0％）、発熱5例（1.5％）、口内炎3例（0.9％）であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少204例/336例（60.7％）、血色素減少136例/336例（40.5％）、総蛋白低下48例/332例（14.5％）、血小板減少46例/336例（13.7％）であった。このうちグレード3[注1]以上の臨床検査値異常例は、白血球減少59例（17.6％）、血色素減少30例（8.9％）、血小板減少8例（2.4％）であった[1]。（承認時の集計）

市販後の使用成績調査においてレボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった3236例中、1624例（50.2％）に副作用が認められ、副作用発現件数は延べ3473件であった。主な副作用は、骨髄抑制701件（21.7％）、下痢610件（18.9％）、悪心330件（10.2％）、食欲不振188件（5.8％）、嘔吐142件（4.4％）であった。また、主な臨床検査値の変動は血小板数減少48件（1.5％）、白血球数減少44件（1.4％）、好中球数減少37件（1.1％）、C-反応性蛋白増加34件（1.1％）であった。（再審査終了時）

(1)重大な副作用

1)**激しい下痢**（5％以上）：激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

2)**重篤な腸炎**（0.1～5％未満[注2]）：出血性腸炎、虚血性腸炎、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。

3) **骨髄抑制**（5％以上[注2]）：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制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。

4) **ショック**（0.1%未満[注2]）、**アナフィラキシー**（頻度不明[注3]）：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、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **白質脳症、精神・神経障害**（いずれも0.1～5％未満[注2]）：白質脳症（初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等）、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

6) **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**（いずれも頻度不明[注3]）：うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

7) **肝機能障害**（0.1～5％未満[注2]）、**黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) **急性腎障害**（0.1～5％未満[注2]）：急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) **間質性肺炎**（0.1%未満[注2]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、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投与を中止し、胸部X線等の検査を実施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。

10) **消化管潰瘍**（0.1～5％未満[注2]）、**重篤な口内炎**（0.1～5％未満）：消化管潰瘍、重篤な口内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。

11) **手足症候群**（0.1～5％未満[注2]）：手足症候群（手掌、足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等）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。

12) **播種性血管内凝固症候群**（DIC）（0.1～5％未満[注2]）：播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。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。

13) **嗅覚脱失**（頻度不明[注3]）：嗅覚障害（長期投与症例に多い）があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

14) **高アンモニア血症**（頻度不明[注3]）：意識障害を伴う高アンモニア血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。

15) **急性膵炎**（頻度不明[注3]）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇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。

16) **劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、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）、溶血性貧血**（いずれも頻度不明[注3]）：フルオロウラシルの類似化合物（テガフール等）で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、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）、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、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

下記のような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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	5％以上	0.1～5％未満	0.1%未満	頻度不明[注3]
消化器[注4]	食欲不振、悪心・嘔吐	味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎、口唇炎・口角炎[注2]、舌炎[注2]、腹部膨満感[注2]	下血[注2]	胸やけ
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン上昇	Al-P上昇、LDH上昇		
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿[注2]		クレアチニンクリアランス低下
精神神経系		しびれ、めまい[注2]、末梢神経障害[注2]		
皮膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化、そう痒感[注2]、爪の異常[注2]	浮腫[注2]、紅潮[注2]、光線過敏症[注2]、糜爛[注2]	水疱
過敏症[注5]		発疹		
循環器		胸痛[注2]	心電図異常（ST上昇、T逆転、不整脈等）[注2]	胸内苦悶
眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎[注2]	
その他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症	倦怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、電解質異常（低ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低カルシウム血症）、頭痛[注2]、白血球増多[注2]、CRP上昇[注2]、好酸球増多[注2]		耐糖能異常

注1：日本癌治療学会「副作用の記載様式」1986年
注2：使用成績調査より頻度を算出
注3：承認時臨床試験もしくは使用成績調査で発現していないため頻度不明。
注4：潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。
注5：投与を中止すること。

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、特に骨髄抑制、消化器障害（激しい下痢、重篤な口内炎等）、皮膚障害、精神神経系の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など、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[フルオロウラシルの動物実験（ラット、マウス）で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]

(2)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.小児等への投与

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

8.適用上の注意

(1)投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

(2)投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

(3)調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

9.その他の注意

(1)フルオロウラシル系薬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（MDS）が発生したとの報告がある。

(2)フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

(3)葉酸の投与により、ビタミンB_{12}欠乏による巨赤芽球性貧血（悪性貧血等）が隠蔽されるとの報告がある。

【薬物動態】

1.血中濃度[2)]

健康成人にレボホリナート125 mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度は点滴開始2時間後にみられ、その値は7.5 μg/mLである。また、半減期は0.67時間である。

癌患者にレボホリナート125、250 mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度はそれぞれ点滴開始2時間後にみられ、その値は9.7、25.9 μg/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である。

2.代謝[2,3)]

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物として*S*-methyl tetrahydrofolate（*S*-5-CH_3-THF）が検出されている。*S*-5-CH_3-THFのC_{max}及びAUCは、2時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

3.排泄[2)]

健康成人にレボホリナート125 mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいは*S*-5-CH_3-THFとして尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与24時間後で投与量の46.4%、31.8%である。

【臨床成績】

1.胃癌及び結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法

国内で実施されたレボホリナート・フルオロウラシル療法の臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

疾患名	奏効率（有効以上例/適格例）
胃癌	29.8%（50/168）
結腸・直腸癌	30.2%（54/179）

2.治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験[5)]におけるFOLFIRINOX法群（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85 mg/m²、ホリナート400 mg/m²[注1)]、イリノテカン塩酸塩水和物180 mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400 mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m²を46時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM1000 mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す）の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG[注2)] Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の1.5倍以下）等が設定された。

疾患名	投与群	例数（ITT）	生存期間（主要評価項目）	
			中央値（月）	ハザード比 P値[注3)]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1：ホリナート400 mg/m²は本剤200 mg/m²に相当する。
注2：Eastern Cooperative Oncology Group
注3：log-rank検定

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法（1サイクルを2週間として第1日目にオキサリプラチン85 mg/m²、本剤200 mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180 mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400 mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400 mg/m²を46時間かけて持続静注）の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG[注1)] Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者は除外された。また、1サイクル目の投与可能条件として、好中球数（2,000/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限以下）等が設定された。

疾患名	奏効率（有効例/適格例）
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%（14/36）

注1：Eastern Cooperative Oncology Group

【薬効薬理】

1.抗腫瘍効果増強作用

(1)*in vitro*試験[6)]

ヒト結腸・直腸癌細胞（COLO201）、ヒト胃癌細胞（TMK-1, KATOⅢ, MKN28）に対し20 μM濃度のレボホリナートを用いた*in vitro*試験で、フルオロウラシルの抗腫瘍効果増強作用が認められている。

(2)*in vivo*試験[7,8)]

ヒト大腸癌Co-4細胞及びヒト胃癌H-111細胞を移植したヌードマウスに対し、レボホリナート（200 mg/kg）とフルオロウラシル（90 mg/kg）の併用で腫瘍細胞増殖抑制効果を示す。

2.作用機序

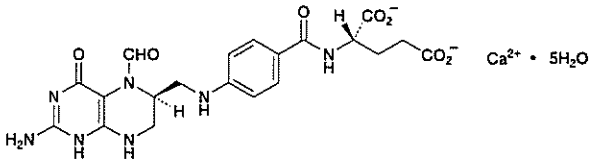
レボホリナートは、Biochemical Modulationによりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン一リン酸（FdUMP）が、チミジル酸合成酵素（thymidylate synthase：TS）と結合し、TS活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制しDNA合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10メチレンテトラヒドロ葉酸（5,10-CH_2-THF）となる。この5,10-CH_2-THFはFdUMP、TSと強固な三元複合体（ternary complex）を形成し、TSの解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボホリナートカルシウム水和物（Calcium Levofolinate Hydrate）

化学名：Monocalcium *N*-[4-{[(6*S*)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl]methyl}amino)benzoyl]-L-glutamate pentahydrate

構造式：



分子式：$C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \cdot 5H_2O$

分子量：601.58

旋光度：〔α〕$_D^{20}$：−10～−15°

（脱水及び脱溶媒物に換算したもの0.25 g、pH8.1の0.2 mol/Lトリス緩衝液、25 mL、100 mm）。

性　状：本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

【包　装】

アイソボリン点滴静注用25 mg　：10バイアル

アイソボリン点滴静注用100 mg：5バイアル

【主要文献】

1)社内資料：副作用集計　[L70010000049]

2)川田　和仁ほか：薬理と治療 22(9)：3889, 1994　[L70010000129]

3)佐々木　常雄ほか：癌と化学療法 20(4)：485, 1993　[L70010000073]

4)Conroy, T. et al.：N Engl J Med. 364(19)：1817, 2011 [L20110524044]
5)社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する資料 [L20131121004]
6)Sugimoto Y. et al.：Cancer Chemother Pharmacol 30：417, 1992 [L70010000012]
7)Kase S. et al.：Surg Today 23(7)：615, 1993 [L70010000045]
8)加瀬　卓ほか：日本外科学会雑誌 94(6)：659, 1993 [L70010000118]

【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
003
PAA12268

※※2020年4月改訂(第21版)
※2019年12月改訂

貯法	室温保存
使用期限	容器及び外装に記載

抗悪性腫瘍剤

劇薬・処方箋医薬品*

カンプト®点滴静注40mg
カンプト®点滴静注100mg

CAMPTO® 40mg for I.V. infusion
CAMPTO® 100mg for I.V. infusion

イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注

日本標準商品分類番号
87424

	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
承認番号	22000AMX01082	22000AMX01084
薬価収載	2008年6月	
販売開始	2008年6月	
再審査結果	2007年6月	
効能追加	2013年12月	
国際誕生	1994年1月	

*注意－医師等の処方箋により使用すること

〔警　　告〕

1．本剤使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2．本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。
(1) 骨髄機能抑制のある患者
(2) 感染症を合併している患者
(3) 下痢(水様便)のある患者
(4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
(5) 間質性肺炎又は肺線維症の患者
(6) 多量の腹水、胸水のある患者
(7) 黄疸のある患者
(8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
(9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3．本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
4．投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、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。
5．骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。
(1) 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
(2) 投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満)の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。
(3) 投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

(1) 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。]
(2) 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。]
(3) 下痢(水様便)のある患者
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。]
(4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
[腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
(5) 間質性肺炎又は肺線維症の患者
[症状が増悪し、致命的となることがある。]
(6) 多量の腹水、胸水のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
(7) 黄疸のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
(8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
(9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※※〔組成・性状〕

販売名	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
成分・含量 1バイアル中	日局イリノテカン塩酸塩水和物40mg/2mL	日局イリノテカン塩酸塩水和物100mg/5mL
添加物 1バイアル中	D-ソルビトール90mg、乳酸、pH調節剤(水酸化ナトリウム)	D-ソルビトール225mg、乳酸、pH調節剤(水酸化ナトリウム)
pH	3.0～4.0	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	1.0～1.3	
外観	微黄色澄明の液	

〔効能・効果〕

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、
子宮頸癌、卵巣癌、
胃癌(手術不能又は再発)、結腸・直腸癌(手術不能又は再発)、
乳癌(手術不能又は再発)、
有棘細胞癌、
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、
小児悪性固形腫瘍、
治癒切除不能な膵癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1注)遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
注)本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。
(2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〔用法・用量〕

1．小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能又は再発)及び有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌(手術不能又は再発)はA法又はB法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を、治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。

A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m²を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

E法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m²を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2．A法、B法及びE法では、本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。

C法では、本剤投与時、投与量に応じて250mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

D法では、本剤投与時、投与量に応じて100mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2クール目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種　類	程　度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用[注1]	程　度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm³未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm³未満 4)発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	グレード3[注2]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm³未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	本剤を120mg/m²に減量する。
	3.0mg/dL超	本剤を90mg/m²に減量する。
粘膜炎	グレード3[注2]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
手足症候群		

注1)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2)CTCAE version 4.0。

減量時の投与量(オキサリプラチン85mg/m²、本剤180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	オキサリプラチン	本剤	フルオロウラシル持続静注
−1	65mg/m²	150mg/m²	1,800mg/m²
−2	50mg/m²	120mg/m²	1,200mg/m²
−3	中止	中止	中止

〔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**
[肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]

(2) **腎障害のある患者**
[腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]

(3) **糖尿病の患者(十分な管理を行いながら投与すること)**
[高度な下痢の持続により脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。]

(4) **全身衰弱が著しい患者**
[副作用が強く発現するおそれがある。]

(5) **遺伝性果糖不耐症の患者**
[本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。]

(6) **高齢者(「高齢者への投与」の項参照)**

(7) **小児(「小児等への投与」の項参照)**

2．重要な基本的注意

(1) 本剤は**点滴静注**により使用すること。

(2) **重篤な過敏反応**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

(3) **骨髄機能抑制、高度な下痢等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、**頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、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。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

① **骨髄機能抑制**

本剤の投与にあたっては、白血球の変動に十分留意し、投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満)の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者及びCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。

白血球減少(好中球減少)を認めた場合には、観察を十分に行い、減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多剤の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。

② **下　痢**

本剤の投与により排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。したがって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。

下痢が発現した場合には、以下の事項に留意すること。

○高度な下痢の持続により、脱水及び電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。

・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと)。
・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。
・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

○高度な下痢や嘔吐に伴いショック(循環不全)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。

遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

(4) **重症感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎**の発現又は増悪に十分注意すること。

(5) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあらわれるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(6) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。

(7) 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。

(8) Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。

(9) 本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase、UGT)の2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)[1)~3)]。

(10) 小児悪性固形腫瘍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：イリノテカン塩酸塩水和物(小児悪性固形腫瘍)」等)を熟読すること。

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
アタザナビル硫酸塩(レイアタッツ)	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン等) リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバプタン塩酸塩等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール 等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort;セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCが約40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

4．副作用

副作用発生状況の概要

【承認時までの臨床試験】

(単独投与)

単独投与による臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例1,245例中55例(4.4%)に、適格例1,150例中45例(3.9%)に認められた。本剤単独投与による安全性評価症例1,134例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

(FOLFIRINOX法)

膵癌に対するFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)による第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例36例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

【非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験】

非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験における本剤投与例(シスプラチンと本剤併用療法群234例：1クールを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²を第1、8、15日に投与、本剤単独療法群130例：1クールを4週間として本剤100mg/m²を第1、8、15日に投与)において、本治療との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例364例中3例(0.8%：シスプラチンと本剤併用療法群2例、本剤単独療法群1例)に認められた。シスプラチンと本剤併用療法群及び本剤単独療法群における安全性評価症例351例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

【市販後の全症例調査】

再審査期間中(平成6年4月～平成12年1月)に、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、本剤投与例16,549例中188例(1.1%)に認められた。市販後に行われた副作用発生状況調査(平成6年4月～平成7年3月)、使用成績調査(平成7年4月～平成12年1月)などの全症例調査における調査終了症例15,385例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種類	主な副作用の発現頻度					
	承認時までの臨床試験(単独投与)(1,134例対象)	承認時までの臨床試験(FOLFIRINOX注)(36例対象)	第Ⅲ相臨床試験			市販後の全症例調査[注](15,385例対象)
			単独投与(127例対象)	併用療法(224例対象)	合計(351例対象)	
血液						
白血球減少	78.9%	91.7%	70.9%	90.6%	83.5%	73.1%
(2,000/mm³未満のもの)	(33.5%)	(44.4%)	(11.0%)	(39.3%)	(29.1%)	(34.5%)
ヘモグロビン減少	54.8%	86.1%	66.9%	90.6%	82.1%	57.3%
血小板減少	15.3%	88.9%	2.4%	19.6%	13.4%	28.0%
発熱性好中球減少症	0%	22.2%	0%	0%	0%	0%
消化器						
下痢	61.9%	83.3%	60.6%	72.3%	68.1%	43.0%
(高度なもの)	(20.4%)	(8.3%)	(15.0%)	(12.5%)	(13.4%)	(10.2%)
悪心・嘔吐	74.1%	88.9%	71.7%	91.5%	84.3%	52.5%
食欲不振	75.4%	86.1%	82.7%	94.6%	90.3%	48.1%
腹痛	23.2%	16.7%	25.2%	36.2%	32.2%	12.2%
腸管麻痺	2.3%	0%	17.3%	16.1%	16.5%	1.6%
(腸閉塞)	(0.8%)	(0%)	(1.6%)	(1.3%)	(1.4%)	(0.4%)
腸管穿孔	0%	0%	0%	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3%	0%	0%	0%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.04%
腸炎(部位不明)	0%	5.6%	0%	0%	0%	0.1%
肝臓						
肝機能障害	0%	0%	0%	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1%	0%	0%	0%	0%	0.06%
腎臓						
急性腎障害	0%	0%	0%	0%	0%	0.05%
呼吸器						
間質性肺炎	1.3%	2.8%	2.4%	0.4%	1.1%	0.9%
循環器						
心筋梗塞	0%	0%	0%	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0%	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	0%	0%	0%	0%	0.04%

注)副作用発生状況調査1,040例、使用成績調査13,935例、非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験351例、子宮頸癌・卵巣癌に対する併用第Ⅱ相臨床試験56例、非ホジキンリンパ腫に対する併用第Ⅰ相臨床試験3例の集計

なお、以下の(1)、(2)に示す副作用発現頻度は、承認時までの臨床試験(1,170例)及び市販後の全症例調査(平成6年4月～平成12年1月：15,385例)に基づき算出した。副作用自発報告(平成12年1月～)にて報告された副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

① 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(73.5%)、好中球減少(60.3%)、血小板減少(27.4%)、貧血(57.2%)、発熱性好中球減少症(0.05%)等があらわれるので、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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されているので、頻回に血液検査を実施し、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。

・重症感染症(敗血症、肺炎等)

重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症(頻度不明)、肺炎(頻度不明)等の重症感染症があらわれることがある。

・播種性血管内凝固症候群(DIC)

重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群(頻度不明)があらわれることがある。

② 高度な下痢、腸炎

下痢(44.4%)、大腸炎(0.1%)、小腸炎(0.04%)、腸炎(部位不明：0.1%)があらわれるので、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。なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック(循環不全:頻度不明)を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

③ 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔(0.02%)、消化管出血(下血、血便を含む:0.1%)、腸管麻痺(1.7%)、腸閉塞(0.4%)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。なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤(ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等)の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。

④ 間質性肺炎

間質性肺炎(0.9%)があらわれることがあるので、定期的に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。

⑤ ショック、アナフィラキシー

ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

⑥ 肝機能障害、黄疸

肝機能障害(1.1%)、黄疸(0.06%)があらわれることがあるので、定期的に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。

⑦ 急性腎障害

急性腎障害(0.05%)があらわれることがあるので、定期的に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。

⑧ 血栓塞栓症

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

⑨ 脳梗塞

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

⑩ 心筋梗塞、狭心症発作

心筋梗塞(0.01%)、狭心症発作(0.02%)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 心室性期外収縮

心室性期外収縮(0.05%)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。

(2) その他の副作用

次表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、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度			
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛	食道炎、吐血、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチニンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿
呼吸器			呼吸困難、PaO_2低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽
過敏症			発疹、瘙痒感	蕁麻疹
皮膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤、紅斑、手足症候群、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害
循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧
その他			倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇、注射部位反応(発赤、疼痛等)、血管炎、流涙

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おり、排泄が遅れることから、骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、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女性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をするよう指導すること。〔動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。〕

(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。〕

(3) 授乳中の女性には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

(1) 小児悪性固形腫瘍

幼児又は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。低出生体重児、新生児又は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。〕

(2) 小児悪性固形腫瘍以外

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。〔使用経験が少ない。〕

8. 適用上の注意

(1) 調製時

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、眼、粘膜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。

(2) 投与経路

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与時

① 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・壊死を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

② 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

③ 本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間におよぶ場合には遮光して投与すること。

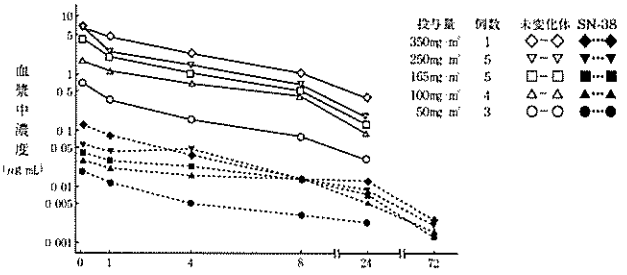
9. その他の注意

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群(本剤80 mg/m²を第1、8日目、シスプラチン 80mg/m²を第1日目に投与し3週毎に繰り返す)での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m²に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった[4]。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度[5]

各種悪性腫瘍患者に、本剤50~350mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物(SN-38)の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、$t_{1/2}$が3.7~5.8時間であったが、SN-38の$t_{1/2}$は11.4~18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及びSN-38は投与後72時間程度でほぼ完全に血中から消失した。



イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移

各種悪性腫瘍患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)、SN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m²)	症例数	Cmax(μg/mL)		$t_{1/2}$(hr)		AUC(μg·hr/mL)	
		CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38
50	3	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	4	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	5	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	5	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	1	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

注)本剤の承認された1回用量は、180mg/m²以下である(「用法・用量」の項参照)。

2. 分布[6][7]

参考(動物実験)

ラットに^{14}C標識体を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた。

3．代　謝

ヒトの肝及び各組織において、本剤はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される[8][9]。その他本剤は、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換される[10][11]。

SN-38は、主に肝の代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の一分子種であるUGT1A1によりグルクロン酸抱合され、SN-38のグルクロン酸抱合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄される[12][13]。

UGT1A1には*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*等の遺伝子多型が存在し、*UGT1A1*6*、もしくは*UGT1A1*28*においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順にSN-38Gの生成能力が低下し、SN-38の代謝が遅延する[1]~[3]。

日本人における*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*のアレル頻度は13.0～17.7%、8.6～13.0%との報告がある[14]。

各種癌患者(176例)におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比[注1]との関連性は次表のとおりである[3]。

遺伝子多型	AUC比[注1]	
	例数	中央値(四分位範囲)
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	85	5.55 (4.13－7.26)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62 (2.74－5.18)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07 (1.45－3.62)

注)SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

参考(動物実験)

ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される[15][16]。

4．排　泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m²又は250mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3～21.1%、SN-38が0.11～0.15%であった。

〔臨床成績〕

【承認時までの臨床試験】

(単独投与)

国内で実施された本剤単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
小細胞肺癌[17]	37.1 (13／35)	31.7 (13／41)
非小細胞肺癌[17]	24.7 (23／93)	21.1 (23／109)
子宮頸癌[18]	23.6 (13／55)	19.7 (13／66)
卵巣癌[18]	23.6 (13／55)	19.1 (13／68)
胃　癌[19]	23.3 (14／60)	18.4 (14／76)
結腸・直腸癌[20]	32.1 (17／53)	27.0 (17／63)
乳　癌[21]	23.1 (15／65)	20.0 (15／75)
有棘細胞癌[22]	39.4 (13／33)	31.7 (13／41)
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)[23]	41.9 (26／62)	37.7 (26／69)

(FOLFIRINOX法)

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM 1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった[24][25]。対象患者はECOG[注1] Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数(ITT)	生存期間(主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比 P値[注2]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1)Eastern Cooperative Oncology Group。
注2)log-rank検定。

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった[26]。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

疾患名	奏効率(有効例／適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9% (14/36)

【非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験】

独立した2つのグループ(Aグループ[27]及びBグループ[28])において非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験を国内で実施した。Aグループ及びBグループにおけるシスプラチンと本剤併用療法群(1クールを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²を第1、8、15日に投与)、シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群(1クールを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、ビンデシン硫酸塩3mg/m²を第1、8、15日に投与)及び本剤単独療法群(1クールを4週間として本剤100mg/m²を第1、8、15日に投与)の成績は、次表のとおりであった。

腫瘍縮小効果

グループ	投与群	奏効率%(CR+PR／評価対象例)
A	シスプラチンと本剤併用療法群	43.7% (55／126例)
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	31.7% (38／120例)
	本剤単独療法群	20.5% (26／127例)
B	シスプラチンと本剤併用療法群	28.6% (28／98例)
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	21.8% (22／101例)

生存期間及び生存率

グループ	投与群	例数	MST(週)	生存率(%)		
				年数	点推定	95%CI
A	シスプラチンと本剤併用療法群	129	50.0	1年	46.5	37.8－55.2
				2年	19.4	12.5－26.3
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	122	45.6	1年	38.3	29.6－47.0
				2年	18.7	11.7－25.8
	本剤単独療法群	129	46.0	1年	41.8	33.2－50.4
				2年	21.9	14.6－29.3
B	シスプラチンと本剤併用療法群	100	44.7	1年	42.5	32.8－52.3
				2年	14.2	7.3－21.1
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	103	49.6	1年	47.6	37.9－57.2
				2年	17.5	10.1－24.8

MST：生存期間中央値　CI：信頼区間

【UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率】[3)]

国内において本剤単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m²を1週間間隔又は150mg/m²を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率(例数)	グレード3の下痢発現率(例数)
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	14.3% (3/21)	14.3% (3/21)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	24.1% (7/29)	6.9% (2/29)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	80.0% (4/5)	20.0% (1/5)

〔薬効薬理〕

イリノテカン塩酸塩水和物は、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤である[29)]。

本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に加水分解されるプロドラッグである[30)]。

1．抗腫瘍作用[31)~33)]

移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210及びP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す。また、*in vitro*試験においてヒト膵癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した。

2．作用機序[30)]

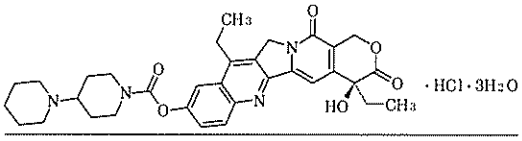
I型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

※※〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：イリノテカン塩酸塩水和物
(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)(JAN)

化学名：(4*S*)-4, 11-Diethyl-4-hydroxy-3, 14-dioxo-3, 4, 12, 14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3', 4': 6, 7]indolizino[1, 2-*b*]quinolin-9-yl[1, 4'-bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate

構造式：



分子式：$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量：677.18

性　状：本品は微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。
本品は光によって徐々に黄褐色となり、分解する。
融点：約255℃(分解)。
本品は結晶多形が認められる。

〔取扱い上の注意〕

1．薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
2．凍結しないように注意すること。

〔包　装〕

カンプト点滴静注40mg　2mL　1バイアル
カンプト点滴静注100mg　5mL　1バイアル

〔主要文献〕

1) Ando Y, et al：*Cancer Res* **60**：6921-6926, 2000.
2) Innocenti F, et al：*J Clin Oncol* **22**：1382-1388, 2004.
3) Minami H, et al：*Pharmacogenet Genomics* **17**：497-504, 2007.
4) Zatloukal P, et al：*Ann Oncol* **21**：1810-1816, 2010.
5) 田口鐵男 他：癌と化学療法 **17**：115-120, 1990.
6) 伯水英夫 他：薬物動態 **6**：73-95, 1991.
7) 伯水英夫 他：薬物動態 **6**：105-125, 1991.
8) 河野　彬 他：癌と化学療法 **18**：2175-2178, 1991.
9) 川戸康義 他：薬物動態 **6**：899-907, 1991.
10) Dodds H M, et al：*J Pharmacol Exp Ther* **286**：578-583, 1998.
11) Haaz M-C, et al：*Cancer Res* **58**：468-472, 1998.
12) Rivory L P, et al：*Cancer Chem Pharm* **36**：176-179, 1995.
13) Haaz M-C, et al：*Pharmacol Toxicol* **80**：91-96, 1997.
14) Saito Y, et al：*Curr Pharmacogenomics* **5**：49-78, 2007.
15) Kaneda N, et al：*Cancer Res* **50**：1721-1725, 1990.
16) Atsumi R, et al：*Xenobiotica* **21**：1159-1169, 1991.
17) 根来俊一 他：癌と化学療法 **18**：1013-1019, 1991.
18) 竹内正七 他：癌と化学療法 **18**：1681-1689, 1991.
19) 二ッ木浩一 他：癌と化学療法 **21**：1033-1038, 1994.
20) Shimada Y, et al：*J Clin Oncol* **11**：909-913, 1993.
21) 田口鐵男 他：癌と化学療法 **21**：1017-1024, 1994.
22) 池田重雄 他：*Skin Cancer* **8**：503-513, 1993.
23) 太田和雄 他：癌と化学療法 **21**：1047-1055, 1994.
24) Conroy T, et al：*N Engl J Med* **364**：1817-1825, 2011.
25) 膵癌FOLFIRINOX法に関する資料(社内資料).
26) Okusaka T, et al：*Cancer Sci* **105**：1321-1326, 2014.
27) Negoro S, et al：*Br J Cancer* **88**：335-341, 2003.
28) 非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験(社内資料).
29) Sawada S, et al：*Chem Pharm Bull* **39**：1446-1454, 1991.
30) Kawato Y, et al：*Cancer Res* **51**：4187-4191, 1991.
31) 新田和男 他：癌と化学療法 **14**：850-857, 1987.
32) 古田富雄 他：癌と化学療法 **15**：2757-2760, 1988.
33) Kawato Y, et al：*Cancer Chem Pharm* **28**：192-198, 1991.

