＊＊2020年9月改訂（第3版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2020年6月改訂（第2版）

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／
抗VEGF注1)ヒト化モノクローナル抗体
ベバシズマブ（遺伝子組換え）注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注2)

	点滴静注用100mg/4mL	点滴静注用400mg/16mL
承認番号	21900AMX00910	21900AMX00921
販売開始	2007年6月	

アバスチン®点滴静注用100mg/4mL
アバスチン®点滴静注用400mg/16mL
AVASTIN® for Intravenous Infusion

注1）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.2参照]

1.3 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。

1.3.1 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。[8.1、9.1.2、11.1.4参照]

1.3.2 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、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。[8.1、9.1.2、11.1.4参照]

1.3.3 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。[8.1、9.1.2、11.1.4参照]

1.4 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まるおそれがある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[8.4、9.1.3、11.1.5参照]

1.5 本剤の投与により、肺出血（喀血）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、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[2.2、11.1.5参照]

1.6 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。[9.1.5、11.1.6参照]

1.7 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。[8.2、11.1.7参照]

1.8 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11.1.8参照]

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 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［1.5、11.1.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アバスチン点滴静注用100mg/4mL	アバスチン点滴静注用400mg/16mL
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）注) 100mg	ベバシズマブ（遺伝子組換え）注) 400mg
添加剤	トレハロース 240mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 23.2mg 無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg ポリソルベート20 1.6mg	トレハロース 960mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 92.8mg 無水リン酸一水素ナトリウム 19.2mg ポリソルベート20 6.4mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	アバスチン点滴静注用100mg/4mL	アバスチン点滴静注用400mg/16mL
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH	5.9～6.3	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	

＊＊4．効能又は効果

○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
○手術不能又は再発乳癌
○悪性神経膠腫
○卵巣癌
○進行又は再発の子宮頸癌
○切除不能な肝細胞癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

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。

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.3 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

5.4 延命効果は示されていない。［17.1.13参照］

5.5「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、HER 2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。

〈悪性神経膠腫〉

5.6「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、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

〈卵巣癌〉

5.7 FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。

5.8「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。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

5.9「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。

〈切除不能な肝細胞癌〉

＊＊5.10 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。

＊＊5.11「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、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

＊＊6. 用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、卵巣癌、進行又は再発の子宮頸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

〈悪性神経膠腫〉

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

〈切除不能な肝細胞癌〉

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と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た上で、選択すること。

7.2 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.3 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.4 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。[17.1.1-17.1.7参照]

7.5 本剤の用法・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及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.6 本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.8-17.1.11参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.7 本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。[17.1.12、17.1.13参照]

〈悪性神経膠腫〉

7.8 初発悪性神経膠腫の場合は、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること。[17.1.15参照]

7.9 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。

〈卵巣癌〉

7.10 本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始すること。[17.1.16参照]

7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。[17.1.16参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.12 本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.17参照]

7.13 日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

8. 重要な基本的注意

8.1 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮すること。[1.3.1-1.3.3、9.1.2、11.1.4、16.1.1参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。[1.7、11.1.7参照]

8.3 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。[11.1.9参照]

8.4 脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.5参照]

8.5 骨髄抑制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うこと。[11.1.10参照]

8.6 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など観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]

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。[1.2、11.1.2参照]

9.1.2 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。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。[1.3.1-1.3.3、8.1、11.1.4参照]

9.1.3 脳転移を有する患者

脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。[1.4、8.4、11.1.5参照]

9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。

9.1.5 血栓塞栓症の既往のある患者

心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。[1.6、11.1.6参照]

9.1.6 糖尿病の患者

動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.7 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。

9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者

うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.12参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること。[9.5、15.2.1参照]

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。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。[9.4、15.2.1参照]

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。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

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。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。

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 ショック、アナフィラキシー（1.9%）

ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。過敏症状が認められた場合は、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）等の適切な処置をすること。

11.1.2 消化管穿孔（0.9%）

死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1参照]

11.1.3 瘻孔（0.3%）

消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）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。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

11.1.4 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、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。[1.3.1-1.3.3、8.1、9.1.2参照]

＊＊11.1.5 出血（19.3%）

腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.1%）、歯肉出血（1.4%）、腟出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.4、1.5、2.2、8.4、9.1.3参照]

11.1.6 血栓塞栓症

脳血管発作（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。[1.6、9.1.5参照]

11.1.7 高血圧性脳症（頻度不明）、高血圧性クリーゼ（頻度不明）

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[1.7、8.2参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）

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、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、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。[1.8参照]

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

高度の蛋白尿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。蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[8.3参照]

＊＊11.1.10 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.5%）、白血球減少（24.3%）、貧血（8.7%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがある。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。[8.5参照]

11.1.11 感染症（10.0%）

好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。[9.1.8参照]

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがある。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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6参照]

＊11.1.15 動脈解離（0.1%未満）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊＊精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）(15.8%)	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害	
＊＊消化器	食欲減退(14.7%)、悪心(14.1%)、口内炎(11.7%)、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齲歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落	胃腸障害
＊＊泌尿器	尿蛋白陽性(10.5%)	尿中血陽性	BUN増加、血中クレアチニン増加	
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、γ-GTP増加、LDH増加等）	血中ビリルビン増加		
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加	INR増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、APTT延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長	
＊＊心・血管系	高血圧(18.2%)		動悸、洞性頻脈	上室性頻脈
＊＊皮膚	脱毛症（10.7%）、発疹	色素沈着、手足症候群、爪の障害、瘙痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化	皮膚変色、剥脱性皮膚炎
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部痛、殿部痛等）、筋力低下、側腹部痛	
＊＊呼吸器		発声障害、しゃっくり、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症	肺高血圧症
眼			結膜炎、流涙増加、霧視	眼障害
＊＊代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症	
その他	疲労・倦怠感(15.5%)、発熱	上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、Al-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応（疼痛等）	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、腫瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染	蜂巣炎、鼻中隔穿孔、卵巣機能不全（無月経等）、骨盤痛

注）発現頻度は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験［JO18157試験、JO18158試験及びJO19380試験］、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験［JO19907試験］、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験［JO19901試験］、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験［BO21990試験］（国内症例）、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験［JO22506試験］、卵巣癌に対する国際共同臨床試験［GOG-0218試験］（国内症例）、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験［JO29569試験］、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験［YO40245試験］（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。

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、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

〈必要抜き取り量計算式〉

$$\text{抜き取り量（mL）} = \text{体重（kg）} \times \frac{\text{1回投与量（mg/kg）}}{25\ (\text{mg/mL})}$$

1回投与量	必要抜き取り量（mL）計算式
5mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.2(mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.3(mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.4(mL/kg)
15mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.6(mL/kg)

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH≧30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。

15.1.2 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。

15.1.3 適応外疾患に対する硝子体内(用法・用量外)投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている[1)-3)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。[9.4、9.5参照]

15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

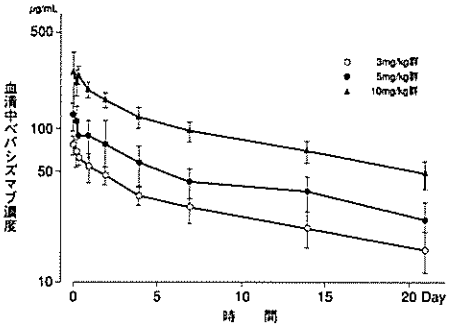
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

結腸・直腸癌患者18例にベバシズマブ3、5又は10mg/kg[注1)]を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ベバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUCは投与量に比例して増加した[4)]。[8.1参照]

単回投与後の血清中濃度（N=6、mean±SD）



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	V_d (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	$t_{1/2}$ (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	60.26± 8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