※※〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ヤクルト本社　医薬安全性情報部
医薬学術部　くすり相談室
〒105-8660　東京都港区海岸1-10-30
電話：0120-589601
FAX：03-6747-8028

※※製造販売元 株式会社ヤクルト本社
東京都港区海岸1-10-30

933934 V XI 2004 A

2020年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

	ザルトラップ点滴静注100mg	ザルトラップ点滴静注200mg
承認番号	22900AMX00524	22900AMX00525
販売開始	2017年5月	2017年5月

D0391906

抗悪性腫瘍剤/VEGF[注]阻害剤
アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

ザルトラップ® 点滴静注100mg
ザルトラップ® 点滴静注200mg

ZALTRAP® I.V. Infusion

ZALTRAP®
SANOFI

注）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）

1. 警告

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

1.2 本剤の投与により重度の消化管出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。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し、適切な処置を行うこと。重度の出血が認められた場合には本剤を再投与しないこと。[9.1.2、9.1.3、11.1.1 参照]

1.3 本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。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し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔が認められた場合には本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ザルトラップ点滴静注100mg	ザルトラップ点滴静注200mg
成分		1バイアル中の分量（mg）	
		4 mL	8 mL
有効成分	アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）[注1]	100	200
添加剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	2.264	4.528
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	0.964	1.928
	クエン酸ナトリウム水和物	5.882	11.764
	精製白糖	800	1600
	ポリソルベート20	4	8
	pH調節剤2成分、等張化剤		

3.2 製剤の性状

販売名	ザルトラップ点滴静注100mg	ザルトラップ点滴静注200mg
性状・剤形	無色～微黄色澄明の液（注射剤）	
pH	6.0～6.4	
浸透圧比[注2]	1.0～1.7（生理食塩液に対する比）	

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、0.6～8 mg/mLの濃度になるように調製したとき

4. 効能又は効果

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）として1回4 mg/kg（体重）を60分かけて点滴静注する。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

本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬・減量・中止すること。

7.1 好中球減少

1,500/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。[8.3、11.1.6 参照]

7.2 血小板減少

75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。

7.3 高血圧

程度	処置
Grade2の場合	投与を継続し、降圧剤による治療を行う。
Grade3の場合	150/100mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧180mmHg）以下に回復するまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 ・2週間以内に回復した場合 －1回目：減量せず投与する。 －2回目：2 mg/kgに減量する。 ・2週間を超え4週間以内に回復した場合、2 mg/kgに減量する。 ・4週間以内に回復しない場合及び2 mg/kgに減量しても再発した場合、投与を中止する。
Grade4又は高血圧に伴う臓器障害が認められた場合	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE ver.3.0に準じる。
[8.1、9.1.4、11.1.4 参照]

7.4 尿蛋白

<table>
<tr><th rowspan="2">程度</th><th colspan="4">処置</th></tr>
<tr><th>今回の投与</th><th>今回投与後の尿蛋白量（最高値）</th><th>次回の投与(投与直近値で判断)</th><th>次々回の投与（投与直近値で判断）</th></tr>
<tr><td rowspan="6">1＜UPCR≦2で、血尿が認められない場合</td><td rowspan="6">投与を継続する。</td><td rowspan="3"><3.5g/日</td><td colspan="2">≦2g/日：投与を継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">≧3.5g/日</td><td colspan="2">≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日かつ≦3.5g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">・1＜UPCR≦2で、血尿が認められる場合
・UPCR＞2の場合</td><td rowspan="4">休薬する。</td><td rowspan="4">-</td><td colspan="2">>3.5g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">≦2g/日：投与を継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日かつ≦3.5g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>2mg/kgに減量しても再発した場合</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>ネフローゼ症候群
血栓性微小血管症</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr>
</table>

投与前の尿中蛋白/クレアチニン比（UPCR）に基づき、上の表を参考に対応する。UPCRが1を超える場合、次回は1日尿蛋白量に基づき判断する。

[8.2、11.1.5、11.1.13 参照]

7.5 Infusion reaction

程度	処置
軽度及び中等度	直ちに投与を中断し、回復した場合、投与を再開する。
重度	直ちに投与を中止する。

[11.1.8 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。また、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。[7.3、9.1.4、11.1.4 参照]

8.2 ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を検査すること。[7.4、11.1.5 参照]

8.3 好中球減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行うこと。[7.1、11.1.6 参照]

8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術を予定している場合には手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。[9.1.6、11.1.9 参照]

8.5 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行うこと。[11.1.13 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 消化管等腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.3、11.1.2 参照]

9.1.2 消化管出血等の出血が認められている患者

出血が増強されるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 出血素因や凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.4 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[7.3、8.1、11.1.4 参照]

9.1.5 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。

9.1.6 大きな手術の術創が治癒していない患者

創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。[8.4、11.1.9 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。サルを用いた試験で、本剤はAUC比較で臨床曝露量の約1.3倍に相当する用量から雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性が示唆されている[1,2]。[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投与しないこと。ウサギ胚胎児試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から催奇形性及び胎児毒性が認められている[3]。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。また、非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

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。

9.8 高齢者

高齢者では下痢及び脱水の発現について十分に観察を行うこと。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者では下痢、浮動性めまい、無力症、体重減少及び脱水の発現率が高かった。

10. 相互作用

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
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血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（31.1%）

消化管出血（6.2%）、血尿（0.7%）、術後出血（頻度不明）、鼻出血（25.7%）、頭蓋内出血（頻度不明）、肺出血（頻度不明）、喀血（0.9%）等があらわれることがあり、死亡に至る例も報告されている。[1.2、9.1.2、9.1.3 参照]

11.1.2 消化管穿孔（頻度不明）

死亡に至る例も報告されている。[1.3、9.1.1 参照]

11.1.3 瘻孔（0.9%）

11.1.4 高血圧（37.4%）、高血圧クリーゼ（頻度不明）

[7.3、8.1、9.1.4 参照]

11.1.5 ネフローゼ症候群（0.3%）、蛋白尿（11.9%）
[7.4、8.2 参照]
11.1.6 好中球減少症（42.6%）、発熱性好中球減少症（3.7%）
[7.1、8.3 参照]
11.1.7 重度の下痢（17.1%[注1]）
11.1.8 Infusion reaction（15.8%）
気管支痙攣、呼吸困難、血管浮腫及びアナフィラキシー等のinfusion reactionがあらわれることがある。[7.5 参照]
11.1.9 創傷治癒遅延（頻度不明）
創離開、縫合不全（いずれも頻度不明）等の創傷治癒遅延による合併症があらわれることがあるので、創傷治癒遅延による合併症が認められた場合には創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.6 参照]
11.1.10 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害等）があらわれることがある。
11.1.11 動脈血栓塞栓症（2.1%）
一過性脳虚血発作（0.3%）、脳血管発作（0.1%）、狭心症（0.3%）、心臓内血栓（0.1%）、心筋梗塞（0.1%）、動脈塞栓症（0.1%）等があらわれることがある。
11.1.12 静脈血栓塞栓症（7.6%）
深部静脈血栓症（2.1%）、肺塞栓症（3.6%）等があらわれることがある。
11.1.13 血栓性微小血管症（0.4%）
破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.4、8.5 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液		血小板減少症、白血球減少症	
神経系障害	頭痛		
呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛、鼻漏	
消化器	上腹部痛、食欲減退、下痢、口内炎、腹痛	アフタ性口内炎、肛門周囲痛、歯痛、虚血性大腸炎、痔核	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰		
泌尿器		血清クレアチニン上昇	
肝臓		AST上昇、ALT上昇	
心臓		心不全	駆出率低下
感染症		上気道感染、肺炎、カテーテル留置部位感染、歯感染、尿路感染、鼻咽頭炎	
その他	無力症、脱水、体重減少、疲労	顎骨壊死	

注）臨床試験で認められたGrade3以上の副作用の頻度を記載した。

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製前の注意
調製前にバイアル内を目視検査し、溶液に変色あるいは微粒子が認められた場合は使用しないこと。

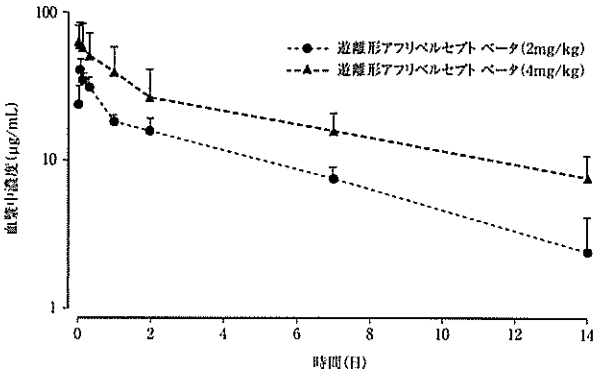
14.2 薬剤調製時の注意
14.2.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
14.2.2 必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、0.6～8 mg/mLの濃度になるように調製すること。
14.2.3 DEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル（PVC）製あるいはポリオレフィン（ポリエチレン、ポリプロピレン等）製の輸液バッグを使用すること。
14.2.4 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、2～8℃では24時間、25℃では8時間以内に使用すること。
14.2.5 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。本剤は保存剤を含まない。

14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 本剤は0.2ミクロンのポリエーテルスルホン製フィルターを用いて投与すること。ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製又はナイロン製のフィルターは使用しないこと。
14.3.2 他の薬剤との配合試験は実施していないため、他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
海外臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報
サルを用いた6ヵ月間反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量の約1.3倍に相当する用量から、椎骨（頸椎、胸椎及び腰椎）等の骨軟骨性外骨腫が認められた[1]。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4 mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3]の遊離形の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[1]。



日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4 mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3]の遊離形アフリベルセプト　ベータの血漿中濃度推移（平均値＋SD）

日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4 mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3]の遊離形アフリベルセプト　ベータの薬物動態パラメータ

	2 mg/kg（n=3）	4 mg/kg（n=13）
C_{max}（μg/mL）	40.5（18）	69.7（28）
t_{max}[注1]（day）	0.0868 (0.084, 0.0882)	0.0833 (0.0382, 0.170)
$AUC_{(14days)}$（μg・day/mL）	139（17）	251（36）
$t_{1/2}$（day）	4.81（28）	5.54（14）[注2]
V_{ss}（L）	4.38（17）	4.68（20）[注2]
CL（L/day）	0.713（24）	0.655（19）[注2]

幾何平均（CV%）、注1）中央値（最低値、最高値）注2）n=8

16.1.2 反復投与
FOLFIRIとの併用で本剤4 mg/kgを反復投与したとき、遊離形アフリベルセプト　ベータのトラフ濃度は5サイクルで定常状態（18.4μg/mL）に達した。母集団薬物動態解析に基づくと、本剤4 mg/kgを2週に1回反復投与したとき、初回投与時に対する定常状態のAUCの比は1.2と推定された[5]（外国人データ）。

16.3 分布

ラットに^{125}I標識-アフリベルセプト　ベータ1mg/kgを単回静脈内投与したところ、大部分の放射能が循環血中に限定された。組織内放射能は肝臓（11.4%）、腎臓（1.33%）、脾臓（0.42%）、肺（0.34%）、及び心臓（0.19%）の順であり、組織内に著しく蓄積する可能性は低いことが示唆された[6]。

16.5 排泄

腎摘出雌ラット及びシャムオペ雌ラットにアフリベルセプト　ベータ1mg/kgを単回静脈内投与した結果、アフリベルセプト　ベータの腎排泄はわずかであることが示唆された[7]。

注3）本剤の承認された通常1回用量は4mg/kgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

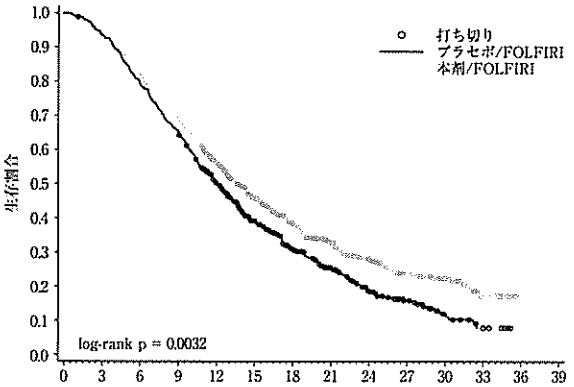
17.1.1 国内第2相臨床試験

オキサリプラチンを含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者62例を対象に、非盲検下でイリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFIRI[注]）と本剤4mg/kgを併用投与した。その結果、主要評価項目である標的病変を有する患者集団における奏効率は8.3%（5/60例）[95%信頼区間:1.3-15.3]であった。

安全性評価対象例62例中62例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症48例(77.4%)、食欲減退46例(74.2%)、下痢42例（67.7%）、疲労38例（61.3%）、悪心36例（58.1%）等であった[8]。

17.1.2 海外第3相臨床試験

オキサリプラチンを含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者1,226例を対象に二重盲検比較試験を実施し、FOLFIRI[注]と本剤4mg/kg又はプラセボを併用投与した。その結果、主要評価項目である全生存期間の中央値は本剤/FOLFIRI群で13.5ヵ月［95%信頼区間：12.5-14.9］、プラセボ/FOLFIRI群で12.1ヵ月［95%信頼区間：11.1-13.1］であり、本剤/FOLFIRI群で全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比0.817、95.34%信頼区間：0.713-0.937、p値=0.0032、層別ログランク検定）。



海外第3相臨床試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

安全性評価対象例611例中584例（95.6%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢383例（62.7%）、悪心295例（48.3%）、口内炎286例（46.8%）、疲労254例（41.6%）、好中球減少症239例（39.1%）等であった[9,10]。

注）国内第2相臨床試験及び海外第3相臨床試験におけるFOLFIRIの投与方法

イリノテカン塩酸塩水和物を180mg/m^2、フルオロウラシルを400mg/m^2（ボーラス投与）、2400mg/m^2（46時間持続静脈内投与）及びレボホリナートカルシウム200mg/m^{2}又はホリナートカルシウム400mg/m^{2}を2週間間隔で投与した。

なお、イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における国内承認用法・用量は以下のとおり。

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アフリベルセプト　ベータは、ヒト血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1の第2免疫グロブリン（Ig）様C2ドメイン及びヒトVEGFR2の第3Ig様C2ドメインを、ヒトIgG1のFcドメインに融合した組換えタンパク質であり、血管内皮増殖因子（VEGF)-A、VEGF-B及びVEGFファミリーに属する胎盤増殖因子（PlGF）とVEGFRとの結合を阻害することにより、腫瘍における血管新生を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる[11]。

18.2 薬理作用

ヒト結腸・直腸癌由来HT-29、COLO 205及びHCT 116細胞株を皮下移植したマウスにおいて、アフリベルセプト　ベータは腫瘍増殖抑制作用を示した[12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）
Aflibercept Beta (Genetical Recombination)

本　　質：アフリベルセプト　ベータは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～104番目はヒト血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1の第2免疫グロブリン（Ig）様C2ドメイン、105～205番目はヒトVEGFR2の第3Ig様C2ドメイン、また206～432番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。アフリベルセプト　ベータは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプト　ベータは、432個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約115,000）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ザルトラップ点滴静注100mg〉
4mL×1バイアル
〈ザルトラップ点滴静注200mg〉
8mL×1バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：サル反復投与毒性試験（2017年3月30日承認、CTD2.6.6.3）
2）社内資料：カニクイザル受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2017年3月30日承認、CTD2.6.6.6）
3）社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（2017年3月30日承認、CTD2.6.6.6）
4）Yoshino, T., et al.：Invest New Drugs. 2013；31（4）：910-917［ZAL0001］
5）社内資料：母集団薬物動態解析（外国人データ）（2017年3月30日承認、CTD2.7.2.3）
6）社内資料：ラットに静脈内投与後のアフリベルセプト　ベータの分布（2017年3月30日承認、CTD2.6.4.4）
7）社内資料：ラットに静脈内投与後のアフリベルセプト　ベータの腎排泄（2017年3月30日承認、CTD2.6.4.6）
8）社内資料：国内第2相臨床試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）
9）Van, Cutsem, E., et al.：J. Clin. Oncol. 2012；30（28）：3499-3506［ZAL0002］

10)社内資料：海外第3相試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）
11)社内資料：非臨床薬効薬理試験（作用機序）（2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1）
12)社内資料：非臨床薬効薬理試験（薬理作用）（2017年3月30日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

**2020年 8 月改訂（第 3 版、効能変更、用量変更、用法変更）
*2020年 3 月改訂（第 2 版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃保存、凍結を避けること
有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年 2 月

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注100mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

KEYTRUDA® Injection 100mg

MSD

1. 警告

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

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

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

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）注1)
分量／容量注2)（1バイアル中）	100mg/4mL
添加剤	L-ヒスチジン（1.2mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8mg）、精製白糖（280mg）、ポリソルベート80（0.8mg）

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。

注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は106.25mg/4.25mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
剤形	注射剤（バイアル）
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9（生理食塩液対比）
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液

4. 効能又は効果

○ 悪性黒色腫
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
○ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
**○ がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

**5.3 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

5.6 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

5.8 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

**5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.10 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.11 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.13 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.14 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.15 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

**5.16 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「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。

5.17「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。

**〈がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

**5.18 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

**5.19 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

**5.20 PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

**通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

**〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

**通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

**アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.2 本剤の用法及び用量は「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、選択すること。

**〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

7.3 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。

〈効能共通〉

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
**間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
**肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・腎細胞癌患者における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ・腎細胞癌患者における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9 参照]

8.4 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.10 参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]

8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.14 参照]

8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]

8.10 ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.2 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 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者
結核を発症するおそれがある。[11.1.19 参照]

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

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。

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

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 間質性肺疾患（4.1%）
[1.2、8.2、9.1.2 参照]

**11.1.2 大腸炎（1.8%）、小腸炎（0.1%）、重度の下痢（1.8%）
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

*11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%）

11.1.4 類天疱瘡（0.1%未満）
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

**11.1.5 神経障害
末梢性ニューロパチー（1.8%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.6 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（11.1%）、肝炎（1.0%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.7 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（11.0%）、甲状腺機能亢進症（5.2%）、甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.8 下垂体機能障害
下垂体炎（0.5%）、下垂体機能低下症（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

**11.1.9 副腎機能障害
副腎機能不全（0.5%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

**11.1.10 1型糖尿病
1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

11.1.11 腎障害
腎不全（1.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.12 膵炎（0.3%）

11.1.13 筋炎（0.2%）、横紋筋融解症（頻度不明）
[8.7 参照]

11.1.14 重症筋無力症（0.1%）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8 参照]

11.1.15 心筋炎（0.1%）
[8.9 参照]

11.1.16 脳炎（0.1%未満）、髄膜炎（0.1%）

11.1.17 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.18 血球貪食症候群（頻度不明）

11.1.19 結核（頻度不明）
[9.1.4 参照]

11.1.20 Infusion reaction（1.4%）
アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血	好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症	
耳及び迷路障害			耳鳴	
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少	

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎[注]、虹彩毛様体炎[注]、虹彩炎[注]	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内炎、口内乾燥、腹痛、上腹部痛、消化不良	口腔内痛、嚥下障害、胃炎、腹部膨満	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、粘膜の炎症、末梢性浮腫、倦怠感、悪寒、インフルエンザ様疾患	胸痛、疼痛	
感染症及び寄生虫症			肺炎、結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高血糖	低リン酸血症、脱水、低カルシウム血症、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛	筋痙縮、筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直	
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、労作性呼吸困難、胸水、鼻漏	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、全身性そう痒症、じん麻疹、斑状皮疹、皮膚病変、寝汗、乾癬、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色	
血管障害		高血圧	ほてり、潮紅	
その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス	

注）[8.10 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。[20. 参照]

14.1.3 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量（4mL以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.2 希釈液は凍結させないこと。

14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験）で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10mg/kgを単回静脈内持続投与[注]したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2及び10mg/kg）で概して同様であった。

図1 日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-011試験）

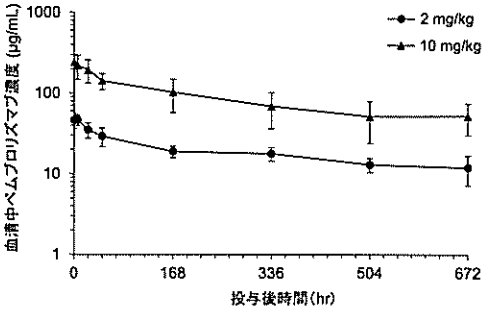


表1 本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011試験）

	C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (day)	$AUC_{0\text{-}28day}$ (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
本剤2mg/kg (3例)	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤10mg/kg (7例)	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）

†：中央値（範囲）

‡：T_{last}を超える$t_{1/2}$を有する患者1例を平均値に含む

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間間隔で反復静脈内持続投与[注]したときの、初回（サイクル1）及び投与後21週（サイクル8）の血清中濃度推移を図2に、サイクル1及びサイクル8の薬物動態パラメータを表2に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及び$AUC_{0\text{-}21day}$の幾何平均は、それぞれ24.5μg/mL及び797μg・day/mLであった。本剤のトラフ濃度はサイクル8（21週）までにおおむね定常状態に到達した。

図2　日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-041試験）

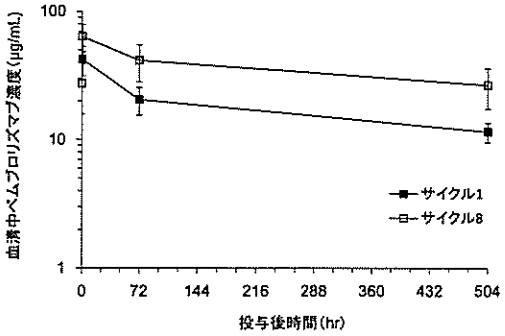


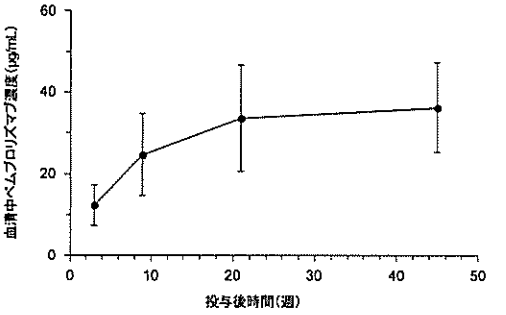
表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21day}$ (μg・day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1 (42例)	40.9 (28.1)	11.3†‡ (19.0)	393† (18.2)	NA
サイクル8 (28例)	61.8 (24.5)	24.5§‖ (48.8)	797§ (32.4)	2.51§ (32.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：41例
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：25例
‖：サイクル9投与前の血清中濃度
NA：該当なし

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む）に、本剤200mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回（サイクル1）のC_{max}の幾何平均（幾何変動係数）は67.5μg/mL（23%）で、投与後21週（サイクル8）のトラフ濃度†の幾何平均（幾何変動係数）は30.6μg/mL（50%）であった。
†：サイクル8投与前の血清中濃度

図3　日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-024試験）



**16.1.3 母集団薬物動態解析
本剤200mgを3週間間隔（Q3W）又は400mgを6週間間隔（Q6W）で投与したときの母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータと海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555試験）にて本剤400mgをQ6Wで投与したときの実測値に基づく薬物動態パラメータを比較した結果は、表3のとおりであった。母集団薬物動態解析には、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）、海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）に組み入れられた患者2,993例のデータ（うち日本人は83例）を含む。

表3　本剤投与後の薬物動態パラメータの要約

	用法・用量	C_{max} (μg/mL)	C_{avg} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)
サイクル1	200mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1‡ (17.8, 18.3)
	400mg Q6W†	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6‡ (10.4, 10.8)
	400mg Q6W（実測値）	136.0§ (135.6, 136.4)	NA	14.9‖ (14.4, 15.4)
定常状態	200mg Q3W†	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
	400mg Q6W†	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)

†：2,993例×100回のシミュレーションにより算出した幾何平均値の中央値（2.5%点, 97.5%点）
C_{avg}：平均血清中濃度
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：56例の幾何平均値（95%信頼区間）
‖：41例の幾何平均値（95%信頼区間）
NA：該当なし

**16.8 その他
本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤200mgをQ3Wで投与した際と本剤400mgをQ6Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

**注）本剤の承認用法及び用量は、悪性黒色腫の場合、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の場合、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）
化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例（有効性解析対象37例）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。
安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。

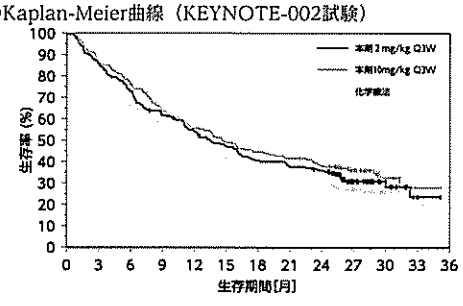
17.1.2 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）
イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した（表1、図1及び図2）[1)]。
本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

表1　有効性成績（KEYNOTE-002試験）

		本剤2mg/kg Q3W (180例)	本剤10mg/kg Q3W (181例)	化学療法 (179例)
OS	中央値［月］ (95%信頼区間)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.86 (0.67, 1.10) 0.1173	0.74 (0.57, 0.96) 0.0106	–
PFS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.57 (0.45, 0.73) <0.0001	0.50 (0.39, 0.64) <0.0001	–

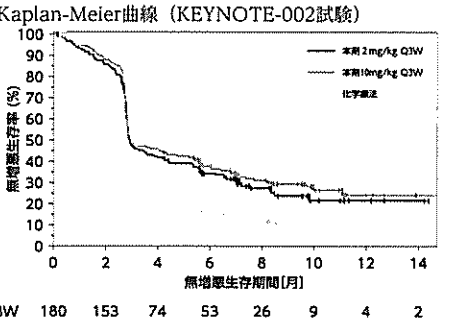
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図1　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数							
本剤2mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0
本剤10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0
化学療法	179	115	80	60	48	9	0

図2　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数							
本剤2mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表2、図3及び図4）[2)]。

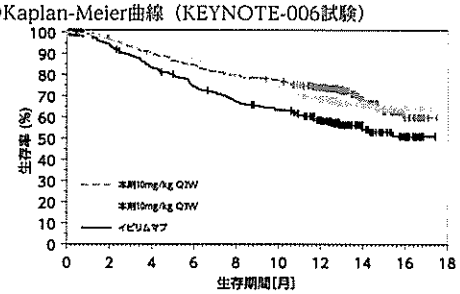
本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び悪心28例（10.1%）であった。

表2　有効性成績（KEYNOTE-006試験）

		本剤10mg/kg Q3W (277例)	本剤10mg/kg Q2W (279例)	イピリムマブ (278例)
OS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.69 (0.52, 0.90) 0.00358	0.63 (0.47, 0.83) 0.00052	–
PFS‖¶	中央値［月］ (95%信頼区間)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.58 (0.47, 0.72) <0.00001	0.58 (0.46, 0.72) <0.00001	–

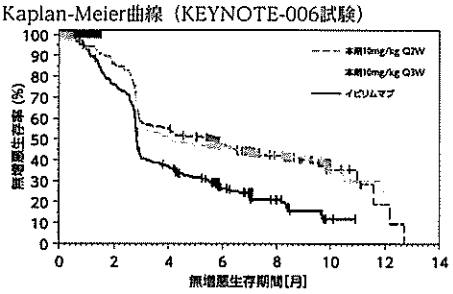
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

図3　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数										
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図4　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数								
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

完全切除後のステージⅢ［ⅢA期（リンパ節転移1mm超）、ⅢB期及びⅢC期］の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表3及び図5）。

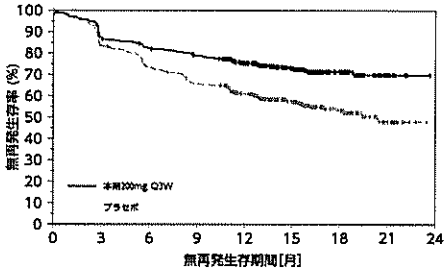
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。

表3　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

		本剤200mg Q3W (514例)	プラセボ (505例)
RFS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	20.4 (16.2, NE)
	ハザード比‡ (98%信頼区間) P値§	0.57 (0.43, 0.74) <0.0001	–

†：中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図5　RFSのKaplan-Meier曲線
（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

＊＊注1）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例（日本人10例を含む）を対象に、本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表4、図6及び図7）[3]。

安全性解析対象例405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。

表4　有効性成績（KEYNOTE-189試験）

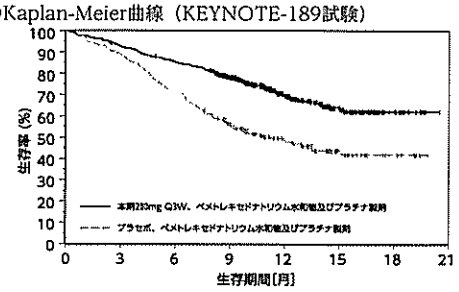
		本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注2]（410例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3]（206例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	11.3（8.7, 15.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.49（0.38, 0.64）<0.00001	–
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	8.8（7.6, 9.2）	4.9（4.7, 5.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.52（0.43, 0.64）<0.00001	–

†：中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注2）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

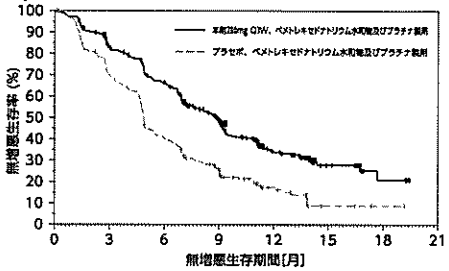
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

図6　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	183	149	104	59	25	8	0

図7　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	148	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	140	80	40	16	3	1	0

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者559例（日本人50例を含む）を対象に、本剤200mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表5、図8及び図9）[4]。

安全性解析対象例278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。

表5　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

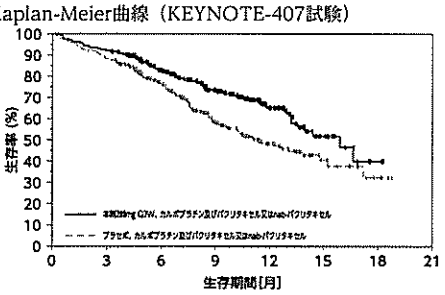
		本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注4]（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注5]（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.64（0.49, 0.85）0.0008	–
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.56（0.45, 0.70）<0.0001	–

†：中間解析時のデータ：2018年4月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注4）本剤200mg、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6（mg/mL/min）の順にQ3W（本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、本剤200mgをQ3Wで投与した。

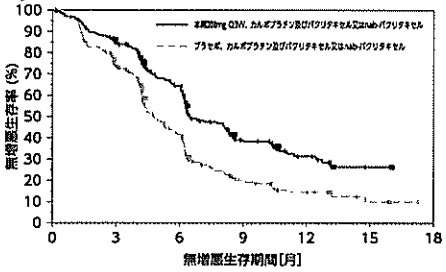
注5）プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6（mg/mL/min）の順にQ3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、プラセボをQ3Wで投与した。

図8　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

図9　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0	
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0	

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人93例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表6及び図10）[5]。

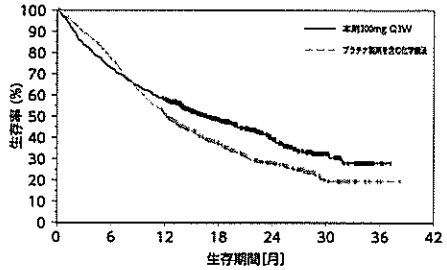
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。

表6　有効性成績（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤200mg Q3W（637例）	プラチナ製剤を含む化学療法（637例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	16.7（13.9, 19.7）	12.1（11.3, 13.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P値§	0.81（0.71, 0.93） 0.002	–

†：中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図10　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数								
本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1	0

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧50%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人40例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS及びOSを有意に延長した（表7、図11及び図12）[6]。

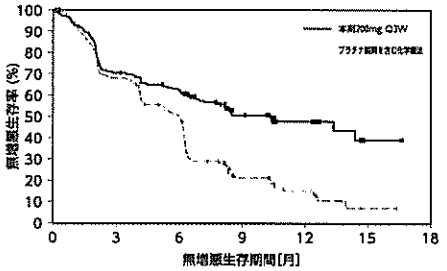
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。

表7　有効性成績（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）

		本剤200mg Q3W（154例）	プラチナ製剤を含む化学療法（151例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（6.7, NE）	6.0（4.2, 6.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P値§	0.50（0.37, 0.68） <0.001	–
OS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（9.4, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P値§	0.60（0.41, 0.89） 0.005	–

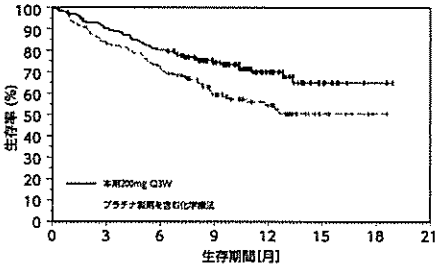
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図11　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数							
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図12　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数								
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

17.1.9 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注6]を有するPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人91例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注7]の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した（表8及び図13）[7]。

本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7]の安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7]の安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7]で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7]で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。

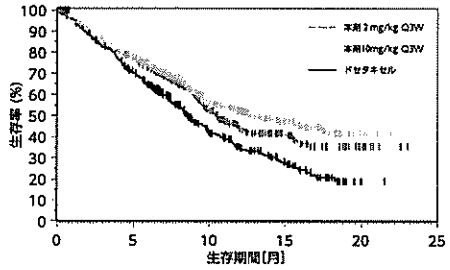
注6）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

表8　有効性成績（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤2mg/kg Q3W (344例)	本剤10mg/kg Q3W (346例)	ドセタキセル (343例)
OS	中央値［月］ (95%信頼区間)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
	ハザード比† (95%信頼区間)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	–
	P値‡	<0.001	<0.001	

†：層別Cox比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図13　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数						
本剤2mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤10mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

** 注7）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.10 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210例、日本人10例を含む）の以下の3つのコホートを対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

- 自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート1）
- 自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート2）
- 自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート3）

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目である奏効率［改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表9のとおりであった。

なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

安全性解析対象例210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。

表9　有効性成績（KEYNOTE-087試験）

		コホート1 (69例)	コホート2 (81例)	コホート3 (60例)
例数（%）	完全奏効（CR）	15 (21.7)	18 (22.2)	13 (21.7)
	部分奏効（PR）	35 (50.7)	35 (43.2)	27 (45.0)
	安定（SD）	13 (18.8)	9 (11.1)	13 (21.7)
	進行（PD）	3 (4.3)	17 (21.0)	7 (11.7)
	評価不能	3 (4.3)	2 (2.5)	0
奏効率（CR+PR）（%） (95%信頼区間)		72.5 (60.4, 82.5)	65.4 (54.0, 75.7)	66.7 (53.3, 78.3)

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注8]を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine）[注9]を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表10及び図14）[8]。

安全性解析対象例266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。

注8）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

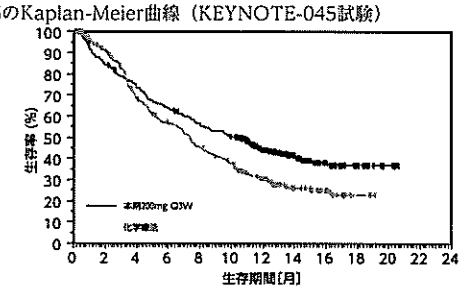
注9）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表10　有効性成績（KEYNOTE-045試験）

		本剤200mg Q3W (270例)	化学療法 (272例)
OS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.73 (0.59, 0.91)	–
	P値§	0.002	
PFS†‖	中央値［月］ (95%信頼区間)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.98 (0.81, 1.19)	–
	P値§	0.416	

†：中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与

図14　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-045試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
化学療法	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

17.1.12 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表11のとおりであった。

安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。

表11　有効性成績（KEYNOTE-164試験）

		61例
例数（%）	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	17（27.9）
	安定（SD）	14（23.0）
	疾患進行（PD）	28（45.9）
	評価不能（NE）	2（3.3）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		27.9（17.1, 40.8）

17.1.13 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する固形癌患者94例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例（グループK）における主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表12のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

安全性解析対象例94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。

表12　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		グループK 83例†
例数（%）	完全奏効（CR）	4（4.8）
	部分奏効（PR）	25（30.1）
	安定（SD）	20（24.1）
	疾患進行（PD）	24（28.9）
	評価不能（NE）	10（12.0）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		34.9（24.8, 46.2）

†：日本人3例を含む

本試験に登録された94例における癌腫別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表13のとおりであった。

表13　癌腫別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

癌腫	例数（%） 94例	奏効（CR+PR） ［奏効率（%）］
子宮内膜癌	24（25.5）	13（54.2）
胃癌	13（13.8）	6（46.2）
小腸癌	13（13.8）	4（30.8）
膵癌	10（10.6）	1（10.0）
胆道癌	9（9.6）	2（22.2）
副腎皮質癌	3（3.2）	1（33.3）
中皮腫	3（3.2）	0
小細胞肺癌	3（3.2）	2（66.7）
子宮頸癌	2（2.1）	1（50.0）
神経内分泌腫瘍	2（2.1）	0
甲状腺癌	2（2.1）	0
尿路上皮癌	2（2.1）	1（50.0）
脳腫瘍	1（1.1）	0
卵巣癌	1（1.1）	0
前立腺癌	1（1.1）	0
後腹膜腫瘍	1（1.1）	1（100）
唾液腺癌	1（1.1）	1（100）
肉腫	1（1.1）	1（100）
精巣腫瘍	1（1.1）	0
扁桃癌	1（1.1）	1（100）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者861例（日本人94例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg 1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表14、図15及び図16）。

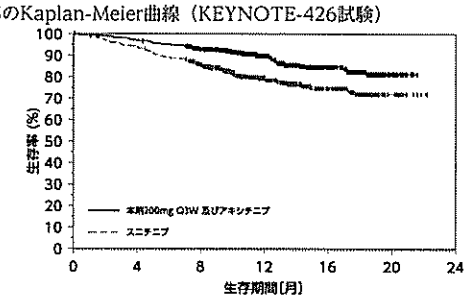
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。

表14　有効性成績（KEYNOTE-426試験）

		本剤200mg Q3W、アキシチニブ注10） （432例）	スニチニブ注11） （429例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.53（0.38, 0.74）0.00005	–
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	15.1（12.6, 17.7）	11.0（8.7, 12.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.69（0.56, 0.84）0.00012	–

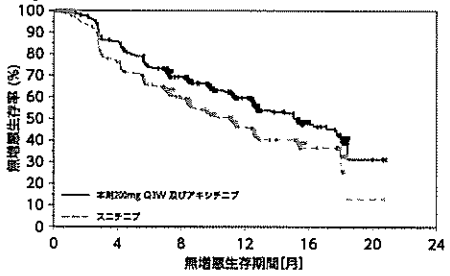
†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注10）本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。
注11）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

図15　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



at risk数							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

図16　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



at risk数							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	357	251	140	42	3	0
スニチニブ	429	302	193	89	29	1	0

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.15 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048試験）

化学療法歴のない、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌[注12]患者882例（日本人67例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、プラチナ製剤及び5-FU併用療法、又は本剤200mg 3週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が選択し、プラチナ製剤及び5-FUの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とプラチナ製剤及び5-FUの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSを有意に延長した（表15及び図17）。また、本剤の単独療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSは非劣性を示した（表16及び図18）。

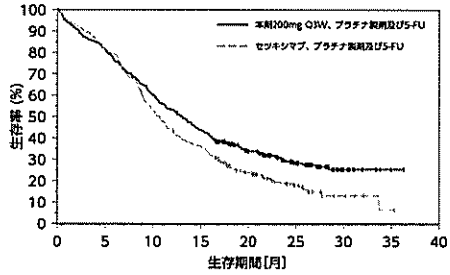
本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象例276例中263例（95.3%）（日本人25例中25例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血133例（48.2%）、悪心124例（44.9%）、好中球減少症91例（33.0%）、疲労84例（30.4%）、粘膜の炎症77例（27.9%）、血小板減少症75例（27.2%）、嘔吐75例（27.2%）、口内炎67例（24.3%）及び食欲減退62例（22.5%）であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例（58.3%）（日本人23例中17例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労43例（14.3%）及び甲状腺機能低下症39例（13.0%）であった。

表15　本剤併用療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU[注13]（281例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]（278例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	13.0（10.9, 14.7）	10.7（9.3, 11.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.77（0.63, 0.93）0.00335	–

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図17　本剤併用療法のOSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-048試験）



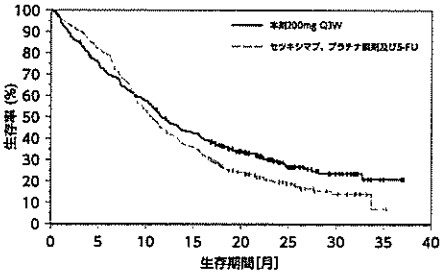
at risk数									
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

表16　本剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W（301例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]（300例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	11.6（10.5, 13.6）	10.7（9.3, 11.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.85（0.71, 1.03）0.00014	–

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
§：層別ログランク検定（非劣性P値）
Q3W：3週間間隔投与

図18　本剤単独療法のOSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-048試験）



at risk数									
本剤200mg Q3W	301	225	172	125	81	37	18	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	300	245	158	107	57	26	10	1	0

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った。

表17　本剤単独療法のOS†の有効性成績（KEYNOTE-048試験、PD-L1発現状況別）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比（95%信頼区間）
CPS＜1	本剤200mg Q3W	44	7.9（4.7, 13.6）	1.37（0.86, 2.20）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]	45	11.3（9.1, 15.9）	
1≦CPS＜20	本剤200mg Q3W	124	10.8（9.0, 12.6）	0.90（0.68, 1.18）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]	133	10.1（8.7, 12.1）	
CPS≧20	本剤200mg Q3W	133	14.9（11.6, 21.5）	0.61（0.45, 0.83）§
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]	122	10.7（8.8, 12.8）	

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：非層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較（探索的な解析）
§：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
Q3W：3週間間隔投与

注12）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注13）本剤200mg、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mgを3週間間隔で投与した。
注14）セツキシマブ（初回400mg/m²、2回目以降250mg/m²）、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔（セツキシマブのみ1週間間隔）で6コース投与後、セツキシマブ250mg/m²を1週間間隔で投与した。

**〈がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

** 17.1.16 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者628例（日本人152例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、主解析対象として設定された（i）PD-L1陽性（CPS[注15]≧10）集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（iii）ITT集団におけるOSの結果は事前に規定された基準を満たさなかった。一方、事前規定された解析対象ではないものの、PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者167例（日本人77例を含む）において以下の有効性成績が得られた（表18及び図19）。

PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者における安全性解析対象例85例中55例（64.7%）（日本人40例中26例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労10例（11.8%）及び食欲減退10例（11.8%）であった。

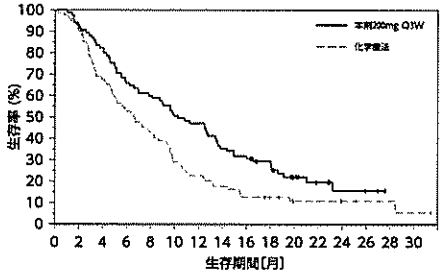
注15）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表18　有効性成績（KEYNOTE-181試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］

		本剤200mg Q3W (85例)	化学療法 (82例)
OS	中央値［月］ (95%信頼区間)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
	ハザード比† (95%信頼区間)	0.64 (0.46, 0.90)	–

†：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
Q3W：3週間間隔投与

図19　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-181試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］



at risk数															
本剤200mg Q3W	85	79	70	56	51	43	40	30	27	21	11	7	4	3	1	0
化学療法	82	74	54	42	34	23	18	14	10	8	4	4	3	2	2	1

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
(Pembrolizumab (Genetical Recombination))
分子量：約149,000
本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトPD-1抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖228番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。［14.1.2 参照］

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

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

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

21.3 がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。

21.4 MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、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十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全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。

22. 包装

1バイアル（4 mL）

23. 主要文献

1) Ribas A, et al. Lancet Oncol. 2015；16：908-18.
2) Robert C, et al. N Engl J Med. 2015；372：2521-32.
3) Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018；378：2078-92.
4) Paz-Ares L, et al. N Engl J Med. 2018；379：2040-51.
5) Mok TSK, et al. Lancet. 2019；393：1819-30.
6) Reck M, et al. N Engl J Med. 2016；375：1823-33.
7) Herbst R, et al. Lancet. 2016；387：1540-50.
8) Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017；376：1015-26.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7004608213

Lilly

※※2019年11月改訂(第7版)
※2019年6月改訂

抗悪性腫瘍剤　ヒト型抗VEGFR-2[注]モノクローナル抗体

サイラムザ®点滴静注液 100mg①
サイラムザ®点滴静注液 500mg②

Cyramza® Injection
ラムシルマブ(遺伝子組換え)注射液

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

貯　　法:遮光、2～8℃で保存
使用期限:外箱等に表示

注)VEGFR-2:Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2(血管内皮増殖因子受容体2)

日本標準商品分類番号
87 4291

1170

※

	①	②
承認番号	22700AMX00664	22700AMX00665
薬価収載	2015年5月	2015年5月
販売開始	2015年6月	2015年6月
効能追加	2019年6月	2019年6月
国際誕生	2014年4月	2014年4月

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]
3. 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]
4. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名		サイラムザ点滴静注液100mg	サイラムザ点滴静注液500mg
容量(1バイアル)		10mL	50mL
成分・含量(1バイアル中)		ラムシルマブ(遺伝子組換え)[注] 100mg	ラムシルマブ(遺伝子組換え)[注] 500mg
添加物	L-ヒスチジン	6.5mg	32.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12.2mg	61.0mg
	グリシン	99.8mg	499mg
	塩化ナトリウム	43.8mg	219mg
	ポリソルベート80	1.0mg	5.0mg
性状・剤形		澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液(注射剤)	
pH		5.7～6.3	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		約1	

注)本剤は、マウスミエローマ細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてウシ血清由来成分(アルブミン)を使用している。

【効能・効果】※

治癒切除不能な進行・再発の胃癌
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞※

〈効能共通〉

本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

(1) 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(2) 原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

(1) 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(2) 「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。[「臨床成績」の項参照]

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

(1) 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
(2) 本剤の使用にあたっては、初回投与時の血清AFP値に基づき、適応患者の選択を行うこと。
(3) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]

AFP:α-フェトプロテイン

【用法・用量】※

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌
通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kg(体重)をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kg(体重)をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。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＞※

〈効能共通〉

(1) 本剤投与時にあらわれるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード注1) 1又は2のinfusion reactionがあらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード注1) 1又は2のinfusion reactionがあらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

(2) グレード注1) 3又は4のinfusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード注1) 1又は2のinfusion reactionがあらわれた場合には、投与速度を50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

(3) 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード注1) 2、又はグレード注1) 3以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿	1日尿蛋白量2g以上注2)	初回発現時：1日尿蛋白量2g未満注2)に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、8mg/kgに減量する。
		2回目以降の発現時：1日尿蛋白量2g未満注2)に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、5mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。
	1日尿蛋白量3g以上注2)、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

注1）有害事象共通用語規準（ver. 4.0）
注2）24時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白／クレアチニン比を測定する。

(4) 注射液の調製法
本剤の投与時には、本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量250mLとして用いる。輸液は十分に混和すること。[「適用上の注意」の項参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

(1) 本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

(1) 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[「臨床成績」の項参照]

(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

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。

【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) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者［心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。］

(2) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）］

(3) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者［消化管穿孔があらわれるおそれがある。］

(4) 出血素因や凝固系異常のある患者又は抗凝固剤を投与している患者［出血があらわれるおそれがある。］

(5) 消化管出血等の出血が認められている患者［出血が増強されるおそれがある。］

(6) 胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者［肺出血があらわれるおそれがある。］

(7) 大きな手術の術創が治癒していない患者［創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］

(8) 重度の肝障害（重度の肝硬変、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群）を有する患者［肝機能が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］