N＝6、mean±SD

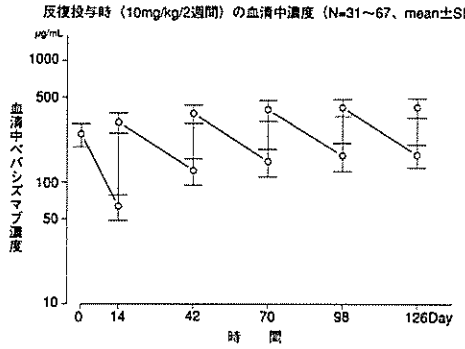
注1）本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである。

16.1.2 反復投与

〈手術不能又は再発乳癌〉

転移・再発乳癌患者にパクリタキセルとの併用によりベバシズマブ10mg/kgの点滴静注を2週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与70日後（投与6回目）の最低及び最高血清中濃度は各々149.0±37.4（47例）及び397.8±77.9（43例）μg/mLであり、投与6回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[5)]。

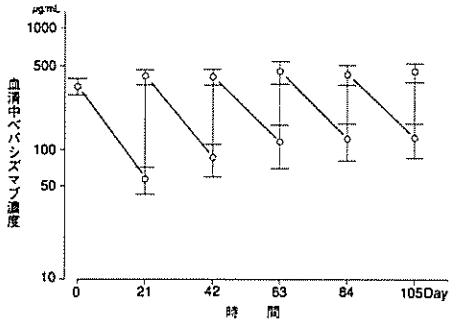
反復投与時（10mg/kg/2週間）の血清中濃度（N=31～67、mean±SD）



〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

非小細胞肺癌患者53例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用によりベバシズマブ15mg/kgの点滴静注を3週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与63日後（投与4回目）の最低及び最高血清中濃度は各々115.9±45.6（20例）及び450.3±97.3（19例）μg/mLであり、投与4回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[6)]。

反復投与時（15mg/kg/3週間）の血清中濃度（N=8～53、mean±SD）



16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

491例の患者に1～20mg/kg[注2)]の用量のベバシズマブを1週間隔、2週間隔、若しくは3週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは0.262L/day、女性は0.207L/dayであった。また、中心コンパートメントの分布容積については、男性は3.25L、女性は2.66Lであった（外国人データ）。

注2）本剤の承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg及び15mg/kgである。

16.3 分布

ウサギに^{125}I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、本剤の分布はほぼ血漿に限られていた[7)]。

16.5 排泄

ウサギに^{125}I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与48時間後の尿中に未変化体は検出されなかった[8)]。

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（JO19380試験）

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）と本剤1回7.5mg/kg併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）による第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。奏効率は71.9%（PR41/57例）であった。無増悪生存期間の中央値は336.0日（95%信頼区間：293－380日）であった。[7.4参照]

副作用発現率は、XELOX療法＋本剤群で100%（58/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー93.1%（54/58例）、食欲不振89.7%（52/58例）、疲労82.8%（48/58例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群77.6%（45/58例）、悪心74.1%（43/58例）であった[9)]。

17.1.2 国内安全性確認試験（JO18158試験）

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例[注1)]には本剤5mg/kg、既治療例[注2)]には10mg/kgの用量（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）により実施した。奏効率は未治療例79.4%（PR27/34例）で、既治療例で47.8%（PR11/23例）で、全例でSD以上であった（主治医評価）。[7.4参照]

注1）未治療例：初発進行病巣又は再発巣（術後補助療法終了後6カ月以上経過して確認されたもの）に対する化学療法を受けていない患者

注2）既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

副作用発現率は、本剤5mg/kg群で100%（38/38例）、本剤10mg/kg群で100%（26/26例）であった。主な副作用は、本剤5mg/kg群で食欲不振97.4%（37/38例）、好中球数減少92.1%（35/38例）、悪心86.8%（33/38例）、

白血球数減少78.9%（30/38例）、下痢73.7%（28/38例）であり、本剤10mg/kg群で白血球数減少100%（26/26例）、好中球数減少96.2%（25/26例）、食欲不振88.5%（23/26例）、悪心84.6%（22/26例）、血小板数減少80.8%（21/26例）であった[10]。

17.1.3 国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU//-LV療法）と本剤の併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与）による第Ⅰ相試験を実施した。奏効率は16.7%（PR3/18例）で、5mg/kgでは6例全例がSD、10mg/kgでは6例中2例がPR、4例がSDであった。[7.4参照]

副作用発現率は、5-FU//-LV療法＋本剤5mg/kg群で100%（6/6例）、5-FU//-LV療法＋本剤10mg/kg群で100%（6/6例）であった。主な副作用は、5-FU//-LV療法＋本剤5mg/kg群で好中球数減少66.7%（4/6例）、白血球数減少66.7%（4/6例）、血小板数減少66.7%（4/6例）、口内炎66.7%（4/6例）であり、5-FU//-LV療法＋本剤10mg/kg群で食欲不振83.3%（5/6例）、悪心66.7%（4/6例）、鼻出血66.7%（4/6例）、高血圧66.7%（4/6例）であった[11]。

17.1.4 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（NO16966試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）又はXELOX療法に本剤又はプラセボを投与する2×2要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX 4療法との併用では5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）、XELOX療法との併用では7.5mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらのFOLFOX 4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析のFOLFOX 4療法＋本剤群とFOLFOX 4療法＋プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法＋本剤群とXELOX療法＋プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。[7.4参照]

NO16966試験の有効性（優越性検定）に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注3]		生存期間[注4]	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
化学療法[注5]＋プラセボ群（n＝701）	8.02	0.83 P＝0.0023	19.91	0.89 P＝0.0769
化学療法[注5]＋アバスチン群（n＝699）	9.36		21.22	
XELOX療法＋プラセボ群（n＝350）	7.39	0.77 P＝0.0026	19.19	0.84 P＝0.0698
XELOX療法＋アバスチン群（n＝350）	9.26		21.36	
FOLFOX 4療法＋プラセボ群（n＝351）	8.57	0.89 P＝0.1871	20.34	0.94 P＝0.4937
FOLFOX 4療法＋アバスチン群（n＝349）	9.40		21.16	

注3）カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注4）カットオフ日：2007年1月31日

注5）化学療法：FOLFOX 4療法又はXELOX療法

副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で98.2%（335/341例）、XELOX療法＋本剤群で98.9%（349/353例）であった。主な副作用は、FOLFOX 4療法＋本剤群で悪心62%（213/341例）、下痢60%（205/341例）、好中球減少症55%（188/341例）、口内炎40%（137/341例）、錯感覚39%（133/341例）、嘔吐37%（127/341例）、疲労37%（127/341例）、鼻出血29%（99/341例）、無力症26%（90/341例）、食欲不振26%（88/341例）であり、XELOX療法＋本剤群で悪心64%（226/353例）、下痢62%（220/353例）、嘔吐44%（157/353例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群39%（139/353例）、錯感覚37%（131/353例）、疲労36%（127/353例）、口内炎29%（101/353例）、食欲不振28%（100/353例）、無力症21%（73/353例）、末梢性ニューロパシー20%（69/353例）、好中球減少症20%（69/353例）であった[12]。

17.1.5 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200試験）

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX 4療法群を対照とし、FOLFOX 4療法に本剤10mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与）を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX 4療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。[7.4参照]

E3200試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率		無増悪生存期間		生存期間	
	%（有効例）	P値	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
FOLFOX 4療法群（n＝292）	8.6（25）	P<0.0001	4.5	0.518 P<0.0001	10.8	0.751 P＝0.0012
FOLFOX 4療法＋アバスチン群（n＝293）	22.2（65）		7.5		13.0	