2．重要な基本的注意

(1) Infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を観察し、過敏症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照]

(2) 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照]

(3) ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照]

(4) 本剤は、創傷治癒に影響を及ぼす可能性がある。

1) 手術を予定している場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。

2) 手術後に本剤を投与する際には、創傷が治癒していることを十分に確認し、投与を開始することが望ましい。

3) 創傷治癒による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 重度の肝障害（重度の肝硬変（Child-Pugh分類B又はC）、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群）を有する患者において、本剤投与により肝機能が悪化したとの報告がある。重度の肝障害を有する患者に対する投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合には、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。

(6) 本剤とドセタキセルを併用投与した非小細胞肺癌患者において、発熱性好中球減少症の発現頻度が高かった。非小細胞肺癌患者に本剤を投与する際には、予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。また、本剤投与期間中は定期的に臨床検査（血液検査等）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、本剤又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3. 副作用

治癒切除不能な進行・再発の胃癌:

＜単独投与での成績＞

胃癌患者を対象とした本剤単独投与による外国第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された236例中、主な副作用は腹痛(28.8%)、高血圧(16.1%)、下痢(14.4%)等であった。(承認時)

＜パクリタキセル併用投与での成績＞

胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセルの併用投与による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された327例中(日本人症例68例を含む)、主な副作用は疲労/無力症(56.9%)、好中球減少症(54.4%)、白血球減少症(33.9%)、下痢(32.4%)、鼻出血(30.6%)等であった。(承認時)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌:

＜FOLFIRI併用投与での成績＞

結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された529例中(日本人症例74例を含む)、主な副作用は好中球減少症(58.8%)、鼻出血(33.5%)、口内炎(30.8%)、血小板減少症(28.4%)、高血圧(26.1%)等であった。(承認時)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌:

＜ドセタキセル併用投与での成績＞

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセルの併用投与による国内第Ⅱ相無作為化比較試験において、本剤が投与された94例中、主な副作用は好中球減少症(95.7%)、口内炎(54.3%)、鼻出血(47.9%)、末梢性浮腫(36.2%)、発熱性好中球減少症(34.0%)であった。(承認時)

がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌:

＜単独投与での成績＞

肝細胞癌患者を対象とした本剤単独投与による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された197例中(日本人症例41例を含む)、主な副作用は末梢性浮腫(25.4%)、高血圧(24.9%)、蛋白尿(20.3%)、血小板減少症(14.7%)、頭痛(14.2%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) **動脈血栓塞栓症**(2.1%[注1]、1.5%[注2])、**静脈血栓塞栓症**(2.5%[注1]、4.7%[注2]):心筋梗塞(0.5%[注1]、0.1%[注2])、脳血管障害(0.9%[注1]、0.4%[注2])等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症(0.9%[注1]、2.1%[注2])等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。

2) **Infusion reaction**(4.2%[注1]、4.9%[注2]):アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、グレード[注3]3又は4のinfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]

3) **消化管穿孔**(0.9%[注1]、1.3%[注2]):消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。

4) **出血**(18.0%[注1]、37.9%[注2]):消化管出血(6.2%[注1]、7.7%[注2])、肺出血(1.4%[注1]、4.1%[注2])等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。

5) **好中球減少症**(6.5%[注1]、58.6%[注2])、**白血球減少症**(1.8%[注1]、25.3%[注2])、**発熱性好中球減少症**(0.2%[注1]、10.2%[注2]):好中球減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、定期的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、適切な処置を行うこと。

6) **うっ血性心不全**(0.5%[注1]、1.1%[注2]):うっ血性心不全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。

7) **創傷治癒障害**(0.4%[注2]):創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **瘻孔**(0.5%[注1]、0.5%[注2]):瘻孔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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) **可逆性後白質脳症症候群**(0.1%[注2]):可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

10) **ネフローゼ症候群**(0.2%[注1]、0.2%[注2])、**蛋白尿**(10.9%[注1]、12.2%[注2]):ネフローゼ症候群、蛋白尿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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]

11) **間質性肺疾患**(0.2%[注1]、1.8%[注2]):間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **肝不全**(1.2%[注1]、0.1%[注2])、**肝障害**(23.6%[注1]、11.3%[注2]):肝不全、AST、ALT等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症(2.3%[注1]、0.1%[注2])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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1)胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同試験(日本人症例41例を含む)における発現頻度に基づき記載した。

注2)胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験(日本人症例68例を含む)、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用投与による国際共同試験(日本人症例74例を含む)及び非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内外臨床試験(日本人症例94例を含む)における発現頻度の集計に基づき記載した。

注3)有害事象共通用語規準(ver. 4.0)

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。

1) 単独投与時[注]

副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満
血液		血小板減少症	
消化器	腹痛	下痢	腸閉塞
循環器	高血圧		
代謝		低ナトリウム血症、低アルブミン血症	低カリウム血症
皮膚		発疹	皮膚乾燥
その他		頭痛、末梢性浮腫	粘膜の炎症、血管腫

注)胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同試験における発現頻度に基づき記載した。

2) 併用投与時[注]

副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満
血液		血小板減少症	
消化器	下痢、腹痛、口内炎、食欲減退		
循環器		高血圧	心電図QT延長
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、上気道感染	咽頭炎
代謝		低アルブミン血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症
腎臓			血中クレアチニン増加
感染症			敗血症
皮膚		発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群	潮紅、ざ瘡様皮膚炎
その他	疲労/無力症、末梢性浮腫	頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症、関節痛、流涙増加	眼瞼浮腫、顔面浮腫、血管腫

注)胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用投与による国際共同試験及び非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内外臨床試験における発現頻度の集計に基づき記載した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF及びVEGFR阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており[1]、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。]

(2) 授乳中の患者に投与する場合は、授乳を中止させること。[ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤は乳児に影響を及ぼす可能性がある。]

6．小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7．適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
2) 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。
3) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。
4) 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。
5) 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。
6) 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存（2～8℃）では24時間以内、室温保存（30℃以下）では12時間以内に投与を開始すること。

(2) 投与時

1) 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。[「用法・用量」の項参照]
3) 本剤の投与速度は25mg/分を超えないこと。
4) 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

8．その他の注意

(1) 若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与（5～50mg/kg、週1回投与）により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である[2]。

(2) 免疫原性：国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は0.5%（14/2890例）であった。有害事象発現との関係は不明である。

【薬物動態】[3]

1．血中濃度

(1) 単回投与時

日本人胃癌患者6例にラムシルマブ8mg/kgをおよそ60分かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。平均半減期は、約8日（範囲：6～10日）であった[3]。

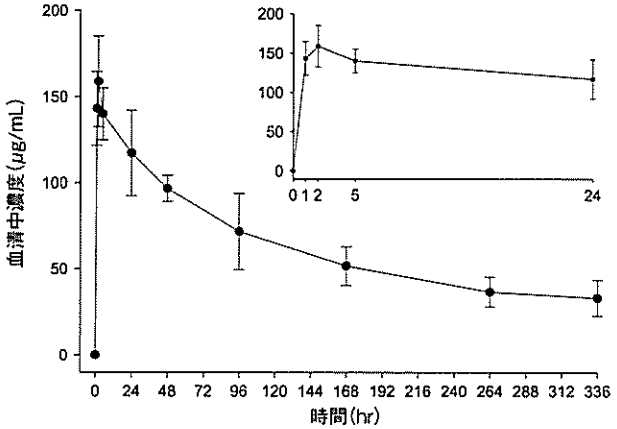


図1）ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の血清中濃度（N=6、平均及び標準偏差）

表1）ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の薬物動態パラメータ（N=6、幾何平均値及び変動係数%）

C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注1] (h)	$AUC_{0-\infty}$[注2] (μg·h/mL)	CL[注2] (L/h)	$t_{1/2}$[注3] (h)	V_{ss}[注2] (L)
161 (16)	2.05 (1.07-2.12)	25600 (34)	0.0150 (20)	183 (138-228)	3.29 (27)

注1）中央値及び範囲
注2）N=3
注3）幾何平均値及び範囲

(2) 反復投与時

日本人胃癌患者6例にパクリタキセル併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回およそ60分かけて点滴静注で反復投与したとき、1回目及び3回目投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。3回目投与後のAUCは単回投与後の1.52～1.53倍であった[4]。

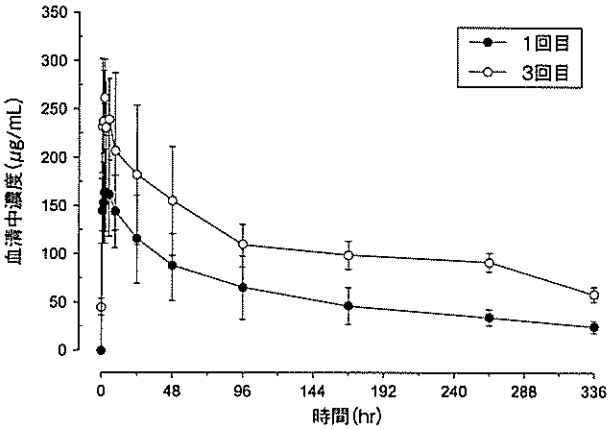


図2）ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後（パクリタキセル併用）の血清中濃度（単回投与：N=6、反復投与：N=4（264及び336時間後のみN=2、平均及び標準偏差）

表2）ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後（パクリタキセル併用）の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注1] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	CL (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
1回目 (N=6)	171 (26)	4.00 (1.02-9.05)	18300 (35)	0.0166[注2]	181 (138-225)[注3]
3回目 (N=4)	282 (15)	1.82 (1.03-2.15)	41300, 42600[注4]	0.0133, 0.0138[注4]	218[注2]

注1）中央値及び範囲
注2）各被験者の値、N=1
注3）N=4、幾何平均値及び範囲
注4）各被験者の値、N=2
τ：投与間隔

プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者に、パクリタキセル併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、3回目及び6回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、45.0μg/mL（範囲：12.4～177.0μg/mL）及び62.8μg/mL（範囲：14.5～164.5μg/mL）、1回目、4回目、7回目投与後1時間の血清中濃度の幾何平均値は、それぞれ、146μg/mL（範囲：66.0～274.0μg/mL）、193μg/mL（範囲：58.0～492.0μg/mL）及び216μg/mL（範囲：84.0～382.0μg/mL）であった。ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に、ラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したときの血清中トラフ濃度も同様であった。（日本人及び外国人における成績）[5,6]

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に、フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法（FOLFIRI）併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、2回目及び4回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、46.3μg/mL（範囲：7.65～118.75μg/mL）及び65.1μg/mL（範囲：14.50～204.50μg/mL）であった。（日本人及び外国人における成績）[7]

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌の日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相無作為化比較試験において、ドセタキセル併用下でラムシルマブ10mg/kgを3週間に1回反復投与したとき、2回目及び4回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ30.1μg/mL（範囲：7.35～60.0μg/mL）及び39.9μg/mL（範囲：16.0～121μg/mL）であった[8]。

(3) 相互作用(外国人における成績)

ラムシルマブとパクリタキセルとの相互作用試験の結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった[9]。

ラムシルマブとイリノテカンとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるイリノテカン及び活性代謝物SN-38の薬物動態への影響は認められなかった[10]。

ラムシルマブとドセタキセルとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるドセタキセルの薬物動態への影響は認められなかった[11]。

【臨床成績】※

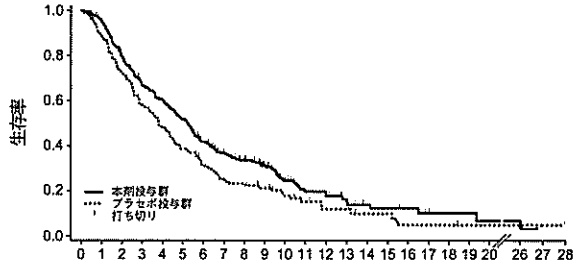
◇治癒切除不能な進行・再発の胃癌

1. 外国第Ⅲ相無作為化比較試験(REGARD試験)[12]

プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者355例を対象に、best supportive care(BSC)との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

表1) 外国臨床試験(REGARD試験)における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	238	117
イベント発現例数	179	99
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	5.2 (4.4-5.7)	3.8 (2.8-4.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.776(0.603-0.998) P=0.0473	



リスク集団(at risk数)

本剤投与群	238	154	92	49	17	7	3	0	0
プラセボ投与群	117	66	34	20	7	4	2	1	0

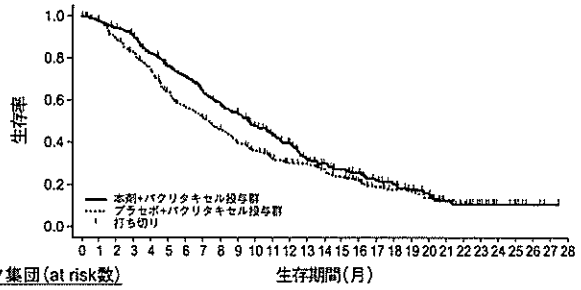
図1) 全生存期間のKaplan-Meier曲線(REGARD試験)

2. 第Ⅲ相無作為化比較試験(国際共同試験:RAINBOW試験)[13]

プラチナ製剤とフッ化ピリミジン系薬剤の併用療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者665例(日本人症例140例を含む)を対象に、本剤+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボ(2週間に1回)とパクリタキセル80mg/m²(週1回投与を3週連続し、4週目を休薬)とを4週間を1サイクルとして、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した(投与の際は、本剤の投与後にパクリタキセルを投与)。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

表2) 国際共同試験(RAINBOW試験)における成績

	本剤+パクリタキセル 投与群	プラセボ+パクリタキセル 投与群
症例数	330	335
イベント発現例数	256	260
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	9.6 (8.5-10.8)	7.4 (6.3-8.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.807(0.678-0.962) P=0.0169	



リスク集団(at risk数)

本剤+パクリタキセル投与群	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
プラセボ+パクリタキセル投与群	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0

図2) 全生存期間のKaplan-Meier曲線(RAINBOW試験)

◇治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

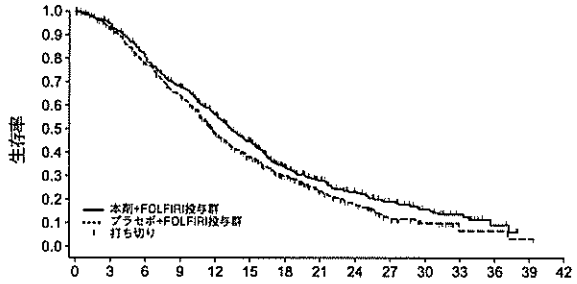
1. 第Ⅲ相無作為化比較試験(国際共同試験:RAISE試験)[14]

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者1072例(日本人症例136例を含む)を対象に、本剤+フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物(180mg/m²を2週間間隔で投与[11])を含む化学療法(FOLFIRI)とプラセボ+FOLFIRIとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボとFOLFIRIを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した(投与の際は、本剤の投与後にFOLFIRIを投与)。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

注)イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌(手術不能又は再発)における国内承認用法・用量B法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

表3) 国際共同試験(RAISE試験)における成績

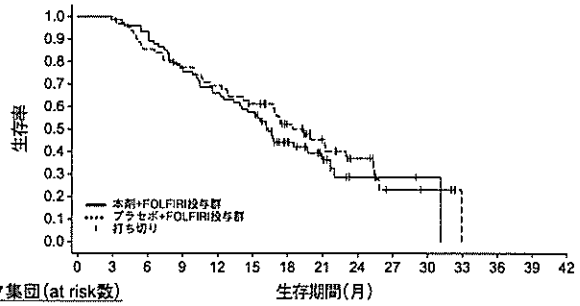
	全体集団	
	本剤+FOLFIRI 投与群	プラセボ+FOLFIRI 投与群
症例数	536	536
イベント発現例数 (発現割合、%)	372(69.4)	397(74.1)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	13.3 (12.4-14.5)	11.7 (10.8-12.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.844(0.730-0.976) P=0.0219	
日本人部分集団		
症例数	74	62
イベント発現例数 (発現割合、%)	46(62.2)	39(62.9)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	16.4 (13.4-20.9)	19.4 (14.2-25.3)
ハザード比 (95%信頼区間)	1.193(0.762-1.868)	



リスク集団(at risk数)

本剤+FOLFIRI投与群	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
プラセボ+FOLFIRI投与群	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0

図3) 全生存期間のKaplan-Meier曲線(RAISE試験、全体集団)



リスク集団(at risk数)

本剤+FOLFIRI投与群	74	73	69	56	48	42	23	12	5	2	1	0	0	0	0
プラセボ+FOLFIRI投与群	62	62	53	48	43	37	25	17	10	4	3	0	0	0	0

図4) 全生存期間のKaplan-Meier曲線(RAISE試験、日本人部分集団)

◇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌[15]

1. 国内第Ⅱ相無作為化比較試験(JVCG試験)[15]

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相試験を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボとドセタキセル60mg/m²(3週間に1回)を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した(投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与)。有効性の解析対象とされた157例(本剤+ドセタキセル投与群76例、プラセボ+ドセタキセル投与群81例)における、主要評価項目である無増悪生存期間は、本剤+

ドセタキセル投与群で5.22ヵ月(95%信頼区間3.52～6.97)、プラセボ+ドセタキセル投与群で4.21ヵ月(95%信頼区間2.83～5.62)、ハザード比0.83(95%信頼区間0.59～1.16)であった。

2. 外国第Ⅲ相無作為化比較試験(REVEL試験)[16]

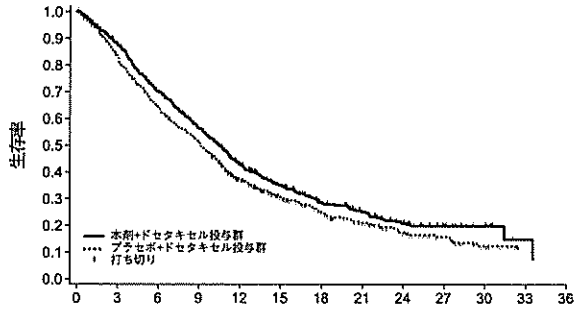
プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者1253例を対象に、本剤+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボとドセタキセル75mg/m^2(3週間に1回)[注1,2]を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した(投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与)。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

注1)JVCG試験及びREVEL試験において、肺出血のリスク因子を有する患者(胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者等)は組入れ対象から除外した。

注2)ドセタキセルの非小細胞肺癌における国内承認用法・用量:通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m^2(体表面積)を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m^{2}とする。

表4) 外国臨床試験(REVEL試験)における成績

	本剤+ドセタキセル投与群	プラセボ+ドセタキセル投与群
症例数	628	625
イベント発現例数	428	456
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	10.5 (9.5-11.2)	9.1 (8.4-10.0)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.857(0.751-0.979) P=0.024	



リスク集団(at risk数)

本剤+ドセタキセル投与群	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
プラセボ+ドセタキセル投与群	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

図5) 全生存期間のKaplan-Meier曲線(REVEL試験)

◇がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌

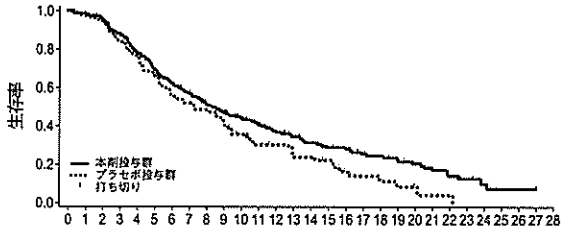
第Ⅲ相無作為化比較試験(国際共同試験:REACH-2試験)[17]

ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者のうち、ベースライン時の血清AFP値が400ng/mL以上の患者[注]292例(日本人症例59例を含む)を対象に、best supportive care(BSC)との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

注)局所療法の適応とならない、肝機能の状態がChild-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

表5) 国際共同臨床試験(REACH-2試験)における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	197	95
イベント発現例数	147	74
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.51 (7.00-10.58)	7.29 (5.42-9.07)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.710(0.531-0.949) P=0.0199	



リスク集団(at risk数)

本剤投与群	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0					
プラセボ投与群	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0					

図6) 全生存期間のKaplan-Meier曲線(REACH-2試験)

【薬効薬理】[※]

1. 作用機序

ラムシルマブはヒトVEGFR-2に対する抗体であり、VEGF-A、VEGF-C及びVEGF-DのVEGFR-2への結合を阻害することにより、VEGFR-2の活性化を阻害する[18]。ラムシルマブは、VEGFR-2の活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられる[19]。

2. 抗腫瘍効果[20-23]

胃癌患者由来の癌組織片、ヒト胃癌由来MKN-45細胞株、結腸・直腸癌由来HT-29、HCT-8、HCT-116及びColo205細胞株、非小細胞肺癌由来HCC827、NCI-H441、NCI-H460、NCI-H292、NCI-H2122及びNCI-H1975細胞株並びに肝細胞癌由来HuH-7細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101(マウスVEGFR-2に対する抗体)は腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ラムシルマブ(遺伝子組換え)(JAN)
Ramucirumab(Genetical Recombination)

本　質: ラムシルマブは、ヒト血管内皮増殖因子受容体2の細胞外領域に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ラムシルマブは、マウスミエローマ細胞(NS0)により産生される。ラムシルマブは、446個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約147,000)である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

注射剤100mg:1バイアル(10mL)
注射剤500mg:1バイアル(50mL)

【主要文献及び文献請求先】[※]

1) 社内資料:ラムシルマブの生殖発生毒性に関する科学的評価
2) 社内資料:ラムシルマブの反復投与毒性試験
3) Yamaguchi, K. et al.:Gastric Cancer, 21(6), 1041 (2018)
4) Ueda, S. et al.:The Oncologist, 20(5), 493 (2015)
5) 社内資料:胃癌患者におけるラムシルマブ反復投与(パクリタキセル併用)後の薬物動態(第Ⅲ相)
6) 社内資料:肝細胞癌患者におけるラムシルマブ反復投与後の薬物動態(第Ⅲ相)
7) 社内資料:結腸・直腸癌患者におけるラムシルマブ反復投与(FOLFIRI併用)後の薬物動態(第Ⅲ相)
8) 社内資料:日本人非小細胞肺癌患者におけるラムシルマブ反復投与(ドセタキセル併用)後の薬物動態(第Ⅱ相)
9) Chow, L. Q. M. et al.:Cancer Chemother. Pharmacol., 78(2), 433 (2016)
10) Wang, D. et al.:Cancer Chemother. Pharmacol., 78(4), 727 (2016)
11) Stein, M. N. et al.:Clin. Pharmacol. Biopharm., 5(4), 161 (2016)
12) Fuchs, C. S. et al.:The Lancet, 383(9911), 31 (2014)
13) Wilke, H. et al.:The Lancet Oncol., 15(11), 1224 (2014)
14) Tabernero, J. et al.:The Lancet Oncol., 16(5), 499 (2015)
15) Yoh, K. et al.:Lung Cancer, 99, 186 (2016)
16) Garon, E. B. et al.:The Lancet, 384(9944), 665 (2014)
17) Zhu, A. X. et al.:The Lancet Oncol., 20(2), 282 (2019)
18) 社内資料:VEGFリガンドのVEGFR-2への結合に対するラムシルマブの作用
19) 社内資料:ラムシルマブの細胞機能に対する作用
20) 社内資料:ヒト胃癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果
21) 社内資料:ヒト結腸・直腸癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果

22）社内資料：ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果
23）社内資料：ヒト肝細胞癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果

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。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

®：登録商標

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV1170JJAP

※※2019年8月改訂(第5版)(＿部)
※2017年11月改訂

日本標準商品分類番号	87 4299

貯　　法：室温保存、気密容器
使用期限：外箱に表示

0207

抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

ロンサーフ®配合錠T15
ロンサーフ®配合錠T20

Lonsurf® combination tablet T15・T20

トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠

	ロンサーフ配合錠T15	ロンサーフ配合錠T20
承認番号	22600AMX00530000	22600AMX00531000
薬価収載	2014年5月	2014年5月
販売開始	2014年5月	2014年5月
※※効能追加	2019年8月	
国際誕生	2014年3月	

【　警　告　】

1. 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。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. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法(ホリナート・テガフール・ウラシル療法等)、抗真菌剤フルシトシン又は葉酸代謝拮抗剤(メトトレキサート及びペメトレキセドナトリウム水和物)との併用により、重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがあるので注意すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」の項参照)。

【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. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【　組　成　・　性　状　】

販売名	ロンサーフ配合錠T15			ロンサーフ配合錠T20		
成分・含量	1錠中 トリフルリジン 15mg チピラシル塩酸塩 7.065mg			1錠中 トリフルリジン 20mg チピラシル塩酸塩 9.42mg		
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸、マクロゴール6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム			乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸、マクロゴール6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄		
性状	白色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。			淡赤色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
大きさ・質量	直径(mm)	厚み(mm)	質量(mg)	直径(mm)	厚み(mm)	質量(mg)
	7.1	2.7	122.7	7.6	3.2	163.6

※※【　効　能　・　効　果　】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の一次治療及び二次治療としての有効性及び安全性は確立していない。
※※2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
※※3. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌においては、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【　用　法　・　用　量　】