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で76.3%（219/287例）であった。FOLFOX 4療法群との発現率の差が2%以上であった主な副作用は、疲労18.5%（53/287例）、下痢17.8%（51/287例）、神経障害－感覚性16.4%（47/287例）、悪心10.8%（31/287例）、嘔吐10.1%（29/287例）、脱水8.7%（25/287例）、高血圧6.3%（18/287例）、腹痛5.9%（17/287例）、呼吸困難5.9%（17/287例）、神経障害－その他5.2%（15/287例）であった[13]。

17.1.6 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、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（IFL療法）を対照群とし、IFL療法に本剤5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群ではIFL療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた[14]。[7.4参照]

AVF2107g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
IFL療法＋プラセボ群（n＝411）	6.28	0.577 P<0.0001	15.80	0.714 P<0.0001
IFL療法＋アバスチン群（n＝402）	10.58		20.37	

有害事象発現率は、IFL療法＋本剤群で96.7%（379/392例）であった。主な有害事象は、下痢74.7%（293/392例）、白血球減少症44.4%（174/392例）、無力症32.4%（127/392例）、悪心29.8%（117/392例）、蛋白尿28.8%（113/392例）、腹痛26.5%（104/392例）、高血圧24.5%（96/392例）、嘔吐21.7%（85/392例）、疼痛19.4%（76/392例）、食欲不振15.8%（62/392例）であった[15]。

17.1.7 海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g試験）

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（5-FU/LV療法）を対照群とし、5-FU/LV療法に本剤5mg/kgを併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた[16]。[7.4参照]

AVF2192g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
5-FU/LV療法＋プラセボ群（n＝105）	5.52	0.496 P＝0.0002	13.24	0.766 P＝0.0942
5-FU/LV療法＋アバスチン群（n＝104）	9.17		16.56	

有害事象発現率は、5-FU/LV療法＋本剤群で100%（100/100例）であった。主な有害事象は、下痢84.0%（84/100例）、無力症76.0%（76/100例）、悪心65.0%（65/100例）、腹痛47.0%（47/100例）、食欲不振43.0%（43/100例）、嘔吐40.0%（40/100例）、蛋白尿39.0%

(38/100例)、疼痛33.0% (33/100例)、高血圧32.0% (32/100例)、便秘26.0% (26/100例)、貧血26.0% (26/100例) であった[17]。

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に本剤を併用した、上記試験を含む3試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある[18]。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 国内第Ⅱ相試験 (JO19907試験)

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法 (CP療法) を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用 (21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了後に本剤を投与) した第Ⅱ相試験を実施した。CP療法は両群とも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。[7.6参照]

JO19907試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		奏効率	
	中央値 (月)	ハザード比	%	P値
CP療法単独群 (n=58)	5.9	0.61 P=0.0090	31.0	P=0.0013
CP療法 +アバスチン群 (n=117)	6.9		60.7	

副作用発現率は、CP療法+本剤群で100% (125/125例) であった。主な副作用は、好中球数減少96.8% (121/125例)、脱毛症95.2% (119/125例)、白血球数減少94.4% (118/125例)、末梢性ニューロパシー88.0% (110/125例)、ヘモグロビン減少84.0% (105/125例) であった[19]。

17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験 (E4599試験)

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用 (21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた[20]。[7.6参照]

E4599試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
CP療法単独群 (n=433)	4.5	0.66 P<0.001	10.3	0.79 P=0.003
CP療法 +アバスチン 15mg/kg群 (n=417)	6.2		12.3	

Grade3以上の副作用発現率は、本剤15mg/kg+CP療法群で69.1% (295/427例) であった。主なGrade3以上の副作用は、好中球数減少25.8% (110/427例)、疲労14.5% (62/427例)、呼吸困難9.6% (41/427例)、末梢性感覚ニューロパシー9.1% (39/427例)、高血圧6.3% (27/427例)、感染5.4% (23/427例)、悪心4.9% (21/427例)、食欲不振4.9% (21/427例)、脱水4.7% (20/427例)、嘔吐4.4% (19/427例) であった[21]。

17.1.10 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (BO17704試験)

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩療法 (GC療法、ゲムシタビン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用) を対照群とし、GC療法に本剤7.5mg/kg[注6] (未承認) 又は15mg/kgを併用投与 (21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。GC療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はGC療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤7.5mg/kg及び15mg/kg併用群の両群で、GC療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。[7.6参照]

BO17704試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
GC療法 +プラセボ群 (n=347)	6.1	0.82 P=0.0301	13.1	1.03 P=0.7613
GC療法 +アバスチン 15mg/kg群 (n=351)	6.5		13.4	
GC療法 +アバスチン 7.5mg/kg群 (n=345)	6.7	0.75 P=0.0082	13.6	0.93 P=0.4203

注6) 本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回15mg/kgである。

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]+GC療法群で95.5% (315/330例)、本剤15mg/kg+GC療法群で95.4% (314/329例) であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]+GC療法群で悪心54.8% (181/330例)、好中球減少症48.5% (160/330例)、嘔吐47.0% (155/330例)、血小板減少症37.0% (122/330例)、貧血33.3% (110/330例)、疲労27.9% (92/330例)、食欲不振24.5% (81/330例)、鼻出血23.9% (79/330例)、便秘20.9% (69/330例)、高血圧20.9% (69/330例) であり、本剤15mg/kg+GC療法群で悪心55.6% (183/329例)、好中球減少症45.9% (151/329例)、嘔吐45.3% (149/329例)、血小板減少症34.3% (113/329例)、疲労30.7% (101/329例)、貧血30.4% (100/329例)、鼻出血28.9% (95/329例)、高血圧28.9% (95/329例)、食欲不振27.4% (90/329例)、脱毛症21.3% (70/329例) であった[22]。

17.1.11 海外第Ⅱ相無作為化比較試験 (AVF0757g試験)

未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤7.5mg/kg[注6] (未承認) 又は15mg/kgを併用 (21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は18サイクルまで継続した。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果、本剤15mg/kg併用群では、CP療法に比べTime to disease progression (TTP) の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。[7.6参照]

AVF0757g試験の有効性に関する成績

投与群	TTP		奏効率	
	中央値 (月)	ハザード比	%	P値
CP療法単独群 (n=25)	4.0	—	12.0	—
CP療法 +アバスチン 15mg/kg群 (n=32)	7.4	0.41 P=0.0028	31.3	P=0.0857
CP療法 +アバスチン 7.5mg/kg群 (n=22)	4.3	0.85 P=0.5963	31.8	P=0.0976

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]+CP療法群で81.8% (18/22例)、本剤15mg/kg+CP療法群で90.3% (28/31例) であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]+CP療法群で鼻出血36.4% (8/22例)、発疹31.8% (7/22例)、疲労27.3% (6/22例)、好中球減少症22.7% (5/22例)、関節痛22.7% (5/22例)、悪心13.6% (3/22例)、喀血13.6% (3/22例)、下痢9.1% (2/22例)、口内炎9.1% (2/22例)、呼吸困難9.1% (2/22例)、脱毛症9.1% (2/22例) であり、本剤15mg/kg+CP療法群で疲労41.9% (13/31例)、鼻出血35.5% (11/31例)、下痢29.0% (9/31例)、関節痛22.6% (7/31例)、悪心19.4% (6/31例)、口内炎19.4% (6/31例)、無力症19.4% (6/31例)、脱毛症19.4% (6/31例)、好中球減少症16.1% (5/31例)、頭痛16.1% (5/31例)、発疹16.1% (5/31例) であった[23]。