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合わせて次の基準量とし(トリフルリジンとして約35mg/m²/回)、朝食後及び夕食後の1日2回、5日間連続経口投与したのち2日間休薬する。これを2回繰り返したのち14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積(m²)	初回基準量(トリフルリジン相当量)
1.07未満	35mg/回(70mg/日)
1.07以上～1.23未満	40mg/回(80mg/日)
1.23以上～1.38未満	45mg/回(90mg/日)
1.38以上～1.53未満	50mg/回(100mg/日)
1.53以上～1.69未満	55mg/回(110mg/日)
1.69以上～1.84未満	60mg/回(120mg/日)
1.84以上～1.99未満	65mg/回(130mg/日)
1.99以上～2.15未満	70mg/回(140mg/日)
2.15以上	75mg/回(150mg/日)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。
2. 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してトリフルリジン(FTD)のC_{max}の上昇が認められることから、空腹時投与を避けること(「薬物動態」の項参照)。
3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、減量又は休薬すること。
(1)各コース開始時、「投与開始基準」を満たさない場合は本剤を投与しない。また、「休薬基準」に該当する有害事象が発現した場合は本剤を休薬し、「投与再開基準」まで回復を待って投与を再開する。

	投与開始基準 投与再開基準	休薬基準
血色素量	8.0g/dL以上	7.0g/dL未満
好中球数	1,500/mm³以上	1,000/mm³未満
血小板数	75,000/mm³以上	50,000/mm³未満
総ビリルビン	1.5mg/dL以下	2.0mg/dLを超える
AST(GOT)、ALT(GPT)	施設基準値上限の2.5倍(肝転移症例では5倍)以下	施設基準値上限の2.5倍(肝転移症例では5倍)を超える
クレアチニン	1.5mg/dL以下	1.5mg/dLを超える
末梢神経障害	Grade 2以下	Grade 3以上
非血液毒性	Grade 1以下(脱毛、味覚異常、色素沈着、原疾患に伴う症状は除く)	Grade 3以上

(GradeはCTCAE v3.0に基づく。)

(2)前コース(休薬期間を含む)中に、「減量基準」に該当する有害事象が発現した場合には、本剤の投与再開時において、コース単位で1日単位量として10mg/日単位で減量する。ただし、最低投与量は30mg/日までとする。

	減量基準
好中球数	500/mm³未満
血小板数	50,000/mm³未満

4. 本剤50mg/日を投与する場合は、朝食後に20mgを、夕食後に30mgを投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]

(2)感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]

(3)腎機能障害のある患者[骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。]

※(4)中等度及び重度の肝機能障害のある患者[中等度肝機能障害患者で重度の血中ビリルビン増加が発現したとの報告がある。また、重度肝機能障害患者での使用経験はない。]

(5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1)本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又は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。

(2)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

*In vitro*試験で、トリフルリジン(FTD)はヒト濃縮型ヌクレオシドトランスポーターCNT1の基質、チピラシル塩酸塩(TPI)はヒト有機カチオントランスポーターOCT2の基質であることが示された。

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
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤(カペシタビン、テガフール、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、テガフール・ウラシル配合剤、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤)	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	チミジル酸合成酵素阻害作用を有するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の併用により、トリフルリジン(FTD)のDNA取り込みが増加する可能性がある。 本剤中のチピラシル塩酸塩(TPI)がチミジンホスホリラーゼ(TPase)を阻害することにより、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
ホリナート・テガフール・ウラシル療法 レボホリナート・フルオロウラシル療法		
抗真菌剤フルシトシン		
葉酸代謝拮抗剤(メトトレキサート、ペメトレキセドナトリウム水和物)		
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	骨髄抑制、消化管障害等が増強することがあるので、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。	骨髄抑制、消化管障害等が相互に増強される。

※※4. 副作用

結腸・直腸癌の国際共同第Ⅲ相試験(日本人178例を含む)における副作用発現率は85.7%(457/533例)であった。主な副作用は、好中球減少53.8%(287例)、悪心39.6%(211例)、ヘモグロビン減少32.1%(171例)、白血球減少31.0%(165例)、疲労28.1%(150例)、食欲減退26.5%(141例)、下痢23.6%(126例)、嘔吐20.1%(107例)、血小板減少19.9%(106例)であった。

胃癌の国際共同第Ⅲ相試験(日本人46例を含む)における副作用発現率は80.9%(271/335例)であった。主な副作用は、好中球減少51.3%(172例)、ヘモグロビン減少31.3%(105例)、悪心25.4%(85例)、白血球減少21.8%(73例)、疲労21.5%(72例)、食欲減退18.2%(61例)、下痢16.1%(54例)、血小板減少15.2%(51例)であった。

※※(1)重大な副作用[注)]

1)骨髄抑制:好中球減少(52.9%)、貧血(31.8%)、白血球減少(27.4%)、血小板減少(18.1%)、リンパ球減少(4.8%)、発熱性好中球減少症(3.0%)等の骨髄抑制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。

2)感染症(5.6%):肺炎(0.6%)、敗血症(0.6%)等の感染症があらわれ、死亡に至る症例が報告されている。本剤投与後は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)間質性肺疾患(頻度不明):間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、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を投与するなど適切な処置を行うこと。

注)頻度は結腸・直腸癌及び胃癌の国際共同第Ⅲ相試験に基づき記載した。

※※(2)その他の副作用[注)]

次の副作用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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

分類＼頻度	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲減退	口内炎、便秘	腹痛、イレウス、腸炎、胃炎	
全身症状	疲労、無力症		発熱、浮腫、脱水	
肝臓胆道系			血中ビリルビン増加、血中アルブミン減少	
腎臓			尿中蛋白陽性	
循環器			心房細動	心筋虚血、心房粗動
精神神経			味覚異常、頭痛、めまい、末梢性感覚障害	
筋骨格系			筋肉痛	
皮膚皮下組織		脱毛症	皮疹/落屑、手足症候群、瘙痒症	

分類＼頻度	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
その他			体重減少、血中ナトリウム減少、血中カリウム減少、インフルエンザ様症状、鼻出血、低血圧、結膜炎	尿糖陽性

注)頻度は結腸・直腸癌及び胃癌の国際共同第Ⅲ相試験に基づき記載し、それら以外の情報は頻度不明とした。

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ことが多いので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

※※6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切に避妊をするよう指導すること。[動物実験(ラット)で胎児への影響(胎児発育抑制及び胚致死作用)及び催奇形性が報告されている。]

(2)パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切に避妊をするよう指導すること。[細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。]

(3)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中移行が報告されている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。動物実験(ラット)で終生成長する切歯への影響が報告されている。]

8.過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。

過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法等の適切な処置を行うこと。

9.適用上の注意

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

10.その他の注意

(1)本剤に含まれるトリフルリジン(FTD)はヌクレオシド系抗癌剤であり、抗ウィルス薬のうちチミジン誘導体(ジドブジン、サニルブジン等)と同様の活性化経路を有しており、本剤と他のチミジン誘導体を併用した場合、両剤の効果が減弱される可能性が考えられる。

(2)遺伝毒性に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、陽性の結果が報告されている。

(3)ラットに反復投与した場合に、黄体数の増加が報告されている。

【 薬 物 動 態 】

1.血漿中濃度[1,2]

(1)日本人固形癌患者に本剤を15～35mg/m²/回の用量で1日2回(朝・夕食後)5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返したときのFTD及びTPIの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図表に示す。血漿中FTD濃度は反復投与により増加し、単回投与時と比較してC_{max}は1.4倍、AUCは2.6倍に増加したが、血漿中TPI濃度に蓄積は認められなかった。15～35mg/m²/回の用量範囲でFTD及びTPIのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}10\,hr}$は概ね用量に応じて増加した。[1]

本剤を15～35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中FTDの薬物動態パラメータ

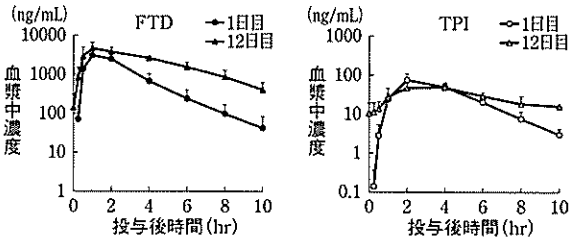
用量(mg/m²/回)	日	n	C_{max}(ng/mL)	t_{max}(hr)	$AUC_{0\text{-}10\,hr}$(ng·hr/mL)	$t_{1/2}$(hr)
15	1	6	1009± 491	1.7±1.3	2037± 773	1.39±0.38[a]
	12	6	1205± 421	1.6±0.7	5478±2849	2.44±1.57
20	1	3	1840± 737	1.2±0.8	4347± 535	1.17±0.15
	12	3	2747± 610	1.7±0.6	9994±2109	1.52±0.34
25	1	3	2450±1021	1.5±0.9	4281±1380	1.49±0.59
	12	3	2757±1173	1.3±0.6	8656[b]	1.96±0.10
30	1	3	3677±1459	1.2±0.8	8229±1441	1.88±0.73
	12	3	5437±1685	1.3±0.6	23672±7844	2.33±1.26
35	1	6	3338± 767	1.3±0.5	8678±1786[a]	1.41±0.38
	12	6	4752±1697	1.9±1.6	20950±2237	1.97±0.51

平均値±標準偏差、a)n=5、b)n=2

本剤を15～35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中TPIの薬物動態パラメータ

用量(mg/m²/回)	日	n	C_{max}(ng/mL)	t_{max}(hr)	$AUC_{0\text{-}10\,hr}$(ng·hr/mL)	$t_{1/2}$(hr)
15	1	6	25.8±14.7	2.6±1.6	117± 84	2.27±0.74
	12	6	44.1±51.8	2.8±1.5	234±283	2.89±0.83
20	1	3	43.1± 6.5	1.7±0.6	166± 29	1.53±0.17
	12	3	41.8±14.7	2.7±1.2	161± 41	1.82±0.18
25	1	3	54.2±28.5	1.7±0.6	214± 79	1.78±0.27
	12	3	50.2±13.1	2.7±1.2	300[b]	4.01±3.57
30	1	3	136 ±77	2.7±1.2	521±338	1.66±0.37
	12	3	99.6±43.8	2.7±1.2	447±278	2.21±0.62
35	1	6	76.6±32.1	2.3±0.8	281± 99[a]	1.67±0.22
	12	6	70.0±43.4	2.3±0.8	317±182	2.37±0.93

平均値±標準偏差、a)n=5、b)n=2



本剤を35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中FTD及びTPI濃度推移

平均値＋標準偏差(n=6)

(2)食事の影響：日本人固形癌患者(14例)に本剤を35mg/m²/回で食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してFTDのAUCは変化しなかったが、FTDのC_{max}、TPIのC_{max}及びAUCは食事によりそれぞれ61%、56%及び56%に低下した。[2]

※※2.分布[3]

*In vitro*試験においてFTDのヒト血漿蛋白結合率は96.7～97.3%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった。TPIの蛋白結合率は1.3～7.1%であった。*In vitro*試験で、FTDはヒトCNT1の基質であることが示された。[3]

3.代謝

FTDはチミジンホスホリラーゼ(TPase)によりトリフルオロチミン(FTY)に代謝され、更に5-カルボキシウラシルに代謝される。ヒト血漿及び尿中でTPIの代謝物はほとんど認められなかった。

※※4.排泄[1,4]

日本人固形癌患者21例を対象に、本剤を15～35mg/m²/回の用量で単回投与したときのFTD及びTPIの投与後10時間までの尿中排泄率はいずれの用量においても概ね一定であり、それぞれ0.963～7.64%及び19.0～22.9%であった。FTYの尿中排泄率はFTDの用量の11.9～27.2%であり、FTDは主にFTYに代謝され尿中に排泄された。*In vitro*試験で、TPIはヒトOCT2の基質であることが示された。[1]

外国人固形癌患者を対象に^{14}Cで標識したFTD又はTPIを配合した本剤を60mgで単回投与したとき(それぞれ4例)、FTDは、投与量の60%が体外に排泄され、その55%がFTYとFTDのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。排泄された放射能は投与後24時間までに、ほぼ尿中に回収された。一方TPIは、投与量の77%が体外に排泄され、50%が糞中に、27%が尿中に排泄された。[4]

※※5.肝機能障害患者における薬物動態[5]

外国人固形癌患者に本剤を35mg/m^2/回の用量で1日2回(朝・夕食後)5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返したとき、軽度(8例)及び中等度(3例)の肝機能障害(それぞれ、NCI分類のGroup B及びC)のある患者におけるFTD及びTPIのDay 12の薬物動態パラメータを表に示す。重度の肝機能障害のある患者の薬物動態は検討していない。[5]

外国人の肝機能障害患者に本剤を35mg/m^2/回で1日2回反復投与したときの血漿中FTD及びTPIの薬物動態パラメータ

群	日	n	FTD		TPI	
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)
A	12	8	4669±1996	20392±5609[a]	72.50±60.77	335.44±230.06[a]
B	12	8	3860±1232	17489±7379	60.18±21.07	304.98±112.05[a]
C	12	3	4277± 153	15406±1244	98.87±65.27	494.65±287.56

平均値±標準偏差、A：肝機能正常患者、B：軽度の肝機能障害患者、C：中等度の肝機能障害患者、a) n=7

※※【 臨 床 成 績 】

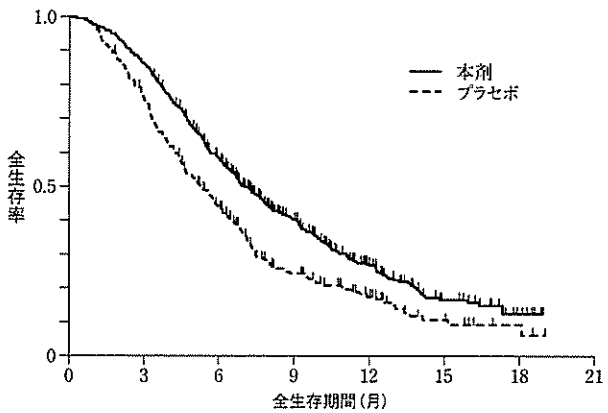
1.結腸・直腸癌に対する国際共同試験成績[6]

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン、オキサリプラチン及び抗VEGFモノクローナル抗体、並びに*KRAS*遺伝子が野生型の場合は少なくとも1種類以上の抗EGFRモノクローナル抗体を含む2レジメン以上の前治療歴を有していた進行又は再発結腸・直腸癌(本剤534例、プラセボ266例)を対象とした第Ⅲ相比較試験の結果、本剤はプラセボに比較して、全生存期間を有意に延長した。

全生存期間の結果

治療群	症例数 (日本人)	全生存期間 中央値(月) (95%信頼区間)	P値(片側)[注1]	ハザード比[注2] (95%信頼区間)
本剤	534 (178)	7.1 (6.5, 7.8)	<0.0001	0.68 (0.58, 0.81)
プラセボ	266 (88)	5.3 (4.6, 6.0)		

注1) *KRAS*遺伝子型(野生型、変異型)、初回転移診断からの期間(18ヶ月未満、18ヶ月以上)、地域(日本、欧米)を層とした層別log-rank検定に基づき算出した。
注2) *KRAS*遺伝子型(野生型、変異型)、初回転移診断からの期間(18ヶ月未満、18ヶ月以上)、地域(日本、欧米)を層としたCox比例ハザードモデルに基づき算出した。



月	0	3	6	9	12	15	18
本剤(例)	534	459	294	137	64	23	7
プラセボ(例)	266	198	107	47	24	9	3

全生存期間のKaplan-Meier曲線

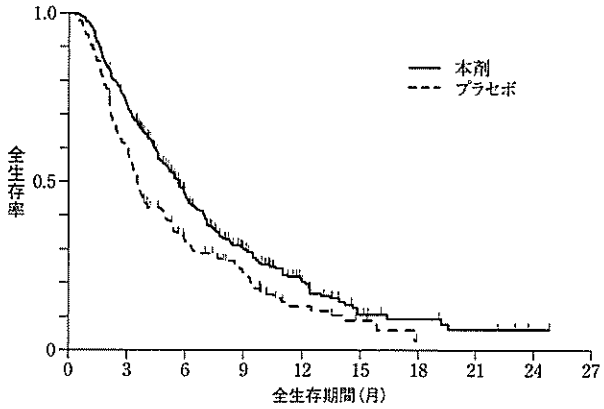
2.胃癌に対する国際共同試験成績[7]

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、白金系抗悪性腫瘍剤並びにタキサン系抗悪性腫瘍剤及び/又はイリノテカンを用いた化学療法並びにヒト上皮細胞増殖因子受容体2(HER2)/neu陽性(HER2+)が判明している場合は抗HER2療法を含む2レジメン以上の治療歴を有していた治癒切除不能な進行・再発胃癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌)患者(本剤337例、プラセボ170例)を対象とした第Ⅲ相比較試験の結果、本剤はプラセボに比較して、全生存期間を有意に延長した。

全生存期間の結果

治療群	症例数 (日本人)	全生存期間 中央値(月) (95%信頼区間)	P値(片側)[注1]	ハザード比[注2] (95%信頼区間)
本剤	337 (46)	5.7 (4.8, 6.2)	0.0003	0.69 (0.56, 0.85)
プラセボ	170 (27)	3.6 (3.1, 4.1)		

注1) 地域(日本、日本以外)、ECOG PS(0、1)及びラムシルマブの治療歴(あり、なし)を層とした層別log-rank検定に基づき算出した。
注2) 地域(日本、日本以外)、ECOG PS(0、1)及びラムシルマブの治療歴(あり、なし)を層としたCox比例ハザードモデルに基づき算出した。



月	0	3	6	9	12	15	18
本剤(例)	337	240	124	66	31	11	7
プラセボ(例)	170	101	47	29	10	5	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線

【 薬 効 薬 理 】

※※1.抗腫瘍効果[8)~10)]

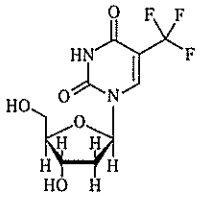
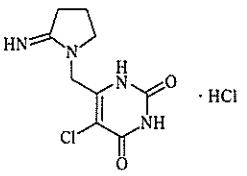
ヒト結腸・直腸癌由来COL-1細胞株及びHCT-116細胞株、並びにヒト胃癌由来SC-2細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本剤は腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株を腹腔内移植したヌードマウスにおいて、本剤は延命効果を示した。

2.作用機序[11)~13)]

ヒト腫瘍由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DNAに取り込まれたFTDの量と腫瘍増殖抑制効果が相関したことから、本剤の腫瘍増殖抑制効果はFTDに基づき、また、DNAにFTDが取り込まれることによって腫瘍増殖抑制効果が発揮されると推測される。

また、サルにFTDを単独で経口投与した場合、血中にFTDはほとんど認められないが、FTDの分解酵素であるTPaseを阻害するTPIを併用することによりFTDの血中濃度が維持された。

【有効成分に関する理化学的知見】

成分名	トリフルリジン	チピラシル塩酸塩
構造式		
一般名	トリフルリジン (Trifluridine)	チピラシル塩酸塩 (Tipiracil Hydrochloride)
化学名	2'-Deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine	5-Chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione monohydrochloride
分子式	$C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$	$C_9H_{11}ClN_4O_2 \cdot HCl$
分子量	296.20	279.12
融　点	約182℃(分解)	約241℃(分解)
性　状	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 メタノールに溶けやすく、水及びエタノール(99.5)にやや溶けやすい。	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水にやや溶けやすく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【　承　認　条　件　】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【　包　装　】

ロンサーフ配合錠 T15

PTP包装：20錠(10錠×2)、60錠(10錠×2×3)

ロンサーフ配合錠 T20

PTP包装：20錠(10錠×2)、60錠(10錠×2×3)

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

1) Doi, T. et al.：Br. J. Cancer, 107, 429(2012)

※2) Yoshino, T. et al.：Cancer Sci., 107, 659(2016)

※3) Takahashi, K. et al.：J. Pharm. Sci., 104, 3146(2015)

※※4) Lee, JJ. et al.：Cancer Chemother Pharmacol, 77, 515(2016)

※※5) Saif, MW. et al.：Br. J. Clin. Phamacol, 85, 1239(2019)

※※6) Mayer, RJ. et al.：NEJM, 372, 1909(2015)

※※7) Shitara, K. et al.：Lancet Oncol, 19, 1437(2018)

8) ヒト大腸癌由来株COL-1及びHCT-116のヌードマウス皮下移植モデルに対するTAS-102の抗腫瘍効果「11TA01試験」, 社内資料, 研究報告書No.423(2012)

※※9) ヒト胃癌株SC-2に対するTAS-102の有効用量検索試験「20061-003試験」, 社内資料, 研究報告書No.467(2014)

10) Tanaka, N. et al.：Oncol. Rep., 32, 2319(2014)

11) Emura, T. et al.：Int. J. Mol. Med., 13, 249(2004)

12) Fukushima, M. et al.：Biochem. Pharmacol., 59, 1227(2000)

13) Emura, T. et al.：Int. J. Oncol., 27, 449(2005)

2.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。

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27

TEL 0120-20-4527　FAX 03-3293-2451

2019年9月改訂(第1版)

貯法：室温保存
有効期間：30ヵ月

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤
レゴラフェニブ錠
劇薬、処方箋医薬品注)

スチバーガ®錠40mg

Stivarga tablets 40mg

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始
22500AMX00886000	2013年5月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

D1

1. 警告

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

1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、8.2、11.1.3参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

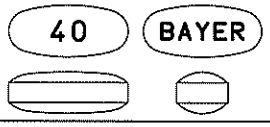
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	スチバーガ錠40mg
有効成分	1錠中レゴラフェニブ40mg含有(レゴラフェニブ水和物として41.49mg)
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	スチバーガ錠40mg
剤形	楕円形のフィルムコーティング錠
色調	淡赤色
外形	
長径	16mm
短径	7mm
厚さ	5.6mm
質量	472.00mg
識別コード	40　BAYER

4. 効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.2 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍〉

5.4 イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者を対象とすること。

5.5 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

5.6 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して未変化体のCmax及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のCmax及びAUCの低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。[16.2.1参照]

7.3 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg(1錠)ずつ減量すること(1日1回80mgを下限とすること)。

・手足症候群[8.1、11.1.1参照]

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。

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

・肝機能検査値異常[1.2、8.2、11.1.3参照]

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

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

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

・高血圧[8.3、11.1.7参照]

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

・その他の副作用

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。[7.3、11.1.1、11.1.2参照]

8.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、定期的に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。[1.2、7.3、11.1.3参照]

8.3 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。[7.3、9.1.1、11.1.7参照]

8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。

8.5 タンパク尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿タンパクを観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8.6 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

8.7 血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]

8.8 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.5参照]

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 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.7参照]

9.1.2 脳転移のある患者

脳出血があらわれるおそれがある。[11.1.4参照]

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋虚血、心筋梗塞等があらわれるおそれがある。[11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者は臨床試験で除外されている。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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、投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験(0.4mg/kg～1.6mg/kgを器官形成期に経口投与)において、着床後胚死亡及び胎児奇形(内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている[1]。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている[2]。

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。動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にチトクロームP450(CYP)3A4及びグルクロン酸転移酵素(UGT)1A9により代謝される。本剤の活性代謝物(N-オキサイド体であるM-2及びN-オキサイドアミド体であるM-5)は、乳癌耐性タンパク(BCRP)及びP-糖タンパク(P-gp)の基質であることが示されている。また、定常状態における未変化体、M-2及びM-5の血漿中濃度は、UGT1A1、UGT1A9、BCRP、CYP2C9、CYP2B6、CYP2D6及びCYP3A4を阻害する濃度に達する可能性がある。[16.3、16.4、16.7.1参照]

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
CYP3A4誘導薬(リファンピシン等)	本剤単回投与とリファンピシンとの併用により、未変化体のAUC及びCmaxはそれぞれ50%及び20%減少した。M-2のCmaxは1.6倍に増加し、M-5のAUC及びCmaxはそれぞれ3.6倍及び4.2倍に増加したが、M-2のAUCは変化しなかった。 CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	*In vitro* 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝され、また、M-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。
CYP3A4阻害薬(ケトコナゾール等)	本剤単回投与とケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により、未変化体のAUC及びCmaxはそれぞれ33%及び40%増加した。M-2及びM-5のAUCはそれぞれ94%及び93%減少し、Cmaxはそれぞれ97%及び94%減少した。 CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	*In vitro* 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝され、また、M-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。
イリノテカン	イリノテカンとの併用により、イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCはそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxはそれぞれ22%増加及び9%減少した。	*In vitro* 試験において、本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている。
BCRPの基質となる薬剤(ロスバスタチン等)	ロスバスタチンとの併用により、ロスバスタチンのAUC及びCmaxはそれぞれ3.8倍及び4.6倍に増加した。 左記薬剤を併用する場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	*In vitro* 試験において、本剤はBCRPを阻害することが示されている。

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 手足症候群(50.3%)

皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。[7.3、8.1参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%)、多形紅斑(0.7%)

[8.1参照]

11.1.3 劇症肝炎(頻度不明)、肝不全(0.3%)、肝機能障害(7.7%)、黄疸(0.9%)

AST、ALTの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例が報告されている。[1.2、7.3、8.2参照]

11.1.4 出血(8.8%)

消化管出血(1.8%)、喀血(0.2%)、肺出血(0.2%)、腹腔内出血(0.1%)、膣出血(0.1%)、脳出血(頻度不明)、鼻出血(4.8%)、血尿(0.9%)等の出血があらわれることがある。重篤な出血においては、死亡に至る例が報告されているので、本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

11.1.5 間質性肺疾患(頻度不明)

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。[8.8参照]