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験 (JO19901試験)

HER 2陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤10mg/kgを併用 (28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にパクリタキセルを、第1日目、15日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与) した第Ⅱ相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能

とした。無増悪生存期間の中央値は12.9カ月（95%信頼区間：11.1-18.2カ月）、奏効率は73.5%（CR 5/117例、PR 81/117例）であった[24]。[7.7参照]
副作用発現率は、本剤10mg/kg＋パクリタキセルで100%（120/120例）であった。主な副作用は、脱毛症98.3%（118/120例）、白血球数減少85.0%（102/120例）、好中球数減少75.8%（91/120例）、末梢性ニューロパシー75.0%（90/120例）、鼻出血70.8%（85/120例）、尿中蛋白陽性59.2%（71/120例）、爪の障害53.3%（64/120例）、疲労50.8%（61/120例）、食欲不振50.8%（61/120例）、味覚異常48.3%（58/120例）であった[25]。

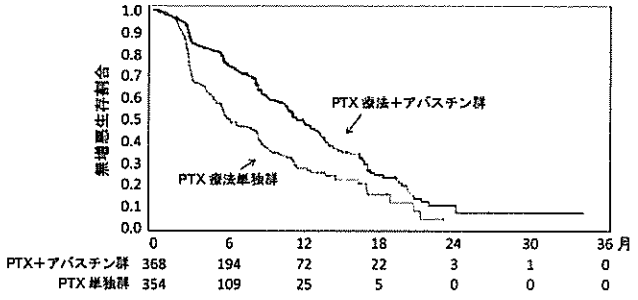
17.1.13 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100試験）

HER 2陰性[注7]で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル（PTX）療法を対照群とし、PTX療法に本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にPTXを、第1日目、15日目にPTX投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第1回中間解析（2005年2月9日データカットオフ）の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間（独立判定委員会評価）の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった[26]。[5.4、7.7参照]

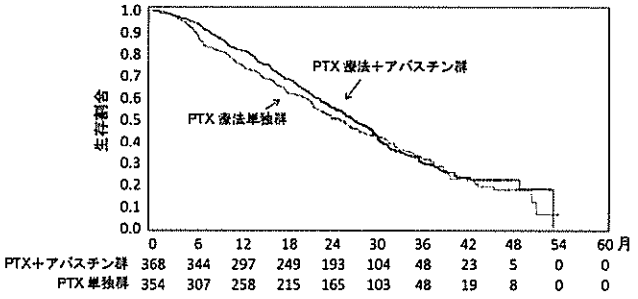
E2100試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
PTX療法単独群（n＝354）	5.8	0.483 P＜0.0001	24.8	0.869 P＝0.1374
PTX療法＋アバスチン群（n＝368）	11.3		26.5	

E2100試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



E2100試験の生存期間のKaplan-Meier曲線



注7）E2100試験では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療のHER 2陽性乳癌患者、及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならないHER 2発現不明乳癌患者も登録可能であった。

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、本剤＋PTX療法群で67.8%（246/363例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー24.2%（88/363例）、高血圧15.2%（55/363例）、疲労10.5%（38/363例）、感染9.6%（35/363例）、好中球数減少5.5%（20/363例）、筋力低下4.4%（16/363例）、呼吸困難4.4%（16/363例）、下痢3.9%（14/363例）、嘔吐3.9%（14/363例）、悪心3.9%（14/363例）であった[27]。

〈悪性神経膠腫〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）

既治療の再発悪性神経膠腫患者（膠芽腫29例、退形成性星細胞腫1例、退形成性乏突起星細胞腫1例）を対象に、本剤10mg/kgの2週間隔投与時の有効性を検討した。再発の膠芽腫患者29例における6カ月無増悪生存率は33.9%、1年生存率は34.5%、奏効率は27.6%であった。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ3.3カ月及び10.5カ月であった[28]。
副作用発現率は、96.8%（30/31例）であった。主な副作用は、尿中蛋白陽性41.9%（13/31例）、高血圧32.3%（10/31例）、下痢22.6%（7/31例）、鼻出血22.6%（7/31例）、ALT増加16.1%（5/31例）、好中球数減少16.1%（5/31例）、白血球数減少16.1%（5/31例）、血中Al-P増加12.9%（4/31例）、便秘9.7%（3/31例）、口内炎9.7%（3/31例）であった[29]。

17.1.15 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO21990試験）

初発の膠芽腫患者を対象に、放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法（RT/T療法）に本剤又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験を実施した。本剤の用量は、放射線照射とテモゾロミド（1日1回連日投与）の併用期間（6週間）中は、10mg/kg（第1日目から2週間隔、4回投与）とし、テモゾロミドの4週間休薬期間中は本剤も休薬した。その後、テモゾロミドの維持療法期間（28日を1サイクルとし、第1日目から第5日目まで1日1回投与を6サイクルまで実施）中は、本剤10mg/kg（28日を1サイクルとして、第1日目、15日目に投与）を併用投与した。テモゾロミド維持療法終了後は本剤の用量を15mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に投与）とし、病勢進行まで継続投与した。その結果、本剤併用群では、プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。もう1つの主要評価項目である生存期間には、有意な延長は認められなかった[30]。[7.8参照]

BO21990試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
RT/T療法＋プラセボ群（n＝463）[注8]	6.2	0.64 P＜0.0001	16.7	0.88 P＝0.0987
RT/T療法＋アバスチン群（n＝458）[注9]	10.6		16.8	

注8）日本人患者25例を含む。
注9）日本人患者19例を含む。

副作用発現率は、本剤＋RT/T療法群で92.7%（430/464例）であった。主な副作用は、悪心39.9%（185/464例）、脱毛症35.1%（163/464例）、疲労33.2%（154/464例）、血小板減少症31.3%（145/464例）、高血圧29.3%（136/464例）、嘔吐23.5%（109/464例）、鼻出血16.4%（76/464例）、食欲減退16.2%（75/464例）、便秘15.5%（72/464例）、好中球減少症13.6%（63/464例）であった[31]。

〈卵巣癌〉

17.1.16 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（GOG-0218試験）

化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群（CPP群[注10]）とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用投与したCPB15群[注11]及び本剤15mg/kgを併用・継続投与したCPB15＋群[注12]の3群による有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤又はプラセボは投与開始から病勢進行又は21サイクルまで投与した。その結果、CPB15＋群で、CPP群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。なお、CPB15群では、有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった。[7.10、7.11参照]

注10）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後にプラセボを投与し、CP療法の中止又は終了後もプラセボを継続投与した群
注11）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法の中止又は終了後はプラセボを継続投与した群
注12）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法の中止又は終了後も本剤を継続投与した群

GOG-0218試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注13]			生存期間[注14]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比	イベント数	中央値（月）	ハザード比
CPP群（n＝625）	375	10.4	—	299	40.6	—
CPB15群（n＝625）	356	11.8	0.84 片側 P＝0.0118[注15]	309	38.8	1.065 片側 P＝0.2197
CPB15＋群（n＝623）	317	14.1	0.71 片側 P＜0.0001[注15]	270	43.8	0.879 片側 P＝0.0641

注13）カットオフ日：2009年9月29日
注14）カットオフ日：2011年8月26日
注15）有意水準0.0116

日本人部分集団における有効性に関する成績[注16]

投与群	無増悪生存期間[注17]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比 [95%信頼区間]
CPP群（n＝20）	8	14.5	—
CPB15群（n＝12）	3	NE[注18]	0.44［0.09、2.20］
CPB15＋群（n＝12）	3	NE[注18]	0.71［0.14、3.77］

注16）日本人部分集団のイベント数は少なく、有効性について結論は得られていない。

注17）カットオフ日：2010年2月25日

注18）NE：not estimable

副作用発現率は、CPB15群で99.2%（602/607例）、CPB15＋群で99.7%（606/608例）であった。主な副作用は、CPB15群で好中球数減少94.6%（574/607例）、白血球数減少94.4%（573/607例）、ヘモグロビン減少90.0%（546/607例）、疲労69.7%（423/607例）、血小板数減少69.2%（420/607例）、末梢性感覚ニューロパシー63.1%（383/607例）、脱毛症49.9%（303/607例）、悪心49.4%（300/607例）、便秘41.2%（250/607例）、下痢31.8%（193/607例）であり、CPB15＋群で好中球数減少94.7%（576/608例）、白血球数減少94.1%（572/608例）、ヘモグロビン減少90.3%（549/608例）、疲労77.5%（471/608例）、血小板数減少70.4%（428/608例）、末梢性感覚ニューロパシー63.5%（386/608例）、悪心55.1%（335/608例）、脱毛症50.3%（306/608例）、便秘42.9%（261/608例）、関節痛34.2%（208/608例）であった[32][注19]。

注19）カットオフ日：2010年2月5日

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.17 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（GOG-0240試験）

全身化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治療法の対象とならない進行又は再発[注20]の子宮頸癌患者を対象に、化学療法（シスプラチン・パクリタキセル療法[注21]又はパクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法[注22]）を対照群とし、化学療法に本剤15mg/kgを併用[注23]したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められた[33]。［7.12参照］

GOG-0240試験の有効性に関する成績

投与群	生存期間	
	中央値（月）	ハザード比
化学療法群 （n＝225）	12.9	0.74 片側 P＝0.0066[注24]
化学療法＋アバスチン群 （n＝227）	16.8	

注20）FIGO分類ⅣB期及び治療抵抗性を含む。

注21）21日を1サイクルとし、以下の①～③から患者ごとに選択。

①第1日目にパクリタキセル135mg/m²を24時間かけて静脈内投与し、第2日目にシスプラチン50mg/m²を静脈内投与する。

②第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静脈内投与し、シスプラチン50mg/m²を静脈内投与する。

③第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静脈内投与し、第2日目にシスプラチン50mg/m²を静脈内投与する。

注22）21日を1サイクルとし、第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静脈内投与し、第1～3日目にノギテカン塩酸塩0.75mg/m²を静脈内投与する。

注23）シスプラチン・パクリタキセル療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1又は2日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静脈内投与する。

パクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静脈内投与する。

注24）有意水準0.0140

副作用発現率は、化学療法＋本剤群で98.2%（214/218例）であった。主な副作用は、疲労79.4%(173/218例)、脱毛症61.9%(135/218例)、悪心61.9%(135/218例)、末梢性感覚ニューロパシー60.1%（131/218例）、便秘45.9%（100/218例）、下痢36.7%（80/218例）、嘔吐33.5%（73/218例）、食欲減退33.5%（73/218例）、高血圧28.9%（63/218例）、腹痛27.5%（60/218例）であった[34]。

〈切除不能な肝細胞癌〉

＊＊17.1.18 国際共同第Ⅲ相臨床試験（YO40245（IMbrave150）試験）

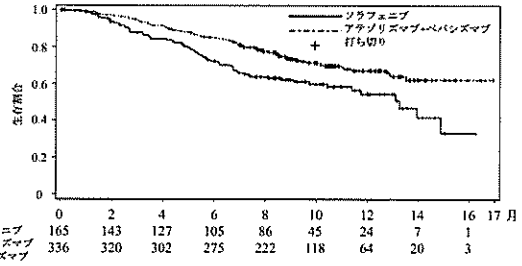
全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者[注25]501例（日本人61例を含む）を対象に、本剤15mg/kgとアテゾリズマブ（遺伝子組換え）（本剤併用群、336例）の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ（対照群、165例）と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注26]。中間解析の結果、501例（日本人61例を含む）のITT集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.58［0.42、0.79］、P=0.0006［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0033）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で13.2［10.4、推定不能］カ月であった。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.59［0.47、0.76］、P<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準両側0.002）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で6.8［5.7、8.3］カ月、対照群で4.3［4.0、5.6］カ月であった。また、日本人患者（本剤併用群35例、対照群26例）におけるITT集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で14.9［推定不能］カ月であり（ハザード比［95%信頼区間］：1.71［0.50、5.84］）、無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［6.4、推定不能］カ月、対照群で7.7［4.2、12.7］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.85［0.39、1.86］）。

本剤とアテゾリズマブ（遺伝子組換え）が投与された329例（日本人35例を含む）において276例（83.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧78例（23.7%）、蛋白尿62例（18.8%）、疲労50例（15.2%）、AST増加46例（14.0%）、そう痒症43例（13.1%）、注入に伴う反応36例（10.9%）、下痢34例（10.3%）、ALT増加34例（10.3%）、食欲減退33例（10.0%）等であった[35]。

注25）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）の適応となる患者は除外された。

注26）本剤併用群では本剤15mg/kg及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）1200mgを3週間間隔で投与し、対照群ではソラフェニブ400mgを1日2回投与した。

YO40245（IMbrave150）試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



18．薬効薬理

18.1 作用機序

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGFは、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している[36][37]。ベバシズマブは、ヒトVEGFと特異的に結合することにより、VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合を阻害する[38]。ベバシズマブはVEGFの生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する[38][39]。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する[39]。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト癌細胞株をヌードマウス又はヌードラットに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌（COLO205、HM7、LSLiM6）、肺癌（A549）、乳癌（MX-1、MDA-MB-435）、膠芽腫（U-87MG）、卵巣癌（SKOV-3）等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた[40][41]。また、ヒト大腸癌（HM7）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、肝臓への転移を抑制した[40]。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した[40][41]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベバシズマブ（遺伝子組換え）
（Bevacizumab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：軽鎖（1-214残基）（$C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$）
重鎖（1-453残基）（$C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$）

分子量：約149,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

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

〈アバスチン点滴静注用100mg/4mL〉

4mL×1バイアル

〈アバスチン点滴静注用400mg/16mL〉

16mL×1バイアル

＊＊23. 主要文献

1) The CATT Research Group, et al. N Engl J Med. 2011;364:1897-908.
2) Curtis LH, et al. Arch Ophthalmol. 2010;128:1273-9.
3) Gower EW, et al. ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644.
4) 単回投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験JO18157）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1）
5) 反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19901）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.2）
6) 反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19907）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.3）
7) ウサギ分布試験（2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.4.4.1）
8) ウサギ排泄試験（2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.4.6.1）
9) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）
10) 社内資料：国内安全性確認試験（JO18158試験）
11) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）
12) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（NO16966試験）
13) 海外第Ⅲ相比較試験（E3200試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.7）
14) 海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.4）
15) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）
16) 海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.5）
17) 社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）
18) Kabbinavar FF, et al. J Clin Oncol. 2005;23:3706-12.
19) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）
20) Sandler A, et al. N Engl J Med. 2006;355:2542-50.
21) 社内資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（E4599試験）
22) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（BO17704試験）
23) 社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF0757g試験）
24) 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.6）
25) 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.4.2.1.1）
26) 海外第Ⅲ相比較試験（E2100試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.3.3）
27) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（E2100試験）
28) 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要2.7.6.1.3）
29) 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要（再発）2.7.4.2.1.1）
30) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21990試験）
31) 国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21990試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要（初発）2.7.4.2.1.1）
32) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（GOG-0218試験）
33) 海外第Ⅲ相比較試験（GOG-0240試験）（2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
34) 海外第Ⅲ相比較試験（GOG-0240試験）（2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.2.1）
35) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（YO40245試験）
36) Ferrara N, et al. Nat Med. 2003;9:669-76.
37) Ferrara N, et al. Endocr Rev. 1997;18:4-25.
38) Presta LG, et al. Cancer Res. 1997;57:4593-9.
39) Willett CG, et al. Nat Med. 2004;10:145-7.
40) Gerber H-P, et al. Cancer Res. 2005;65:671-80.
41) Yanagisawa M, et al. Oncol Rep. 2009;22:241-7.
42) 社内資料：ヒト肺癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討
43) ヒト乳癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討（2011年9月26日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1）
44) ヒト膵芽腫xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討（2013年6月14日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
TEL：0120-189706
FAX：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