11.1.6 血栓塞栓症
心筋虚血(0.2%)、心筋梗塞(0.2%)等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]
11.1.7 高血圧(29.2%)、高血圧クリーゼ(0.2%)
血圧の上昇が認められることがあるので、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には減量、休薬又は投与を中止すること。[7.3、8.3、9.1.1参照]
11.1.8 可逆性後白質脳症(0.1%)
痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。
11.1.9 消化管穿孔(0.1%)、消化管瘻(0.1%)
死亡に至る例が報告されている。
11.1.10 血小板減少(9.0%)
[8.7参照]
11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、末梢性ニューロパチー、不眠、浮動性めまい、錯感覚	回転性めまい、失声症、傾眠、知覚過敏、振戦	
感覚器		味覚異常、耳鳴	耳不快感	
消化器	下痢、食欲減退、口内炎、悪心	便秘、嘔吐、口内乾燥、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇、消化不良、口腔内潰瘍形成	腹水、鼓腸、腹部膨満、胃腸炎、嚥下障害、口唇炎、痔核、肛門の炎症、歯周病、膵炎、胃食道逆流	
循環器			頻脈、QT延長、動悸	
呼吸器	発声障害	呼吸困難、咳嗽	鼻漏、鼻炎	
血液		貧血、好中球減少、白血球減少	リンパ球減少、INR上昇	
肝臓		高ビリルビン血症、AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇	肝機能異常、γ-GTP上昇	
腎臓		タンパク尿、血中クレアチニン上昇	BUN上昇、総タンパク減少、高尿酸血症	
筋・骨格系		筋痙縮、関節痛	筋力低下、筋骨格硬直	
皮膚	発疹	脱毛、皮膚乾燥、そう痒、紅斑、ざ瘡、皮膚はく脱、過角化	多汗症、じん麻疹、爪の障害、はく脱性発疹、皮膚亀裂、皮膚毒性、皮膚肥厚	
その他	疲労、疼痛、無力症、体重減少、粘膜炎	感染、発熱、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、浮腫、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、脱水、低カルシウム血症、倦怠感、低マグネシウム血症	甲状腺機能亢進症、ほてり、全身健康状態低下、悪寒、高トリグリセリド血症、尿潜血	CK上昇

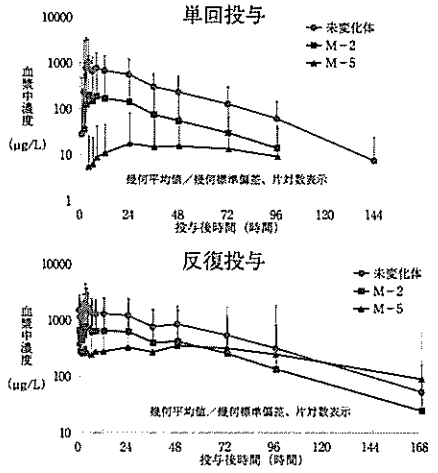
14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
本剤投与後にケラトアカントーマ、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。
15.2 非臨床試験に基づく情報
反復投与毒性試験(ラット及びイヌ)の病理組織学的検査において、精巣(精細管萎縮、成熟遅延、巨細胞)、卵巣(萎縮、のう胞状黄体)、子宮(萎縮)の形態学的変化が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。

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

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

幾何平均値(幾何CV%)　※：tmax：中央値(範囲)



外国人固形がん患者に本剤120～220mg[注1)]投与時の定常状態における未変化体のAUC(0-24)は用量に伴い増加したが、その増加は用量比を下回るものであった。Cmaxは増量による上昇はみられなかった。

注1)本剤の承認用量は160mg/日である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康男性に本剤160mgを低脂肪食(約319kcal、脂肪含量8.2g)摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ136、140及び123%、Cmaxはそれぞれ154、130及び112%となった。また、高脂肪食(約945kcal、脂肪含量54.6g)摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ148、80及び49%、Cmaxはそれぞれ173、72及び41%となった。[7.2参照]

16.3 分布

*In vitro*試験において、未変化体、M-2及びM-5の血漿タンパク結合率は、それぞれ99.5、99.8及び99.95%であった。また、*in vitro*試験においてM-2及びM-5はBCRP及びP-gpの基質であることが示されている。[10.参照]

16.4 代謝

*In vitro*試験において、本剤は、CYP3A4によって酸化的に代謝され、また、未変化体と同様の薬理活性を有するM-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。さらに、*in vitro*試験において、本剤はUGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されている。[10.参照]

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害(eGFR 60～89mL/min/1.73m^2)のある患者(日本人を含む)に本剤160mgを1日1回、21日間反復投与した際の定常状態における未変化体、M-2及びM-5のAUC及びCmaxは、腎機能が正常な患者と類似していた。eGFR(estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過量)はMDRD式により算出した。腎機能が正常又は軽度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス60mL/min以上)のある患者及び重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス15～29mL/min)のある患者(外国人)に本剤160mgを単回経口投与、又は本剤160mgを1日1回、21日間反復投与した際の定常状態における未変化体、M-2及びM-5の薬物動態パラメータ[幾何平均値(幾何CV%)]は、以下のとおりであった。

	腎機能障害の重症度	測定対象	N	AUC (0-t_{last})[a] (mg・h/L)	AUC(0-24) (mg・h/L)	Cmax (mg/L)
単回投与	正常又は軽度	未変化体	18	67.2 (45.5)	30.0 (39.8)	2.45 (47.0)
		M-2	18	27.8 (80.4)	13.5 (70.0)	1.01 (66.7)
		M-5	18	5.25 (145)	1.17 (116)[b]	0.0877 (125)
	重度	未変化体	6	76.6 (50.3)	28.4 (62.0)	2.00 (69.7)
		M-2	6	19.0 (58.7)	7.93 (72.7)	0.525 (69.6)
		M-5	6	2.34 (79.8)	0.474 (101)[c]	0.0341 (67.0)
反復投与	正常又は軽度	未変化体	13	133 (55.1)	56.0 (56.4)	3.52 (54.9)
		M-2	13	136 (64.9)	53.9 (63.1)	3.52 (58.8)
		M-5	13	183 (128)	49.7 (130)	3.25 (133)
	重度	未変化体	4	111 (54.8)	45.2 (45.8)	2.87 (62.2)
		M-2	4	92.3 (280)	35.0 (207)	2.29 (257)
		M-5	4	134 (459)	34.2 (438)	2.23 (659)

a：投与0時間から最終データ取得時までのAUC、b：N=17、c：N=5

なお、中等度の腎機能障害(eGFR 30～59mL/min/1.73m^2)のある患者の成績は限られている。また、末期腎疾患の患者における薬物動態は検討していない。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤100mg[注2)]を単回投与した際の臨床成績(外国人)では、軽度及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A、Child-Pugh分類B)のある患者の未変化体、M-2及びM-5のAUC及びCmaxは、肝機能が正常な患者と類似していた。重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者の薬物動態は検討していない。[9.3.1参照]

注2)本剤の承認用量は160mg/日である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 相互作用の機序

*In vitro*試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において未変化体はCYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4を、M-2はCYP2C8、CYP2C9、CYP2D6及びCYP3A4を、M-5はCYP2C8を阻害する可能性が示唆された。また、*in vitro*試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において未変化体及びM-2はUGT1A1及びUGT1A9を介するグルクロン酸抱合を阻害し、M-5はUGT1A1を阻害する可能性が示唆された。さらに、*in vitro*試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において未変化体はP-gp及びBCRPを阻害する可能性が示唆された。[10.参照]

16.7.2 その他の薬剤

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

外国人固形がん患者を対象に本剤併用投与がジゴキシン(P-gp基質)の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、本剤併用投与によりジゴキシンのAUC(0-24)及びCmaxはそれぞれ105及び112%となった。
外国人健康男性を対象にフラジオマイシン(経口剤：国内未発売)が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ94.3、23.7及び14.1%、Cmaxはそれぞれ96.2、18.4及び19.6%となった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

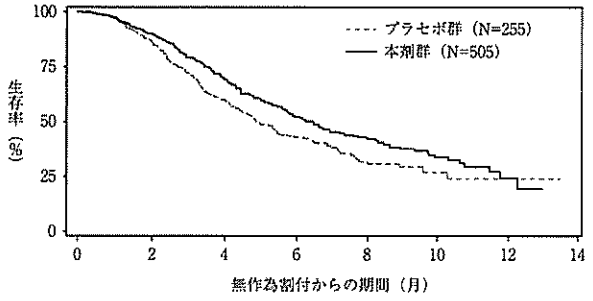
17.1.1 国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン[注1)]、イリノテカン及びベバシズマブ、並びに腫瘍組織における*KRAS*遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマブを含む治療後に増悪した、若しくはこれらの治療法が適応とならない遠隔転移を有する結腸・直腸癌の患者760例(Performance Status：全身状態の指標0又は1、日本人100例を含む)を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg1日1回食事(総熱量に占める脂肪の割合は30%未満)摂取後に3週間投与＋1週間休薬(本剤群)とプラセボ投与(プラセボ群)を比較検討した結果、全生存期間の有意な延長が認められた(CORRECT試験)[4)]。

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

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

※：日本人例数は本剤群67例、プラセボ群33例であった。



プラセボ群	221	150	75	32	9	3
本剤群	452	352	187	93	33	7

副作用(臨床検査値異常を含む)は500例中(日本人65例を含む)465例(93.0%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、手足症候群225例(45.0%)、下痢169例(33.8%)、食欲減退152例(30.4%)、疲労145例(29.0%)、発声障害142例(28.4%)、高血圧139例(27.8%)、発疹113例(22.6%)等であった。

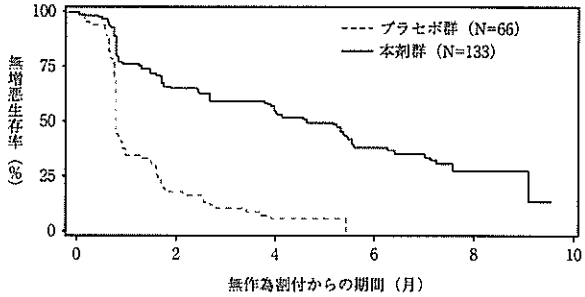
〈がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験

イマチニブ及びスニチニブによる治療後に増悪した切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者199例(Performance Status：全身状態の指標0又は1、日本人17例を含む)を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg1日1回食事(総熱量に占める脂肪の割合は30%未満)摂取後に3週間投与＋1週間休薬(本剤群)とプラセボ投与(プラセボ群)を比較検討した結果、無増悪生存期間の有意な延長が認められた(GRID試験)[5)]。

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

※：日本人例数は本剤群12例、プラセボ群5例であった。



プラセボ群	12	5	0	0
本剤群	82	72	27	9

副作用(臨床検査値異常を含む)は132例中(日本人12例を含む)130例(98.5%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、手足症候群87例(65.9%)、高血圧64例(48.5%)、下痢53例(40.2%)、発声障害44例(33.3%)、疲労39例(29.5%)、発疹38例(28.8%)、脱毛31例(23.5%)、口内炎30例(22.7%)、疼痛29例(22.0%)、食欲減退28例(21.2%)等であった。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

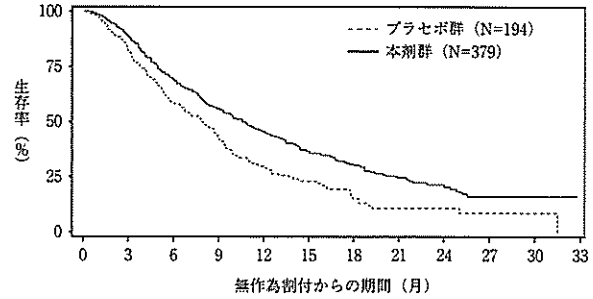
17.1.3 国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験

ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者[注2)]573例(Performance Status：全身状態の指標0又は1、日本人40例を含む)を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg1日1回軽食後に3週間投与＋1週間休薬(本剤群)とプラセボ投与(プラセボ群)を比較検討した結果、全生存期間の有意な延長が認められた。なお、ソラフェニブに関連する副作用のためソラフェニブによる治療を中止した患者、又はソラフェニブによる治療において1日1回400mg未満の用量でしか忍容できなかった患者は、本試験から除外された(RESORCE試験)[6)]。

注2)局所療法の適応とならない患者、及び肝機能の状態がChild-Pugh分類Aの患者が対象とされた。

評価項目	本剤群 (N=379)※	プラセボ群 (N=194)※	P値 (片側検定)	ハザード比
全生存期間 中央値(日) (95%信頼区間)	323 (276、369)	237 (192、269)	0.000020	0.627 (0.500、0.785)

※：日本人例数は本剤群30例、プラセボ群10例であった。



プラセボ群	149	95	62	37	26	16	8	5	3	1
本剤群	316	224	170	122	78	54	34	21	10	4

副作用(臨床検査値異常を含む)は374例中(日本人30例を含む)347例(92.8%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、手足症候群191例(51.1%)、下痢126例(33.7%)、高血圧89例(23.8%)、食欲減退88例(23.5%)、疲労80例(21.4%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レゴラフェニブは、腫瘍血管新生(VEGFR1～3、TIE2)、腫瘍微小環境(PDGFR、FGFR)及び腫瘍形成(KIT、RET、RAF-1、BRAF)に関わるキナーゼを阻害する(*in vitro*)。また、変異型KIT(V560G、V654A、D816H、D820Y及びN822K変異)の活性を阻害する(*in vitro*)。レゴラフェニブは、腫瘍を移植したマウス又はラットにおいて、腫瘍血管新生を抑制し、腫瘍細胞増殖のシグナル伝達経路を阻害した[7)-9)]。

18.2 抗腫瘍効果

レゴラフェニブは、結腸・直腸癌及び消化管間質腫瘍由来腫瘍を移植したマウスにおいて、経口投与で腫瘍増殖を抑制し、また、肝細胞癌由来腫瘍を移植したマウスにおいて、経口投与で生存率を改善した[7),10)-12)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レゴラフェニブ水和物(Regorafenib Hydrate)

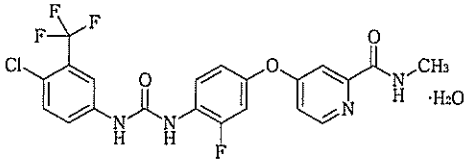
化学名：4-[4-({[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-*N*-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate

分子式：$C_{21}H_{15}ClF_4N_4O_3 \cdot H_2O$

分子量：500.83

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

化学構造式：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

28錠[4錠(PTP)×7]

23. 主要文献

1)社内資料: ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.6.6.3)

2)社内資料: ラットにおける乳汁中分泌に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.4.6.4)

3)社内資料: 日本人進行固形がん患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(2013年3月25日承認、CTD2.7.6.6)

4)社内資料: 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(2013年3月25日承認、CTD2.7.6.12)

5)社内資料: 消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(2013年8月20日承認、CTD2.7.6.1)

6)社内資料: 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(2017年6月26日承認、CTD2.7.6.4)

7)Wilhelm SM, et al.: Int J Cancer. 2011; 129: 245-255

8)社内資料: キナーゼ阻害に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1.4)

9)George S, et al.: J Clin Oncol. 2012; 30: 2401-2407

10)社内資料: ヒト結腸癌異種移植モデルにおけるレゴラフェニブ及び代謝物の作用に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2.6.1)

11)社内資料: 消化管間質腫瘍モデルに対する作用に関する試験(2013年8月20日承認、CTD2.6.2.2.2.1)

12)社内資料: マウス肝細胞癌同所性移植モデルに対する作用に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号

2019年7月改訂(第15版)
＊2018年7月改訂

抗悪性腫瘍剤／ヒト型抗EGFR[注1]モノクローナル抗体
生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品[注2]

日本標準商品分類番号　874291

貯　法：遮光保存。凍結を避け，2～8℃で保存。
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

ベクティビックス®点滴静注100mg
ベクティビックス®点滴静注400mg
「タケダ」

Vectibix®

パニツムマブ(遺伝子組換え)注

	承認番号	薬価収載	販売開始
100mg	22200AMX00307	2010年6月	2010年6月
400mg	22300AMX00586	2011年9月	2011年9月
		再審査結果	2019年6月

【警　告】

1. 本剤を投与する場合は，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と経験を持つ医師のもとで，本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれることがあり，死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。(「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照)
3. 重度のInfusion reactionが発現し，死亡に至る例が報告されている。症状としては，アナフィラキシー様症状，血管浮腫，気管支痙攣，発熱，悪寒，呼吸困難，低血圧等があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には，本剤の投与を中止し，以降，本剤を再投与しないこと。(【禁忌】，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照)

【禁　忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者(【警告】，「重大な副作用」の項参照)

【組成・性状】

	ベクティビックス点滴静注100mg	ベクティビックス点滴静注400mg
容量	1バイアル(5mL)	1バイアル(20mL)
有効成分	パニツムマブ(遺伝子組換え)[注3] 100mg	パニツムマブ(遺伝子組換え)[注3] 400mg
添加物	塩化ナトリウム 29mg	塩化ナトリウム 117mg
	酢酸ナトリウム水和物 34mg	酢酸ナトリウム水和物 136mg
	その他，添加物としてpH調節剤を含有する。	
剤形	注射剤(バイアル)	
性状	本品は無色の溶液で，半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	5.6～6.0	
浸透圧比	約1(日局生理食塩液に対する比)	

注3)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

*KRAS*遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1)術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
(2)*RAS*(*KRAS*及び*NRAS*)遺伝子変異の有無を考慮した上で，適応患者の選択を行うこと。(【臨床成績】の項参照)
(3)【臨床成績】の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常，成人には2週間に1回，パニツムマブ(遺伝子組換え)として1回6mg/kg(体重)を60分以上かけて点滴静注する。なお，患者の状態に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1)本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は，【臨床成績】及び「その他の注意」の項の内容を熟知し，選択すること。
(2)重度(Grade 3以上)の皮膚障害があらわれた場合は，下表を目安に本剤の用量を調節すること。(「重大な副作用」の項参照)

＜重度(Grade 3以上)の皮膚障害発現時の用量調節の目安＞

皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復[注4]	6mg/kg又は4.8mg/kg
4.8mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復[注4]	3.6mg/kg
3.6mg/kg	投与中止		

注4)6週間以内にGrade 2以下に回復しなかった場合は，本剤の投与を中止する。

(3)重度(Grade 3以上)のInfusion reactionがあらわれた場合，本剤の投与を中止し，以降，本剤を再投与しないこと。また，Grade 2以下のInfusion reactionがあらわれた場合は，投与速度を減じて慎重に投与すること。(「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照)
(4)本剤の投与にあたっては，インラインフィルター(0.2又は0.22ミクロン)を使用すること。
(5)注射液の調製法及び点滴時間(「適用上の注意」の項参照)
1)本剤の投与時には1回投与量として6mg/kgとなるように必要量を抜き取り，日局生理食塩液に添加して全量を約100mLとする。なお，日局生理食塩液で希釈後の点滴溶液中の本剤の最終濃度は10mg/mLを超えないこと。
2)本剤は，60分以上かけて点滴静注すること。ただし，1回投与量として1,000mgを超える場合は，日局生理食塩液で希釈し約150mLとし，90分以上かけて点滴静注すること。

【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)間質性肺炎，肺線維症の患者又はその既往歴のある患者[間質性肺疾患を増悪するおそれがある。(【警告】，「重大な副作用」の項参照)]
(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照)
2. **重要な基本的注意**
(1)Infusion reactionとして，アナフィラキシー様症状，血管浮腫，気管支痙攣，発熱，悪寒，呼吸困難，低血圧等があらわれることがあるので，本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので，本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間(バイタルサインをモニターするなど)を設けること。Infusion reactionを発現した場合には，全ての徴候及び症状が完全

注1) EGFR：Epidermal growth factor receptor (上皮細胞増殖因子受容体)
注2) 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

に回復するまで患者を十分に観察すること。(**【警告】**，**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**，「重大な副作用」の項参照)

(2)低マグネシウム血症，低カリウム血症及び低カルシウム血症があらわれることがあるので，本剤投与開始前，また，本剤投与中及び投与終了後も血清中電解質(マグネシウム，カリウム及びカルシウム)をモニタリングすること。電解質異常が認められた場合には，必要に応じ電解質の補給等の適切な処置を行うこと。

3. 副作用

＜国内使用成績調査(全例調査)＞

製造販売後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において，安全性評価対象3,085例中2,595例(84%)に副作用が認められ，その主なものは，ざ瘡様皮膚炎1,591例(52%)，爪囲炎731例(24%)，皮膚乾燥605例(20%)，低マグネシウム血症520例(17%)，口内炎506例(16%)等であった(2012年12月集計)。

＜臨床試験 単独投与時＞

国内の臨床試験(第1相臨床試験13例，第2相臨床試験52例)において，本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者65例中64例(98%)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は，ざ瘡42例(65%)，皮膚乾燥39例(60%)，発疹36例(55%)，瘙痒27例(42%)，爪囲炎23例(35%)，低マグネシウム血症18例(28%)，疲労17例(26%)，口内炎16例(25%)及び食欲不振13例(20%)であった。海外臨床試験では，本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者987例中925例(94%)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は，ざ瘡様皮膚炎526例(53%)，瘙痒521例(53%)，紅斑519例(53%)及び発疹359例(36%)であった(承認時)。

＜臨床試験 併用投与時＞ (FOLFIRI又はFOLFOX4との併用)

本剤と化学療法との併用による国際共同試験(FOLFIRI併用302例，日本を含む)及び海外臨床試験(FOLFOX4併用322例)において，本剤が併用投与された*KRAS*遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌患者624例中620例(99%)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は，下痢371例(59%)，発疹332例(53%)，好中球減少症301例(48%)，悪心274例(44%)，疲労196例(31%)，ざ瘡様皮膚炎186例(30%)，食欲不振160例(26%)，低マグネシウム血症156例(25%)，口内炎152例(24%)，嘔吐146例(23%)，粘膜の炎症141例(23%)，皮膚乾燥122例(20%)及び瘙痒122例(20%)であった(承認時)。

(1)重大な副作用[注5)]

1)重度の皮膚障害

重度のざ瘡様皮膚炎・発疹(10%)，爪囲炎(4%)，皮膚乾燥・皮膚剥脱・皮膚亀裂(2%)，瘙痒症(1%未満)及び紅斑(1%未満)があらわれることがあるので，重度の皮膚障害があらわれた場合は，投与を一時中止し，適切な処置を行うこと。なお，続発する炎症性又は感染性の症状(蜂巣炎，壊死性筋膜炎，敗血症等)の発現に十分注意し，これらの症状に対する適切な処置を行うこと。また，必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。(**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**の項参照)

2)間質性肺疾患(間質性肺炎，肺線維症，肺臓炎，肺浸潤)(1.3%)

間質性肺疾患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，本剤の投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。(**【警告】**，「慎重投与」の項参照)

3)重度のInfusion reaction(1%未満)

重度のInfusion reactionとして，アナフィラキシー様症状，血管浮腫，気管支痙攣，発熱，悪寒，呼吸困難，低血圧等があらわれることがあるので，重度のInfusion reactionを認めた場合，本剤の投与を中止し，薬物治療(アドレナリン，副腎皮質ステロイド剤，抗ヒスタミン剤等)等の適切な処置を行うとともに，以降，本剤を再投与しないこと。(**【警告】**，**【禁忌】**，「重要な基本的注意」，**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**の項参照)

4)重度の下痢(1%未満)

重度の下痢及び脱水があらわれることがある。重度の下痢及び脱水により急性腎不全に至った症例も報告されていることから，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には，止しゃ薬(ロペラミド等)の投与，補液等の適切な処置を行うこと。

5)低マグネシウム血症(17%)

QT延長，痙攣，しびれ，全身倦怠感等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので，血清中電解質をモニタリングするとともに，症状の発現に十分注意すること。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。なお，低マグネシウム血症に起因した，低カルシウム血症，低カリウム血症等の電解質異常を伴う場合には，特に症状が重篤化することがあるので注意すること。

6)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。

注5)国内使用成績調査結果(全例調査)に基づき発現頻度を記載した。なお，国内臨床試験及び全例調査では報告のなかった副作用を頻度不明とした。

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

＜単独投与時＞[注7)]

	10%以上	0.5%以上10%未満	0.5%未満	頻度不明
1)精神・神経系		味覚異常	頭痛	
2)消化器	口内炎(11%)	下痢，悪心，嘔吐，口唇炎，便秘	口内乾燥	口唇のひび割れ
3)呼吸器			鼻出血，呼吸困難	咳嗽，鼻乾燥，肺塞栓症
4)皮膚	ざ瘡様皮膚炎(48%)，皮膚乾燥(23%)，爪囲炎(22%)，発疹(10%)	瘙痒症，皮膚炎，皮膚亀裂，紅斑，皮膚剥脱，爪の障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群，湿疹，多毛症	脱毛症，爪破損	爪甲離床症
5)眼[注6)]		結膜炎	睫毛の成長，眼乾燥，眼充血，流涙増加，眼瘙痒症	眼の炎症，眼瞼炎，眼感染，眼瞼感染，角膜炎，潰瘍性角膜炎
6)血液／リンパ系		血小板減少症，白血球減少症		
7)代謝異常		低カルシウム血症，食欲減退，低カリウム血症，高カリウム血症		脱水
8)その他		疲労，倦怠感，注入に伴う反応，発熱	悪寒	粘膜の炎症

注6)眼の異常があらわれた場合には，直ちに眼科的検査を行い，必要な処置を行うこと。

注7)発現頻度は，承認時までの国内臨床試験及び全例調査の結果に基づき算出した。なお，国内臨床試験及び全例調査では報告のなかった副作用を頻度不明とした。

<併用投与時>[注7]