® 登録商標

84014853

2019年10月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号
874223

承認番号	21500AMZ00400
販売開始	2003年6月

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

抗悪性腫瘍剤
カペシタビン錠
劇薬、処方箋医薬品注)

ゼローダ®錠300
XELODA® Tablets

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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、本剤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、本剤及び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。

1.2 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。[2.2、8.1、10.1参照]

1.3 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に発現しているので、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。[10.2、16.7.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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 [1.2、8.1、10.1参照]

2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1、16.6.1参照]

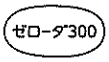
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼローダ錠300
有効成分	1錠中 カペシタビン300mg
添加剤	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		ゼローダ錠300
剤形		フィルムコーティング錠
色調		白色
外形	平面	
	側面	
長径		約13.4mm
短径		約7.1mm
厚さ		約4.8mm
質量		約385mg
識別コード		ゼローダ300

4. 効能又は効果

○手術不能又は再発乳癌
○結腸・直腸癌
○胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈手術不能又は再発乳癌〉

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 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。

5.3 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

5.4 Dukes C以外の結腸癌における術後補助化学療法での、本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、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。[17.1.7、17.1.8参照]

6. 用法及び用量

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法にはB法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合にはD法を使用する。胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

A法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、21日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1回用量
1.31m²未満	900mg
1.31m²以上1.64m²未満	1,200mg
1.64m²以上	1,500mg

B法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7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	1回用量
1.33m²未満	1,500mg
1.33m²以上1.57m²未満	1,800mg
1.57m²以上1.81m²未満	2,100mg
1.81m²以上	2,400mg

C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7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	1回用量
1.36m²未満	1,200mg
1.36m²以上1.66m²未満	1,500mg
1.66m²以上1.96m²未満	1,800mg
1.96m²以上	2,100mg

D法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、5日間連日経口投与し、その後2日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.31m²未満	900mg
1.31m²以上1.64m²未満	1,200mg
1.64m²以上	1,500mg

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 各用法の開始用量（1回用量）は以下の体表面積あたりの用量から算出している。

・A法：825mg/m^2

・B法：1,250mg/m^2

・C法：1,000mg/m^2

・D法：825mg/m^2

7.2 休薬・減量について

7.2.1 B法及びC法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。なお、胃癌における術後補助化学療法においてGrade2の非血液毒性が発現した場合には、以下のGrade3の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。

休薬・減量の規定

NCIによる毒性のGrade判定[注)]	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade1	休薬・減量不要	減量不要
Grade2 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量不要
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
3回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
4回目発現	投与中止・再投与不可	−
Grade3 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
3回目発現	投与中止・再投与不可	−
Grade4 初回発現	投与中止・再投与不可あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1に軽快するまで投与中断	減量段階2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、以下の用量を参考にすること。

・1,250mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.13m^{2}未満	900mg	600mg
1.13m^{2}以上1.21m^{2}未満	1,200mg	
1.21m^{2}以上1.45m^{2}未満		900mg
1.45m^{2}以上1.69m^{2}未満	1,500mg	
1.69m^{2}以上1.77m^{2}未満		1,200mg
1.77m^{2}以上	1,800mg	

・1,000mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.41m^{2}未満	900mg	600mg
1.41m^{2}以上1.51m^{2}未満	1,200mg	
1.51m^{2}以上1.81m^{2}未満		900mg
1.81m^{2}以上2.11m^{2}未満	1,500mg	
2.11m^{2}以上		1,200mg

7.2.2 一旦減量した後に増量は行わないこと。

注）B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC（Ver.2.0）によりGradeを判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE v3.0又はCTCAE v4.03によりGradeを判定した。

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状のGradeが両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する		

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び胃癌における術後補助化学療法〉

7.3 本剤と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た上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.9-17.1.12参照]

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤を適宜減量すること。[17.1.7、17.1.8参照]

〈結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法〉

7.5 投与期間が8コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[1.2、2.2、10.1参照]

8.2 本剤投与中は定期的（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。[9.1.2、9.2.2、11.1.4-11.1.6、11.1.13参照]

8.3 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、直腸癌における補助化学療法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」[1),2)]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 冠動脈疾患の既往歴のある患者

心障害があらわれるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2、11.1.6参照]

9.1.3 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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある。[8.2、9.2.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.4 生殖能を有する者

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。動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延（198mg/kg/日以上　反復投与）、サルにおいて、流産、胚死亡（90mg/kg/日以上　反復投与）が報告されている。[2.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（マウス）において、乳汁への移行（198mg/kg 単回投与）が報告されている。

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。特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。

10. 相互作用

本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下する可能性があるので、CYP2C9で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

10.1 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）[1.2、2.2、8.1参照]	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。

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
ワルファリンカリウム[1.3、16.7.1参照]	併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間、INR等）を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるので、フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	副作用が増強するおそれがある。	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

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 脱水症状（頻度不明[注1]）

激しい下痢（初期症状：腹痛、頻回の軟便等）があらわれ脱水症状まで至ることがある。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、電解質投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 手足症候群（Hand-foot syndrome）（頻度不明[注1]）

手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群があらわれることがある。

11.1.3 心障害（頻度不明[注1]）

心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常（心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等）等の心障害があらわれることがある。[9.1.1参照]

11.1.4 肝障害、黄疸（頻度不明[注1]）

肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されている。なお、肝機能検査値異常を伴わない黄疸があらわれることが報告されている。[8.2参照]

11.1.5 腎障害（頻度不明）

腎機能検査値異常を伴う腎障害があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.6 骨髄抑制（頻度不明[注1]）

汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがある。感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[8.2、9.1.2参照]

11.1.7 口内炎（頻度不明[注1]）

口内炎（粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等）があらわれることがある。有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍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。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、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。

11.1.9 重篤な腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便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。

11.1.10 重篤な精神神経系障害（白質脳症等）（頻度不明）

歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがある。

11.1.11 血栓塞栓症（頻度不明）

深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.13 溶血性貧血（頻度不明）[8.2参照]

11.2 その他の副作用

11.2.1 単剤療法における報告

	10%以上[注2]	10%未満[注2]	頻度不明[注1]
精神神経系		味覚異常、頭痛、浮動性めまい	不眠症、うつ病、錯感覚
消化器	悪心（33.2%）、食欲不振（30.5%）、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感
循環器			胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈
呼吸器		咳嗽	呼吸困難
血液	赤血球数減少（26.2%）、白血球数減少（24.8%）、リンパ球数減少（21.5%）、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少	貧血
皮膚	色素沈着障害	発疹、脱毛症	爪の異常（爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等）、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎
眼			眼障害（結膜炎、角膜炎、眼刺激等）、流涙増加
肝臓・腎臓	血中ビリルビン増加（24.2%）、AST増加、LDH増加、ALT増加、Al-P増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性	肝機能異常、血中クレアチニン増加
その他	倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛、高トリグリセリド血症

11.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

	10%以上[注3]	10%未満[注3]	頻度不明[注1]
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等）(93.9%)、味覚異常 (32.3%)、神経痛	浮動性めまい、頭痛、不眠症	錯感覚、異常感覚、感覚鈍麻
消化器	悪心 (82.9%)、食欲不振 (75.0%)、嘔吐 (40.9%)、便秘、腹痛	口唇炎、胃不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齲歯、歯肉炎	消化不良、口内乾燥
呼吸器	鼻出血	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害、咽喉痛、しゃっくり	呼吸困難
血液	好中球数減少 (66.5%)、血小板数減少 (35.4%)、白血球数減少	ヘモグロビン減少、貧血、リンパ球数減少	発熱性好中球減少症
皮膚	色素沈着障害 (35.4%)、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、そう痒症	
眼		流涙増加、霧視	
肝臓・腎臓	蛋白尿、AST増加、肝機能異常	血尿、ALT増加、血中ビリルビン増加、Al-P増加、γ-GTP増加、血中アルブミン減少	
その他	疲労 (57.9%)、注射部位反応（疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等）(40.9%)、過敏症、倦怠感、体重減少	背部痛、胸部不快感、潮紅、膀胱炎、高血圧、発熱、上気道感染（鼻咽頭炎等）、四肢痛、浮腫、関節痛、筋骨格痛、起立性低血圧、血中リン減少、CRP増加、頻脈	無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、口腔カンジダ症、疼痛、高トリグリセリド血症

注1）国内外の臨床試験及び自発報告で報告され、頻度を算出できない副作用

注2）A法若しくはB法で実施した国内臨床試験（固形癌に対する国内第Ⅰ相臨床試験［JO14865試験］、進行・再発乳癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15151試験、JO15154試験、JO15155試験、JO16526試験］、進行・再発胃癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15152試験］、進行・再発結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15153試験］、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15951試験］）の集計

注3）C法で実施した国内臨床試験（進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験［JO19380試験］、StageⅡ及びⅢの胃癌の治癒切除施行後の患者に対する国内第Ⅱ相臨床試験［MO28223試験］）の集計

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

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 A法で投与した場合の血漿中濃度

固形癌患者12名にカペシタビン829mg/m^2[注1]を食後に単回経口投与したとき、カペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUは、投与後1.1～1.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.4～0.8時間で減少した。5-FUのAUC_{last}は、5'-DFURの約1/20であった[3]。

A法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較（n=12）

化合物	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
カペシタビン	1.1±0.7	4.85±3.74	4.77±2.51	0.42±0.70
5'-DFCR	1.3±0.7	5.35±3.04	9.63±4.25	0.79±0.19
5'-DFUR	1.3±0.7	4.33±2.09	6.96±1.66	0.67±0.11
5-FU	1.3±0.7	0.25±0.18	0.39±0.20	0.69±0.17

mean±SD

また固形癌患者16名に251～1,255mg/m^2[注1]の投与量で、カペシタビン及び各代謝物のC_{max}、AUC_{last}は投与量に比例して増加し、初回投与後のカペシタビン及び各代謝物の体内動態は線形性を示すことが示唆された[4]。

注1）承認された用法・用量は体表面積にあわせてA法及びD法では1回900～1,500mgを、B法では1回1,500～2,400mgを、C法では1回1,200～2,100mgを1日2回である。

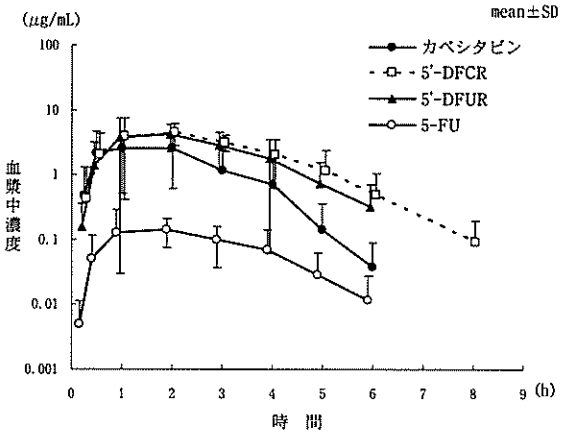
16.1.2 B法で投与した場合の血漿中濃度

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を食後1日2回連日経口投与したときの投与1日目[注2]のカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUの血漿中濃度は、投与後1.7～2.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.55～0.81時間で減少した。投与1日目の5-FUのAUC_{last}は、5'-DFURの約1/30であった。投与14日目の薬物動態パラメータは5-FUを除き、初回投与後の値とほぼ同様であった[5]。

注2）投与1日目は1,250mg/m^{2}を朝食後に1日1回経口投与した。

カペシタビン1,250mg/m^{2}経口投与1日目の血漿中濃度推移（n=20）

mean±SD



B法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

化合物	C_{max} (μg/mL)		AUC_{last} (μg·h/mL)		n	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
カペシタビン	4.80±1.75	4.19±2.55	6.91±2.40	6.14±1.92	20	19
5'-DFCR	5.95±2.50	5.20±1.90	15.1±4.31	14.1±4.58	20	19
5'-DFUR	6.02±2.49	6.59±2.83	12.8±3.74	13.0±3.31	20	19
5-FU	0.22±0.12	0.38±0.21	0.45±0.18	0.71±0.23	20	19

mean±SD

16.3 分布

16.3.1 組織内移行性

マウス及びサルに^{14}C標識カペシタビンをそれぞれ198mg/kg及び54mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収さ

れた後、体内に広く分布したが、投与後24時間までにそのほとんどが体内より消失した。本薬の吸収、代謝、排泄に関与する消化管、肝臓、腎臓における放射能は高かったが、放射能の脳への移行は低かった[6]。妊娠マウスに^{14}C標識カペシタビン（198mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が認められた[7]。

16.3.2 腫瘍選択的5-FUの生成

ヒト結腸癌HCT116、CXF280及びCOLO205株（カペシタビン感受性）担癌ヌードマウスに本薬（経口投与）、ドキシフルリジン（5'-DFUR、経口投与）及び5-FU（腹腔内投与）を等毒性用量（長期投与時の最大耐量）投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉及び血漿中の5-FU量を測定した。本薬投与マウスで腫瘍組織に選択的に高濃度の5-FUが検出された。腫瘍組織5-FU AUCは筋肉及び血漿中の5-FU AUCに比べ本薬投与でそれぞれ22倍及び114～209倍、5'-DFUR投与でそれぞれ6倍及び21～34倍高い値を示した。一方、5-FU投与では、5-FUは腫瘍組織ばかりでなく筋肉及び血漿中にも同様に分布した。本薬投与マウスの腫瘍組織5-FU AUCは5'-DFUR及び5-FU投与マウス腫瘍組織5-FU AUCに比べ、それぞれ3.6～4.3倍及び16～35倍高い値を示した[8]。

16.4 代謝

カペシタビンはカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより5'-DFURへ変換される。5'-DFURはピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ（PyNPase）（ヒトの場合チミジンホスホリラーゼ、げっ歯類の場合ウリジンホスホリラーゼが関与）により5-FUに変換される[9]。

16.5 排泄

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の69～80%に相当する量が尿中へ排泄された。このうち未変化体の尿中排泄率は約3%と低値を示し、FBALは約50%を示した[5]。

固形癌患者6名に^{14}Cで標識したカペシタビン水溶液2,000mgを食後単回経口投与したとき、7日目までの尿中累積排泄率は投与量の96%に相当し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。尿中排泄は、大部分（平均84%）が投与後12時間以内に排泄され、約144時間で完了した。尿中で認められたカペシタビンの代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH_2、FUPA及びFBALであり、また血漿中に認められた代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH_2及びFBALであった。血漿中及び尿中における総放射能と各化合物の合計がほぼ同様であったことから、血漿中及び尿中に未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された[10]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