	10%以上	0.5%以上10%未満	0.5%未満	頻度不明
1)精　神・神経系		味覚異常，感覚鈍麻，末梢性ニューロパチー	浮動性めまい，頭痛	錯感覚，末梢性感覚ニューロパチー，嗜眠，異常感覚，神経毒性，不眠症，多発ニューロパチー
2)消化器	口内炎(21%)	下痢，悪心，口唇炎，嘔吐	便秘，口内乾燥，腹痛，上腹部痛，胃食道逆流性疾患，口腔内潰瘍形成	消化不良，口腔内痛，口唇のひび割れ，口唇乾燥
3)呼吸器			鼻出血，呼吸困難，肺塞栓症，口腔咽頭痛	咳嗽，発声障害，鼻漏
4)皮膚	ざ瘡様皮膚炎(53%)，爪囲炎(25%)，皮膚乾燥(19%)	発疹，瘙痒症，皮膚炎，皮膚亀裂，湿疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，脱毛症，紅斑	皮膚潰瘍，皮膚剥脱，皮膚色素沈着，多毛症，爪の障害，多汗症	皮膚毒性，皮膚病変
5)眼[注6]		**結膜炎**	**眼瞼炎，角膜炎，眼乾燥，流涙増加，潰瘍性角膜炎，霧視，睫毛の成長**	**眼痛**
6)血液／リンパ系		好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症	貧血，発熱性好中球減少症	
7)心血管系				静脈炎，潮紅，低血圧，高血圧
8)代謝異常		低カルシウム血症，食欲減退，低カリウム血症	脱水	低リン酸血症
9)肝臓		肝機能異常(AST(GOT)，ALT(GPT)，AL-P，LDH，γ-GTPの上昇，高ビリルビン血症等)		
10)その他		倦怠感，注入に伴う反応，疲労	発熱，体重減少，毛包炎，蜂巣炎，口腔カンジダ症，皮膚感染	粘膜の炎症，無力症，限局性感染，爪感染，潰瘍，乾燥症，カテーテル関連感染，尿路感染，鼻炎，上気道感染，悪寒，過敏症，末梢性浮腫，四肢痛，疼痛，温度変化不耐症

注6)眼の異常があらわれた場合には，直ちに眼科的検査を行い，必要な処置を行うこと。
注7)発現頻度は，承認時までの国内臨床試験及び全例調査の結果に基づき算出した。なお，国内臨床試験及び全例調査では報告のなかった副作用を頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら投与すること。

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は，本剤投与による胎児への危険性(流産又は胎児毒性)について患者に十分説明すること。[本剤30mg/kgを妊娠カニクイザル(器官形成期)に投与したところ，流産及び胎児死亡の増加が認められた。]

(2)妊娠する可能性のある婦人には，本剤投与中，又は本剤投与終了後も最低6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[カニクイザルにおいて，本剤投与により月経周期の延長，妊娠率の低下が認められた。]

(3)授乳婦に投与する場合は，授乳を中止させること。また，本剤投与終了後も最低8週間は授乳しないよう指導すること。[本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが，ヒトIgGは乳汁中に移行するので，本剤も移行する可能性がある。]

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 過量投与

臨床試験では，本剤9mg/kgまでの用量が投与されている。また，承認用量(1回6mg/kg)の2倍相当(1回12mg/kg)の過量投与例も報告されている。本剤の過量投与時にみられる主な症状は，皮膚障害，下痢，脱水，疲労等であったが，これらは本剤の承認用量で認められたものと同様であった。

8. 適用上の注意

(1)**調製時**

1)バイアルを振盪せず，激しく撹拌しないこと。
2)本剤は日局生理食塩液に希釈し使用すること。
3)本剤は無色の溶液で，半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。微粒子はインラインフィルターにより除去されるが，バイアルに変色がみられた場合は使用しないこと。
4)本剤の投与時には1回投与量として6mg/kgとなるように，次式に従い算出した必要量を抜き取り，日局生理食塩液に添加して全量を約100mLとする。最終濃度として10mg/mLを超えないこと。

$$\text{必要量(mL)} = \text{体重(kg)} \times \frac{6\,(\text{mg/kg})}{20\,(\text{mg/mL})}$$

5)1回投与量として1,000mgを超える場合は，日局生理食塩液で希釈し約150mLとすること。
6)希釈後溶液は静かに混和し，急激な振盪は避けること。
7)本剤は保存剤を含有していないため，希釈後は6時間以内に使用すること。やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存(2～8℃)し，24時間以内に投与開始することが望ましい。
8)本剤の投与前後には日局生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄し，本剤と他の注射剤又は輸液との混合を避けること。
9)未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

(2)**投与時**

1)本剤は，インラインフィルター(0.2又は0.22ミクロン)を用いて投与すること。
2)本剤は点滴静注用としてのみ用い，急速静注は行わないこと。(**【用法・用量】**の項参照)
3)本剤は，60分以上かけて点滴静注すること。ただし，1回投与量として1,000mgを超える場合は，90分以上かけて点滴静注すること。

9. その他の注意

(1)海外において，化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に，多施設共同無作為化非盲検試験が実施され，オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法とベバシズマブの併用療法に本剤を併用投与したとき，本剤併用群で無増悪生存期間の短縮及び死亡率の増加が認められ，また，本剤併用群で肺塞栓，感染症(大部分は皮膚障害の合併症)，下痢及び脱水の発現頻度が高く認められたとの報告がある。[1]

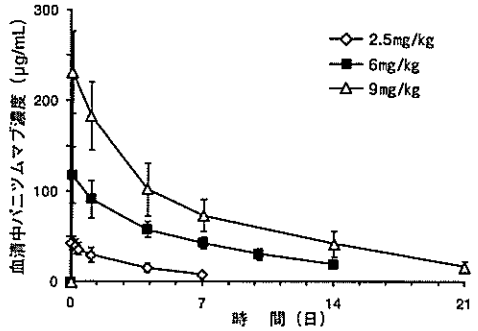
(2)海外において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与(日本人のデータ)[2]

本剤(2.5, 6, 9 mg/kg)を60分以上かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。本剤2.5～9 mg/kgを単回投与したときの血清中濃度時間曲線下面積(AUC)は，投与量以上の増加を認め，クリアランス(CL)は17.4mL/日/kg(2.5mg/kg投与)から5.92mL/日/kg(9 mg/kg投与)に低下した。[注8)]



単回投与時の血清中濃度推移（平均±標準偏差）

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	AUC_{0tau} (μg·日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)
2.5	44.1±8.09	7.88±3.09	135±35.6	3.08±0.547	17.4±2.56[a]
6	118±31.2	19.8±3.93	664±80.0	6.72±0.709	8.49[b]
9	231±45.4	16.9±5.87	1,430±415	7.18±1.66	5.92±2.05[c]

(各 n=6，平均±標準偏差，[a]n=3，[b]n=1，[c]n=5)

注8)本剤の承認された用法・用量は1回6 mg/kgの2週間間隔投与である。(【用法・用量】の項参照)

(2)反復投与(日本人のデータ)[2]

本剤6 mg/kgを60分以上かけて点滴静注後，2週間間隔で点滴静注を繰り返した際の3回目投与時の薬物動態パラメータを以下に示す。投与3回目以降のC_{max}及びC_{min}は概ね同値であると考えられた。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	AUC_{0tau} (μg·日/mL)	$t_{1/2}$ (日)
6	160±13.5	42.5±8.52	1,100±102	9.62±2.67

(n=5，平均±標準偏差)

(3)母集団薬物動態解析(日本人及び外国人のデータ)[3]

母集団薬物動態解析を実施した結果，体重が本剤のCL及び中央コンパートメントの分布容積(V_1)に対して有意な影響を及ぼすことが示された。日本人と外国人の間で認められた本剤のC_{max}，C_{min}及びAUCの差は，体重の差に起因すると考えられた。年齢，性別及び癌腫に関しても，本剤のCLあるいはV_1に及ぼす影響が示されたが，影響の程度は体重よりも小さかった。併用化学療法の種類及び腫瘍のEGFR発現が本剤のCL及びV_1に及ぼす影響は認められなかった。

2. 吸収，分布，代謝，排泄(動物試験(参考))

(1)分布[4]

^{125}I－標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき，血液中の放射活性が最も高く，次いで肝臓，腎臓，副腎，肺で高い放射活性が認められた。分布に関する顕著な性差は認められなかった。

(2)排泄[4]

^{125}I－標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき，240時間までに投与放射活性の90%以上が尿中に回収された。

【臨床成績】

1. 日本人における成績(第2相試験，20050216試験)[5]

フッ化ピリミジン系薬剤，オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の投与中又は投与後に再燃若しくは不応となったEGFR発現転移性結腸・直腸癌患者52例を対象に，本剤6 mg/kgを2週間間隔で単独投与し，第2相臨床試験を実施した。奏効率(腫瘍縮小効果判定は修正RECIST基準に基づく中央判定)は13.5%(95%信頼区間：5.6, 25.8)であった。

2. 外国人における成績(第3相試験)

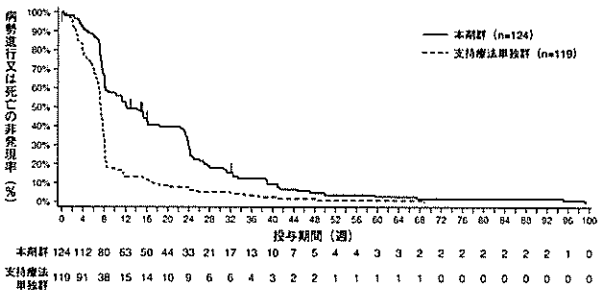
＜単独投与時＞

支持療法との比較試験(20020408試験)[6]

フッ化ピリミジン系薬剤，オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の治療中又は治療後に病勢の進行が認められたEGFR発現転移性結腸・直腸癌患者(三次治療以降例)463例を対象に，本剤6 mg/kgの2週間間隔投与と最良の支持療法(本剤群)，又は最良の支持療法単独の有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は，本剤群で8.0週(95%信頼区間：7.9, 8.4)，最良の支持療法単独群で7.3週(95%信頼区間：7.1, 7.7)であった(ハザード比：0.542[95%信頼区間：0.443, 0.663]，p<0.0001)。全生存期間の中央値は，本剤群で6.4ヵ月(95%信頼区間：6.1, 7.7)，最良の支持療法単独群で6.3ヵ月(95%信頼区間：4.9, 7.6)であった(ハザード比：1.000[95%信頼区間：0.816, 1.224]，p=0.8061)。*KRAS*遺伝子野生型集団*における成績は以下のとおりであった。

20020408試験における*KRAS*遺伝子野生型集団の有効性
(レトロスペクティブな解析結果)

評価項目	本剤群 (n=124)	最良の支持療法単独群 (n=119)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値(週) (95%信頼区間)	12.3 (8.3, 16.1)	7.3 (7.0, 7.7)	< 0.0001	0.449 (0.341, 0.590)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.1 (6.3, 9.4)	7.6 (6.2, 8.8)	0.1395	0.988 (0.754, 1.295)



*KRAS*遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
(独立画像評価委員会による中央判定，レトロスペクティブな解析結果)

また，*RAS*(*KRAS*及び*NRAS*)遺伝子野生型/変異型集団**におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった。

評価項目	本剤群	最良の支持療法単独群	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
*RAS*遺伝子野生型集団 (本剤群73例，最良の支持療法単独群63例)				
無増悪生存期間中央値(週) (95%信頼区間)	14.1 (10.3, 23.3)	7.0 (6.0, 7.4)	<0.0001	0.362 (0.251, 0.523)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.2 (6.5, 9.5)	7.5 (5.2, 9.2)	0.6696	0.971 (0.678, 1.390)
*RAS*遺伝子変異型集団 (本剤群99例，最良の支持療法単独群114例)				
無増悪生存期間中央値(週) (95%信頼区間)	7.4 (7.3, 7.7)	7.3 (6.4, 7.9)	0.7289	0.966 (0.725, 1.287)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	5.1 (4.2, 6.1)	4.4 (3.9, 5.9)	0.8117	1.041 (0.783, 1.386)

＜併用投与時＞

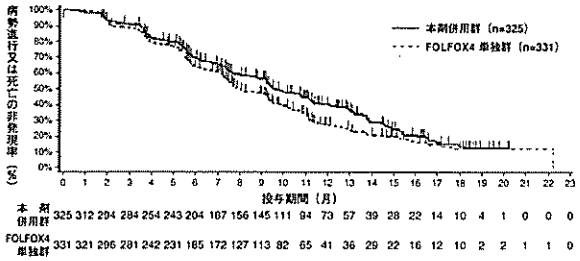
(1)FOLFOX4併用試験(20050203試験)[7]

化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者1,183例を対象に，フルオロウラシル，ロイコボリンカルシウム及びオキサリプラチンを含む化学療法(FOLFOX4)に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間であった。*KRAS*遺伝子野生型集団*における成績は以下のとおりであった。

20050203試験における*KRAS*遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群 (n=325)	FOLFOX4単独群 (n=331)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	9.6 (9.2, 11.1)	8.0 (7.5, 9.3)	0.0234	0.798 (0.656, 0.971)
全生存期間中央値[注9](月) (95%信頼区間)	NE (20.3, NE)	18.8 (17.2, NE)	0.1623	0.831 (0.640, 1.079)

注9) 中間解析，NE：推定不能



*KRAS*遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
(独立画像評価委員会による中央判定)

また，*RAS*(*KRAS*及び*NRAS*)遺伝子野生型/変異型集団**におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった。

評価項目	本剤併用群	FOLFOX4単独群	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
*RAS*遺伝子野生型集団 (本剤併用群259例，FOLFOX4単独群253例)				
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	10.1 (9.3, 12.0)	7.9 (7.2, 9.3)	0.0037	0.722 (0.579, 0.901)
全生存期間中央値(月)(95%信頼区間)	26.0 (21.7, 30.4)	20.2 (17.7, 23.1)	0.0429	0.781 (0.615, 0.993)
*RAS*遺伝子変異型集団 (本剤併用群272例，FOLFOX4単独群276例)				
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	7.3 (6.3, 7.9)	8.7 (7.6, 9.4)	0.0081	1.309 (1.072, 1.600)
全生存期間中央値(月)(95%信頼区間)	15.6 (13.4, 17.9)	19.2 (16.7, 21.8)	0.0342	1.254 (1.016, 1.546)

追加解析として*KRAS*及び*NRAS*遺伝子コドン59変異型7例を含めた解析が実施され，上記と同様の結果であった。

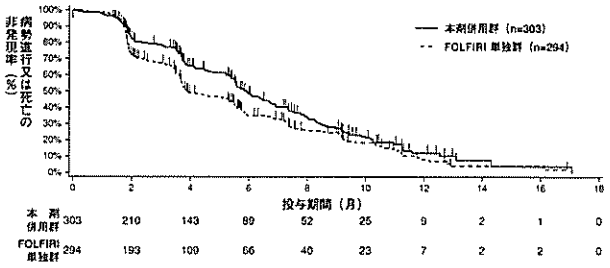
(2)FOLFIRI併用試験(20050181試験)

日本が参加した国際共同試験で，フッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法既治療の転移性結腸・直腸癌患者(二次治療例)1,186例(日本人20例を含む)を対象に，フルオロウラシル，ロイコボリンカルシウム及びイリノテカン塩酸塩水和物(用法・用量[注10]：180mg/m²を2週間間隔で投与)を含む化学療法(FOLFIRI)に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間及び全生存期間であった。*KRAS*遺伝子野生型集団*における成績は以下のとおりであった。

20050181試験における*KRAS*遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群[注11] (n=303)	FOLFIRI単独群[注11] (n=294)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	5.9 (5.5, 6.7)	3.9 (3.7, 5.3)	0.0036	0.732 (0.593, 0.903)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	14.5 (13.0, 16.0)	12.5 (11.2, 14.2)	0.1154	0.854 (0.702, 1.039)

注10) イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌(手術不能又は再発)における国内承認用法・用量B法：イリノテカン塩酸塩水和物として，通常，成人に1日1回，150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして，投与を繰り返す。なお，年齢，症状により適宜増減する。
注11) 日本人例数は本剤併用群5例，FOLFIRI単独群8例であった。



*KRAS*遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
(独立画像評価委員会による中央判定)

また，*RAS*(*KRAS*及び*NRAS*)遺伝子野生型/変異型集団***におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった。

評価項目	本剤併用群	FOLFIRI単独群	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
*RAS*遺伝子野生型集団 (本剤併用群208例，FOLFIRI単独群213例)				
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	6.4 (5.5, 7.4)	4.6 (3.7, 5.6)	0.0069	0.701 (0.542, 0.907)
全生存期間中央値(月)(95%信頼区間)	16.2 (14.5, 19.7)	13.9 (11.9, 16.0)	0.0803	0.807 (0.634, 1.027)
*RAS*遺伝子変異型集団 (本剤併用群299例，FOLFIRI単独群294例)				
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	4.8 (3.7, 5.5)	4.0 (3.6, 5.5)	0.1437	0.861 (0.705, 1.053)
全生存期間中央値(月)(95%信頼区間)	11.8 (10.4, 13.1)	11.1 (10.2, 12.4)	0.3447	0.914 (0.759, 1.101)

※ *KRAS*遺伝子コドン12及び13の変異が検討された。
※※ *KRAS*遺伝子コドン12, 13, 61, 117, 146及び*NRAS*遺伝子コドン12, 13, 61, 117, 146の変異が検討された。
※※※ *KRAS*遺伝子コドン12, 13, 59, 61, 117, 146及び*NRAS*遺伝子コドン12, 13, 59, 61, 117, 146の変異が検討された。

【薬効薬理】

1. 作用機序

パニツムマブは，遺伝子組換え型ヒト型IgG2モノクローナル抗体である。[8~10] パニツムマブは，ヒトEGFR発現細胞のEGFRに対して特異的かつ高親和性に結合し[8~10]，EGFRに対するリガンドの結合の阻害及びEGFRの内在化が誘導された。

2. 抗腫瘍作用

パニツムマブは，*in vitro*及び*in vivo*試験において，ヒト腫瘍細胞株(ヒト結腸癌由来HT29細胞株，DLD1細胞株等)の増殖を阻害した。[11, 12]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パニツムマブ(遺伝子組換え)
(Panitumumab (Genetical Recombination))〔JAN〕

本　質：ヒト抗ヒトEGFRモノクローナル抗体であるIgG2をコードするゲノムDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基($C_{1028}H_{1588}N_{274}O_{336}S_6$，分子量：23,353.63)からなる軽鎖2分子及び445個のアミノ酸残基($C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$，分子量：48,811.47)からなる重鎖2分子から構成される糖タンパク質(分子量：約147,000)であり，重鎖サブユニットの主成分はC末端のリジンを欠く。

【包　装】

点滴静注100mg：1バイアル
点滴静注400mg：1バイアル

【主要文献】

1) Hecht JR et al.：J. Clin. Oncol., **27**：672, 2009.
2)パニツムマブの国内第1相試験成績(社内資料)
3)臨床試験成績による母集団薬物動態解析報告書(社内資料)
4)サルにおける組織内分布に関する検討(社内資料)
5) Muro K et al.：Jpn. J. Clin. Oncol., **39**：321, 2009.
6) Van Cutsem E et al.：J. Clin. Oncol., **25**：1658, 2007.
7) Douillard JY et al.：N Engl J Med., **369**：1023, 2013.
8) Davis CG et al.：Cancer Metastasis Rev., **18**：421, 1999.
9) Yang XD et al.：Cancer Res., **59**：1236, 1999.
10) Yang XD et al.：Crit. Rev. Oncol. Hematol., **38**：17, 2001.
11)パニツムマブの非臨床薬理試験成績①(社内資料)
12)パニツムマブの非臨床薬理試験成績②(社内資料)

＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K　　D7

日本標準商品分類番号
874291

	エルプラット 点滴静注液50mg	エルプラット 点滴静注液100mg	エルプラット 点滴静注液200mg
承認番号	22100AMX02237	22100AMX02236	22400AMX01369
販売開始	2010年 6 月		2013年 2 月

抗悪性腫瘍剤
オキサリプラチン点滴静注液
毒薬、処方箋医薬品(注)

エルプラット®点滴静注液50mg
エルプラット®点滴静注液100mg
エルプラット®点滴静注液200mg

ELPLAT® I.V.INFUSION SOLUTION 50mg
ELPLAT® I.V.INFUSION SOLUTION 100mg
ELPLAT® I.V.INFUSION SOLUTION 200mg

貯法：室温保存
有効期間：3年

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。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。

1.2 本剤投与後数分以内の発疹、そう痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシーが報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと。[8.4、11.1.2 参照]

1.3 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法等との併用の場合に有用性が認められており、用法及び用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用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、速やかに適切な処置を行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者[8.1、9.1.2、11.1.1 参照]

2.2 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		エルプラット 点滴静注液 50mg	エルプラット 点滴静注液 100mg	エルプラット 点滴静注液 200mg
容量(1バイアル中)		10mL	20mL	40mL
有効成分	オキサリプラチン	50mg	100mg	200mg

3.2 製剤の性状

販売名	エルプラット 点滴静注液 50mg	エルプラット 点滴静注液 100mg	エルプラット 点滴静注液 200mg
pH	4.0～7.0		
浸透圧比	約0.04(生理食塩液に対する比)		
性状(外観)	無色澄明の液		

4. 効能又は効果

○ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○ 結腸癌における術後補助化学療法
○ 治癒切除不能な膵癌
○ 胃癌
○ 小腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

5.1 国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていない。[17.1.12、17.1.13 参照]

5.2 臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、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。[17.1.12、17.1.13 参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.3 患者の病期、全身状態、UGT1A1(注)遺伝子多型等について、「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。

注)イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

5.4 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌にはA法を、胃癌にはB法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の用法及び用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。

7.2 国内臨床第Ⅰ相試験において、単剤では130mg/m²(体表面積)の耐容性が認められているが[1]、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない[2]。[17.1.2 参照]

7.3 国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与法での併用療法は、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない[3]。[17.1.1 参照]

7.4 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法[注1]を行う場合、以下のような投与スケジュール(FOLFOX4法)を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある[4]。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250～500mLに溶解した本剤85mg/m²及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m²[注2]を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m²を2～4分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m²を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200mg/m²[注2]を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m²を2～4分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m²を22時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の投与可能条件、減量基準の記載がある。

2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

種類	程度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

減量基準(前回の投与後に発現した有害事象により判断する)

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm³未満	本剤を65mg/m²[注5]又は75mg/m²[注6]に減量 フルオロウラシルを20%減量(300mg/m²の急速静脈内投与及び500mg/m²の22時間持続静注)
発熱性好中球減少症[注3]	−	
血小板数	50,000/mm³未満	
消化器系の有害事象(予防的治療の施行にもかかわらず発現)	Grade 3[注4]以上	

注1)国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。
注2)レボホリナート100mg/m²に相当する。
注3)発熱性好中球減少症が発現した場合は、次回投与量に従い減量する。
注4)「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合はNCI-CTC version 2.0(1998年)。「結腸癌における術後補助化学療法」の場合はNCI-CTC version 1(1982年)。
注5)「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。
注6)「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

7.5 カペシタビンとの併用療法(XELOX法)を行う場合には、次の投与可能条件及び減量基準を参考にすること。

2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

種類	程度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade 3[注7]以上	1回目発現時：本剤を100mg/m²に減量 2回目発現時：本剤を85mg/m²に減量

注7)CTCAE version 3.0(2003年)。

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

7.6 レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.7 イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種類	程度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

減量基準
前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用[注8]	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm³未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm³未満 4)発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルが本剤より低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまで本剤を減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	Grade 3[注9]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm³未満	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、本剤と同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m²に減量する。
	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m²に減量する。
粘膜炎	Grade 3[注9]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
手足症候群		

注8)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。
注9)CTCAE version 4.0(2009年)。

減量時の投与量(本剤85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	本剤	イリノテカン塩酸塩水和物	フルオロウラシル持続静注
−1	65mg/m²	150mg/m²	1,800mg/m²
−2	50mg/m²	120mg/m²	1,200mg/m²
−3	中止	中止	中止

〈胃癌における術後補助化学療法〉

7.8 カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多いことを、患者に対して十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。[2.1、9.1.2、11.1.1 参照]

8.2 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、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。[9.1.1、9.1.4、11.1.4、11.1.5 参照]

8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.4、11.1.17 参照]

8.4 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の重篤な過敏症状があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと[5][6]。[1.2、11.1.2 参照]

8.5 悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

8.6 薬剤誘発性血小板減少症があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の症状を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.7 溶血性貧血があらわれることがあるので、黄疸等の症状を十分に観察すること。[11.1.7 参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌、小腸癌〉

8.8 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」[7][8]等)を熟読すること。

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 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.4参照]

9.1.2 感覚異常又は知覚不全のある患者

末梢神経症状が増悪するおそれがある。[2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 心疾患を有する患者

心疾患が増悪するおそれがある。[11.1.10、15.2.2 参照]

9.1.4 感染症を合併している患者

本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2、8.3、11.1.4、11.1.17 参照]

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

観察を十分に行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。腎障害患者では、本剤の限外ろ過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外ろ過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬力学的関係は明確ではない。[16.6.1 参照]

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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をするよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている[9]。

9.4.3 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。

9.5 妊婦

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。動物実験(ラット)において着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている[10]。[2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている[11]。

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。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下している。

10. 相互作用

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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用により殺細胞作用が増強される。

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 末梢神経症状

手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状：96.6%)が本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常：6.3%)があらわれることがある。末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(頻度不明)があらわれることがあるので、感覚性の機能障害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。感覚性の機能障害が外国では累積投与量850mg/m^{2}で10%、1,020mg/m^{2}で20%に認められたと報告されている。[2.1、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー

発疹、そう痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがあるので、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。[1.2、8.4参照]

11.1.3 間質性肺炎(0.6%)、肺線維症(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施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。

11.1.4 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、血小板減少(51.4%)、白血球減少(44.0%)、好中球減少(59.4%)、発熱性好中球減少症(4.6%)、貧血(32.6%)があらわれることがある。[8.2、9.1.1、9.1.4 参照]

11.1.5 溶血性尿毒症症候群

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群(頻度不明)があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.6 薬剤誘発性血小板減少症

免疫学的機序を介した血小板減少症(0.6%)があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.7 溶血性貧血

免疫学的機序を介したクームス試験陽性の溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.8 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損(0.6%)、視野障害(頻度不明)、視神経炎(頻度不明)、視力低下(頻度不明)等の視覚障害があらわれることがある。

11.1.9 血栓塞栓症(3.4%)

11.1.10 心室性不整脈(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)

[9.1.3、15.2.2 参照]

11.1.11 肝静脈閉塞症(VOD)(頻度不明)

肝静脈閉塞症等の肝障害による門脈圧亢進、食道胃静脈瘤、脾腫、血小板減少症の発症に注意すること。

11.1.12 急性腎障害

間質性腎炎(頻度不明)、尿細管壊死(頻度不明)等により、急性腎障害(頻度不明)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン値等)に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。

11.1.13 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)(頻度不明)

歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.14 高アンモニア血症

意識障害を伴う高アンモニア血症(頻度不明)があらわれることがある。

11.1.15 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.16 難聴

難聴(頻度不明)、耳鳴(0.6%)等があらわれることがある。

11.1.17 感染症

肺炎(0.6%)、敗血症(1.1%)等の感染症があらわれることがある。[8.3、9.1.4 参照]

11.1.18 肝機能障害

AST上昇(38.9%)、ALT上昇(32.6%)、ビリルビン上昇(6.3%)等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

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	味覚異常、頭痛、神経痛、コリン作動性症候群	不眠、浮動性めまい、回転性眩暈、傾眠、うつ病、失神、不安、構語障害、不随意性筋収縮	末梢神経障害、感覚鈍麻、錯感覚、知覚過敏、レルミット徴候、脳神経麻痺、線維束攣縮、脳神経障害、めまい、頭重感、振戦、こわばり、硬直、筋骨格硬直、記憶障害、筋骨格系胸痛
消化器	悪心[注1](80.0%)、下痢(56.0%)、嘔吐[注1](49.1%)、食欲不振(89.1%)、口内炎(35.4%)、便秘、しゃっくり、腹痛、歯肉炎	胃部不快感、腸閉塞、上腹部痛、腹部膨満感、下腹部痛、腹部不快感、大腸炎、歯周病、胃炎、歯肉出血、歯痛、心窩部不快感、口内乾燥、腹水、齲歯、裂肛、胃食道逆流性疾患、胃腸音異常、痔核、下部消化管出血、食道炎、消化不良、歯の異常	直腸炎、しぶり腹、腸内ガス、胃重圧感、腸壁気腫症、門脈ガス血症、消化管壊死、メレナ、胃痛、粘膜の炎症、胃腸障害、肛門周囲痛、膵炎、口腔内痛
腎臓	蛋白尿、BUN上昇、尿糖、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、血尿、尿ウロビリノーゲン異常、頻尿、膀胱炎、側腹部痛、尿量減少	排尿困難、尿失禁、腎機能障害
肝臓	ALP上昇、LDH上昇	γ-GTP上昇	
血液	白血球分画の変動(42.3%)	白血球増加、血小板増加	プロトロンビン時間延長
循環器	高血圧	低血圧、ほてり、頻脈、血管障害、上室性不整脈	アダムス・ストークス症候群、動悸
呼吸器	鼻出血、鼻咽頭炎	呼吸困難、咳嗽、上気道感染、発声障害、咽頭炎、鼻粘膜障害	肺障害、嗄声、低酸素症、息切れ、喀血
電解質	血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清クロールの異常	血清カルシウムの異常、血中リン減少	
眼		流涙、視覚障害、結膜炎、眼球周囲痛、眼のそう痒感、眼の異常感、涙道閉塞	涙器障害、白内障、眼乾燥、眼瞼下垂
皮膚	脱毛、手足症候群(32.0%)、色素沈着、口唇炎	潮紅、多汗、皮膚乾燥、爪の障害、爪囲炎、皮下出血、寝汗、ざ瘡様皮膚炎	色素変化、紫斑、顔面潮紅、皮膚剥脱、顔面のほてり、皮膚障害、ヘルペス性皮膚炎
過敏症	発疹、薬物過敏症	そう痒症、じん麻疹、紅斑、鼻炎	紅斑性皮疹、血管浮腫、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣
投与部位	注射部位反応	血管炎、注射部位血管外漏出	血管痛
その他	倦怠感、疲労(60.0%)、発熱、アルブミン減少、CRP上昇、体重減少、総蛋白減少	浮腫、感染、末梢性浮腫、脱水、コレステロール上昇、関節痛、悪寒、胸部不快感、背部痛、四肢痛、筋痛、鼻汁、胸痛、尿路感染、腰痛、熱感、胸部圧迫感、腎部痛、疼痛、骨痛、体重増加、下肢異常感	代謝障害、腟出血、戦慄、多臓器不全、腫瘍穿孔、高血糖、感冒、アミラーゼ上昇、出血、CK上昇、カテーテル関連感染、筋脱力、代謝性アシドーシス、乳汁漏出症

注)処置として制吐剤等の投与を行うこと。
副作用発現頻度は、国内臨床試験(175例)に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は15℃以下で保存した場合、結晶を析出することがある。析出した場合は振盪するなどして、溶解させた後に使用すること。[20.2 参照]

14.1.2 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、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。眼、粘膜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。

14.1.3 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。

14.1.4 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとすること。

14.1.5 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。

14.1.6 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和は行わないこと。[14.2.1 参照]

14.1.7 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。[14.2.2 参照]

14.1.8 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 塩基性溶液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。[14.1.6 参照]

14.2.2 本剤の投与時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。[14.1.7 参照]

14.2.3 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・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、神経内分泌癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.2 欧州などで実施された原発巣治癒切除後のStageⅡ又はⅢの結腸癌を対象とした第Ⅲ相試験[4)12)13)]において、肝酵素上昇が本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法(FOLFOX4法)の投与群で57%(629/1,108例)、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法(LV5FU2法)の投与群で34%(379/1,111例)、アルカリホスファターゼ上昇がFOLFOX4投与群で42%(467/1,108例)、LV5FU2投与群で20%(222/1,111例)と、いずれもFOLFOX4投与群で高頻度に発現することが報告されている。[17.1.12 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤のがん原性試験は実施していないが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されており[9)]、がん原性を有する可能性がある。

15.2.2 単回静脈内投与によるサル安全性薬理試験並びに毒性試験において、9.1mg/kg以上の用量で、投与後QTc延長や心筋壊死が観察されたとの報告がある[14)]。[9.1.3、11.1.10 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

結腸・直腸癌患者67例(単独投与)[注1)注2)]から得られた626時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外ろ過血漿中白金濃度を3コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、

クレアチニンクリアランス(CrCL、mL/min)と相関を示した。

結腸・直腸癌患者18例(レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与法との併用投与)から得られた108時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

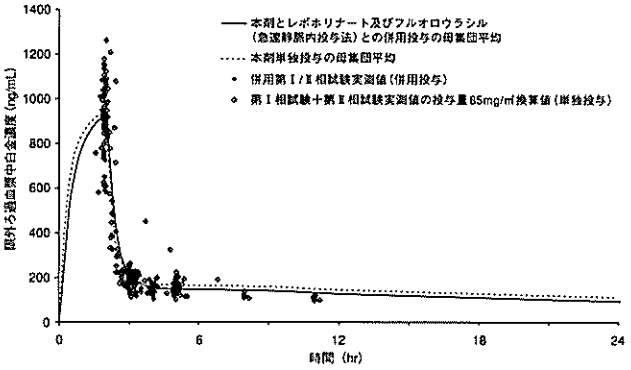
単独投与67例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与18例を合わせた85例から得られた、計734点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ3コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった[15]。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ

CL(L/hr/m^2)	3.00+0.00827×CrCL
肝転移のある場合	1.13×CL
女性の場合	1.09×CL
V_1(L/m^2)	7.70
65歳以上の場合	1.22×V_1
レボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合	1.26×V_1
V_{ss}(L/m^2)	656(レボホリナート及びフルオロウラシル併用の場合658)

CL：クリアランス、V_1：中心コンパートメント分布容積、V_{ss}：定常状態の分布容積

例えば、肝転移のない65歳未満の男性患者(想定CrCL=100mL/min)に85mg/m^{2}で本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合、限外ろ過血漿中白金の薬物動態パラメータはCL=3.83(L/hr/m^2)、V_1=9.7(L/m^2)、V_{ss}=658(L/m^2)、$t_{1/2}\alpha$=0.26(hr)、$t_{1/2}\beta$=27.6(hr)、$t_{1/2}\gamma$=392(hr)、T_{max}=2.0(hr)、C_{max}=931(ng/mL)、AUC=10.9(μg・hr/mL)と算出される。



16.3 分布

ラットに^{14}C-標識体7mg/2MBq/kgを単回静脈内投与し、投与後504時間まで経時的に組織内放射能濃度を測定した。投与後15分では腎の放射能濃度が最も高かった。各組織の$T_{1/2}$は130時間以上であり、いずれも血漿の$T_{1/2}$(約36時間)より長かった[16]。

16.4 代謝

生体内におけるオキサリプラチンの活性体変換は非酵素的な物理化学的過程を経て起こる(生体内変換)。ヒトにおいてオキサリプラチンの血漿中主生体内変換体はジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金であった[17]。

16.5 排泄

16.5.1 日本人の固形癌患者6例に本剤130mg/m^{2}を2時間点滴投与した際の投与後24時間までの尿中排泄率は、全白金量33.9±8.8%(平均±標準偏差)であった[1]。

16.5.2 消化器癌患者5例に本剤130mg/m^{2}を2時間点滴投与し、48時間後からフルオロウラシル300mg/m^2/日を12週間点滴静注した際の投与後120時間までの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の53.8±9.1%及び2.1±1.9%(いずれも平均±標準偏差)であった(外国人データ)[18]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

成人癌患者29例の腎機能を、クレアチニンクリアランスを指標として≧60mL/min、40～59mL/min、20～39mL/min、<20mL/minに分類した際の、本剤単独投与時(60～130mg/m^2)[注1)注2)]限外ろ過血漿中白金のAUCは次表のとおりであった(外国人データ)[19]。[9.2参照]

クレアチニンクリアランス別の本剤単独投与時限外ろ過血漿中白金のAUC

クレアチニンクリアランス	投与量	症例数	AUC*(μg・hr/mL)
≧60mL/min	130mg/m^2	11	16.4±5.02
40～59mL/min	105mg/m^2	3	32.7±16.2
	130mg/m^2	6	39.7±11.5
20～39mL/min	80mg/m^2	1	29.5
	105mg/m^2	2	42.0±1.25
	130mg/m^2	5	44.6±14.6
<20mL/min	60mg/m^2	1	32.2

*平均±標準偏差

注1)本剤の承認された1回用量は、85mg/m^2(体表面積)又は130mg/m^2(体表面積)である。

注2)本剤の用法及び用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において承認されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験における併用療法(本剤85mg/m^{2}を第1、15日に、フルオロウラシル急速静脈内投与400mg/m^{2}及びレボホリナート250mg/m^{2}を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する方法)の推奨投与量での有効性は次表のとおりであった[3]。

奏効率(有効例/適格例)
64.3%(9/14)

安全性評価症例18例中18例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、末梢神経症状18例(100.0%)、食欲不振17例(94.4%)、好中球減少15例(83.3%)、血小板減少14例(77.8%)、悪心14例(77.8%)、注射部位反応14例(77.8%)、嘔吐12例(66.7%)、ALT上昇11例(61.1%)、白血球減少10例(55.6%)、下痢10例(55.6%)、AST上昇10例(55.6%)、疲労8例(44.4%)であった(承認時)。[7.3参照]

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で治療抵抗性を示した進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅱ相試験における本剤単独療法(本剤130mg/m^{2}を点滴投与することを3週毎に繰り返す[注1)])の有効性は次表のとおりであった[2]。

奏効率(有効例/適格例)	生存期間中央値
8.8%(5/57)	338日(11.1か月)

安全性評価症例57例に認められた主な副作用は、末梢神経症状57例(100%)、食欲不振51例(89.5%)、悪心45例(78.9%)、嘔吐35例(61.4%)、血小板減少29例(50.9%)、AST上昇28例(49.1%)、疲労28例(49.1%)、白血球減少25例(43.9%)であった。[7.2参照]

注1)本剤の用法及び用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において承認されている。

17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験におけるXELOX法[注2)]又はXELOX法+ベバシズマブ[注3)]の推奨投与量での有効性は次表のとおりであった[20]。

投与レジメン	奏効率(有効例/適格例)
XELOX法	66.7%(4/6)
XELOX法+ベバシズマブ	71.9%(41/57)

安全性評価症例64例中64例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、末梢神経症状60例(93.8%)、食欲不振57例(89.1%)、疲労52例(81.3%)、悪心49例(76.6%)、手足症候群49例(76.6%)、色素沈着38例

(59.4%)、下痢36例(56.3%)、口内炎35例(54.7%)、好中球減少33例(51.6%)、嘔吐27例(42.2%)であった(承認時)。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法[注4]の有効性は次表のとおりであった[4)21)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
45.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月

安全性評価症例259例に認められた主な有害事象は、白血球減少221例(85%)、末梢神経症状213例(82%)、好中球減少210例(81%)、悪心184例(71%)、血小板減少183例(71%)、疲労182例(70%)、下痢145例(56%)、嘔吐106例(41%)であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法[注4]の有効性は次表のとおりであった[22)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月

安全性評価症例209例に認められた主な副作用は、ヘモグロビン減少(貧血)181例(86.6%)、血小板減少159例(76.1%)、悪心151例(72.2%)、好中球減少147例(70.3%)、末梢神経症状142例(67.9%)、下痢123例(58.9%)、嘔吐113例(54.1%)、口内炎(粘膜の炎症)91例(43.5%)であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法[注4]の有効性は次表のとおりであった[4)23)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
9.9% (15/152)	4.6か月	−

安全性評価症例150例に認められた主な有害事象は、ヘモグロビン減少(貧血)121例(81%)、白血球減少114例(76%)、末梢神経症状111例(74%)、好中球減少110例(73%)、疲労102例(68%)、下痢100例(67%)、悪心97例(65%)、血小板減少96例(64%)、AST上昇71例(47%)、嘔吐60例(40%)であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法[注4]とFOLFOX4法+プラセボの有効性は次表のとおりであった[24)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
49.0% (304/620)	241.0日 (7.9か月)	565.0日 (18.6か月)

安全性評価症例649例に認められた主な有害事象は、神経毒性516例(79.5%)、悪心・嘔吐452例(69.6%)、下痢393例(60.6%)、好中球/顆粒球減少症380例(58.6%)であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるXELOX法[注2]とXELOX法+プラセボの有効性は次表のとおりであった[24)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
47.0% (296/630)	220.0日 (7.2か月)	572.0日 (18.8か月)

安全性評価症例655例に認められた主な有害事象は、神経毒性534例(81.5%)、悪心・嘔吐464例(70.8%)、下痢429例(65.5%)であった。

17.1.9 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるXELOX法+ベバシズマブ[注3]の有効性は次表のとおりであった[24)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
45.7% (160/350)	282.0日 (9.3か月)	650.0日 (21.4か月)

安全性評価症例353例に認められた主な有害事象は、神経毒性296例(83.9%)、悪心・嘔吐252例(71.4%)、下痢224例(63.5%)であった。

17.1.10 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法[注4]の有効性は次表のとおりであった[25)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
20.2% (51/252)	168.0日 (5.5か月)	402.0日 (13.2か月)

安全性評価症例308例中302例(98.1%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、神経毒性225例(73.1%)、悪心・嘔吐191例(62.0%)、下痢150例(48.7%)、好中球/顆粒球減少症149例(48.4%)であった。

17.1.11 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるXELOX法[注2]の有効性は次表のとおりであった[25)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
23.1% (58/251)	154.0日 (5.1か月)	393.0日 (12.9か月)

安全性評価症例311例中307例(98.7%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、神経毒性222例(71.4%)、悪心・嘔吐205例(65.9%)、下痢177例(56.9%)であった。

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後のStageⅡ又はⅢの結腸癌(直腸S状部癌を含む)を対象とした第Ⅲ相試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法(LV5FU2法)並びにFOLFOX4法[注4](12サイクル)の有効性は次表のとおりであった[4)12)13)]。

ITT解析対象 (FOLFOX4法群/ LV5FU2法群)	3年無病生存率 (主要評価項目)		6年全生存率 (副次的評価項目)	
	FOLFOX4法群	LV5FU2法群	FOLFOX4法群	LV5FU2法群
全例 (1,123/1,123例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
	P=0.002[注5]		P=0.046[注5]	
StageⅢ (672/675例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
	P=0.0052[注5]		P=0.023[注5]	
StageⅡ (451/448例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
	P=0.2286[注5]		P=0.986[注5]	

FOLFOX4法群において、安全性評価症例1,108例に認められた主な有害事象は、末梢神経症状1,019例(92%)、好中球減少874例(79%)、血小板減少858例(77%)、ヘモグロビン減少(貧血)838例(76%)、悪心817例(74%)、AST上昇・ALT上昇(トランスアミナーゼ上昇として)629例(57%)、下痢624例(56%)、嘔吐523例(47%)、疲労482例(44%)、ALP上昇467例(42%)、口内炎461例(42%)であった。[5.1、5.2、15.1.2 参照]

17.1.13 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後のStageⅢの結腸癌(直腸S状部癌を含む)を対象とした第Ⅲ相試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内投与法(5-FU/LV法[注6])並びにXELOX法[注2](8サイクル)の有効性は次表のとおりであった[26)]。

ITT解析対象 (XELOX法群/ 5-FU/LV法群)	3年無病生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
	XELOX法群	5-FU/LV法群	XELOX法群	5-FU/LV法群
全例 (944/942例)	71%	67%	78%	74%
	P=0.0045[注5]		P=0.1486[注5]	

XELOX法群において、安全性評価症例938例に認められた主な有害事象は、末梢神経症状649例(69%)、ヘモグロビン減少(貧血)645例(69%)、悪心625例(67%)、AST上昇581例(62%)、下痢577例(62%)、血中ブドウ糖上昇556例(59%)、血小板減少538例(57%)、白血球減少482例(51%)、好中球減少429例(46%)、嘔吐415例

(44%)、ALT上昇411例(44%)であった。[5.1、5.2 参照]

注6)ホリナート急速静脈内投与20mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与425mg/m²(体表面積)をそれぞれ第1～5日に投与することを4週毎に繰り返し、6サイクル行う。または、ホリナート静脈内点滴投与500mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与500mg/m²(体表面積)をそれぞれ1～6週の第1日に投与することを8週毎に繰り返す(4サイクル)。

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相試験におけるFOLFIRINOX法(1サイクルを2週間として第1日目に本剤85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)の有効性は次表のとおりであった[27]。対象患者はECOG[注7]Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者は除外された。また、1サイクル目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

奏効率(有効例/適格例)
38.9%(14/36)

安全性評価症例36例中36例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少34例(94.4%)、白血球減少33例(91.7%)、血小板減少32例(88.9%)、悪心32例(88.9%)、貧血31例(86.1%)、食欲不振31例(86.1%)、下痢30例(83.3%)、末梢神経症状27例(75.0%)、リンパ球減少24例(66.7%)、CRP上昇24例(66.7%)、脱毛24例(66.7%)、アルブミン減少23例(63.9%)、体重減少21例(58.3%)、AST上昇20例(55.6%)、ALT上昇20例(55.6%)、口内炎19例(52.8%)、便秘17例(47.2%)、味覚異常17例(47.2%)、LDH上昇16例(44.4%)、倦怠感16例(44.4%)、疲労15例(41.7%)、ナトリウム減少15例(41.7%)であった(承認時)。

17.1.15 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるFOLFIRINOX法(1サイクルを2週間として第1日目に本剤85mg/m²、ホリナート400mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与(GEM 1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の有効性は次表のとおりであった[28][29]。対象患者はECOG[注7]Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

投与群	例数(ITT)	生存期間(主要評価項目)	
		中央値(月)	ハザード比 P値[注5]
FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
GEM単独投与	128	6.9	

FOLFIRINOX法群において、安全性評価症例167例のうち、有害事象が収集できなかった1例を除く166例中166例(100%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、貧血150例(90.4%)、疲労144例(87.3%)[注8]、γ-GTP増加139例(83.7%)、血中ALP増加137例(83.0%)[注8]、好中球数減少131例(79.9%)[注9]、悪心132例(79.5%)、血小板数減少124例(75.2%)[注8]、下痢121例(73.3%)[注8]、末梢性感覚ニューロパチー117例(70.5%)、ALT増加107例(64.8%)[注8]、AST増加106例(64.6%)[注9]、嘔吐102例(61.4%)、体重変動90例(54.2%)、食欲減退81例(48.8%)、便秘75例(45.2%)であった。

注7)Eastern Cooperative Oncology Group。

注8)当該事象に関する安全性情報が収集できなかった1例を除く165例による集計。

注9)当該事象に関する安全性情報が収集できなかった2例を除く164例による集計。

〈胃癌における術後補助化学療法〉

17.1.16 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後のStageⅡ、Ⅲの胃癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるXELOX法[注2](8サイクル)の有効性は次表のとおりであった[30][31]。

ITT解析対象(XELOX法群/経過観察群)	3年無病生存率(主要評価項目)		5年全生存率(副次的評価項目)	
	XELOX法群	経過観察群	XELOX法群	経過観察群
全例(520/515例)	74%	59%	78%	69%
	ハザード比:0.56 P<0.0001[注10]		ハザード比:0.66 P=0.0015[注10]	

XELOX法群において、安全性評価症例496例中490例(99%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、悪心326例(66%)、好中球減少症300例(60%)、食欲減退294例(59%)、末梢性ニューロパチー277例(56%)、下痢236例(48%)であった。

注10)層別多変量Cox比例ハザードモデル。

注2)本剤130mg/m²(体表面積)を第1日に点滴投与し、カペシタビン1,000mg/m²を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す。

注3)本剤130mg/m²(体表面積)、ベバシズマブ7.5mg/kg(体重)を第1日に点滴投与し、カペシタビン1,000mg/m²を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す。

注4)本剤85mg/m²(体表面積)を第1日に、ホリナート200mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与400mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与600mg/m²(体表面積)をそれぞれ第1、2日に投与することを2週毎に繰り返す。

注5)log-rank検定。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金)を形成し、癌細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製及び転写を阻害する。

18.2 抗腫瘍効果

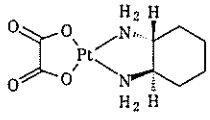
ヒト大腸癌由来SW480、HCT116、SW620及びHT-29細胞株、ヒト膵癌由来PANC-1、MIA PaCa-2及びSW1990細胞株、ヒト胃癌由来AGS、MKN1、MKN45、MKN74及びNCI-N87細胞株(*in vitro*)並びにヌードマウス移植可ヒトHT-29及びMKN45細胞株において、強い抗腫瘍効果が認められた[32][33]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:オキサリプラチン(Oxaliplatin)(JAN)

化学名:(*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyclohexane-1,2-diamine-κ*N*,κ*N*'][ethanedioato(2-)-κ*O*¹,κ*O*²]platinum

化学構造式:



分子式:$C_8H_{14}N_2O_4Pt$

分子量：397.29
性　状：白色の結晶性の粉末である。
水に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。
旋光度：$[\alpha]_D^{20}$：+74.5～+78.0°（乾燥物に換算したもの0.250g、水、50mL、100mm）

20. 取扱い上の注意
20.1 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
20.2 15℃以下での保存は推奨されない。[14.1.1 参照]

22. 包装
〈エルプラット点滴静注液50mg〉
1バイアル
〈エルプラット点滴静注液100mg〉
1バイアル
〈エルプラット点滴静注液200mg〉
1バイアル

23. 主要文献

1) Shirao K, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2006 ; 36 : 295-300.
2) Boku N, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2007 ; 37 : 440-445.
3) Yamada Y, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2006 ; 36 : 218-223.
4) 米国添付文書
5) 社内資料：進行・再発の結腸・直腸癌の本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法に関する資料
6) Larzillière I, et al. : Am J Gastroenterol. 1999 ; 94 : 3387-3388.
7) 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：オキサリプラチン(切除不能進行・再発胃癌)
8) 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：オキサリプラチン(小腸癌)
9) 社内資料：遺伝毒性試験
10) 社内資料：生殖毒性試験
11) 社内資料：ラット乳汁移行試験
12) André T, et al. : N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2343-2351.
13) André T, et al. : J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 3109-3116.
14) 社内資料：サル心毒性に関する試験
15) 社内資料：薬物動態(母集団薬物動態解析)
16) 社内資料：ラット組織分布試験
17) Graham MA, et al. : Clin Cancer Res. 2000 ; 6 : 1205-1218.
18) 社内資料：外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験
19) Takimoto CH, et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2664-2672.
20) Doi T, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2010 ; 40 : 913-920.
21) Goldberg RM, et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 23-30.
22) de Gramont A, et al. : J Clin Oncol. 2000 ; 18 : 2938-2947.
23) Rothenberg ML, et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2059-2069.
24) 社内資料：化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験
25) 社内資料：化学療法既治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験
26) Haller DG, et al. : J Clin Oncol. 2011 ; 29 : 1465-1471.
27) Okusaka T, et al. : Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1321-1326.
28) Conroy T, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1817-1825.
29) 社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する資料
30) Bang YJ, et al. : Lancet. 2012 ; 379 : 315-321.
31) Noh SH, et al. : Lancet Oncol. 2014 ; 15 : 1389-1396.
32) 社内資料：*In vitro*薬効薬理試験
33) 社内資料：*In vivo*薬効薬理試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ヤクルト本社
医薬安全性情報部
医薬学術部　くすり相談室
〒105-8660　東京都港区海岸1-10-30
電話：0120-589601
FAX：03-6747-8028

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

株式会社ヤクルト本社
東京都港区海岸1-10-30