固形癌患者27名の腎機能をクレアチニン・クリアランスによって、正常（>80mL/min）、腎機能障害軽度（51～80mL/min）、中等度（30～50mL/min）及び高度（<30mL/min）に分類し、カペシタビン1,255mg/m^2[注1]を経口投与した際のカペシタビンとその代謝物のAUC_{inf}は以下のとおりであった[11]（外国人データ）。[2.3、9.2.2参照]

腎機能障害度別のカペシタビン及び代謝物のAUC_{inf}（μg·h/mL）

化合物	クレアチニン・クリアランス（mL/min）			
	>80 n=6	51-80 n=8	30-50 n=6	<30 n=4
カペシタビン	6.24±2.06	5.98±3.06	7.88±4.32	7.79±4.43
5'-DFCR	11.6±4.12	12.4±2.25	13.5±7.18	12.0±2.09
5'-DFUR	13.7±2.62	13.8±3.57	19.4±7.16	23.4±5.38
5-FU	0.87±0.45	0.57±0.17	0.78±0.27	1.07±0.43
FBAL	39.6±14.6	42.6±12.8	73.5±28.2	142±53.2

mean±SD

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

固形癌患者4名にカペシタビン2,500mg/m^2/日を食後1日2回、2週間経口投与、1週間休薬を1コースとした間欠投与を3コース行う前後でそれぞれワルファリンナトリウム20mgを経口投与した。カペシタビン投与前と比較して投与後におけるS-ワルファリン（光学異性体のS体）のAUC_{inf}は57%、INRは91%増加した[12]（外国人データ）。[1.3、10.2参照]

16.7.2 その他

ヒト肝ミクロゾーム画分を用いてカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU及びFBALの薬物代謝酵素系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）への影響を*in vitro*で検討した。その結果、カペシタビンは日本人において推定される血中非結合型薬物濃度（約0.007mM、2.5μg/mL）の14倍に相当する濃度（0.1mM、約36μg/mL）では阻害は認められなかったが、280倍に相当する高濃度（2mM、約700μg/mL）においてCYP2C9、CYP2E1を50%近く阻害した。一方、代謝物については薬物代謝酵素系への直接的な阻害は認められなかった[13]。

固形癌患者12名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を食後水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤と併用投与したとき、カペシタビン及び5'-DFCRのC_{max}は単独投与時と比較して約20%上昇したものの、その他の代謝物に影響は認められなかった[14]（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

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国内前期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例22例に対する奏効率は45.5%（10/22）であった[15]。副作用は19/23例（82.6%）に発現した。主な副作用は、総ビリルビン上昇10例(43.5%)、赤血球減少10例(43.5%)、皮膚色素沈着7例(30.4%)、LDH上昇7例（30.4%）、白血球減少7例（30.4%）等であった。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例46例に対する奏効率は28.3%（13/46）であった[16]。副作用は50/50例（100.0%）に発現した。主な副作用は、手足症候群33例（66.0%）、赤血球減少26例（52.0%）、白血球減少25例（50.0%）、リンパ球減少25例（50.0%）、顆粒球減少19例（38.0%）、ビリルビン値上昇17例（34.0%）等であった。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相臨床試験

ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例55例に対する奏効率は20.0%（11/55）であった[17]。副作用は58/60例（96.7%）に発現した。主な副作用は、手足症候群36例(60.0%)、AST上昇29例(48.3%)、リンパ球減少26例(43.3%)、LDH上昇26例（43.3%）、赤血球減少25例（41.7%）、食欲不振24例(40.0%)、悪心22例（36.7%）、Al-P上昇18例（30.0%）、白血球減少18例（30.0%）、ビリルビン値上昇18例（30.0%）、顆粒球減少18例（30.0%）等であった。

17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験

タキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例32例に対する奏効率は21.9%（7/32）であった[18]。副作用は35/35例（100.0%）に発現した。主な副作用は、手足症候群29例（82.9%）、悪心19例(54.3%)、食欲不振18例（51.4%）、口内炎16例（45.7%）、下痢14例（40.0%）、嘔吐11例（31.4%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例135例に対する奏効率は20.0%（27/135）であった[19]。副作用は150/162例（92.6%）に発現した。主な副作用は、手足症候群91例（56.2%）、下痢88例（54.3%）、悪心84例（51.9%）、嘔吐60例（37.0%）、疲労59例（36.4%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例69例に対する奏効率は24.6%(17/69)であった[20]。副作用は66/74例(89.2%)に発現した。主な副作用は、手足症候群46例（62.2%）、下痢43例（58.1%）、悪心41例（55.4%）、嘔吐27例（36.5%）、口内炎25例（33.8%）等であった。

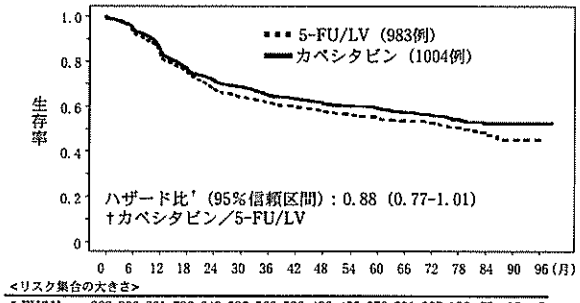
〈結腸癌における術後補助化学療法〉

17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者（1,987例）を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法（5-FU/LV療法、Mayoレジメン[注11]）又は本剤を単独投与する試験を実施した（本剤：1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。その結果、無病生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤の5-FU/LV療法に対する非劣性が確認された[21,22]。

注1）本試験における5-FU/LV療法は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法・用量とは異なる。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

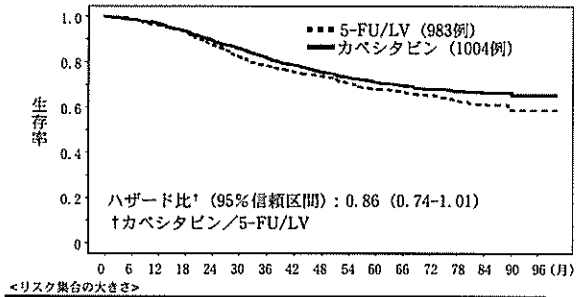


<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	983	902	801	720	640	596	562	522	492	453	378	301	227	136	73	10	2
カペシタビン	1004	928	836	748	696	658	609	574	532	497	432	332	228	137	66	8	3

カットオフ日：2007年6月4日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	983	964	934	903	850	795	763	724	700	659	614	550	417	258	165	46	26
カペシタビン	1004	983	964	929	888	849	808	769	735	702	665	581	434	280	174	55	36

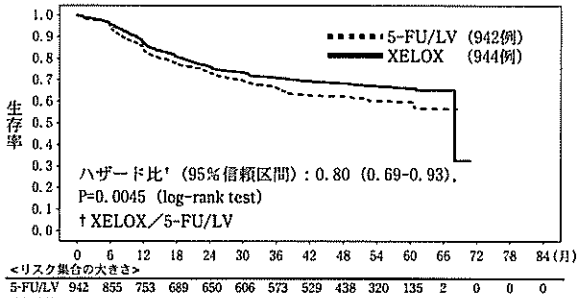
カットオフ日：2007年6月4日

副作用は本剤群では868/995例（87.2%）に発現した。主な副作用は、手足症候群594例（59.7%）、下痢458例（46.0%）、悪心326例（32.8%）等であった（カットオフ日：2004年4月1日）。[5.4、7.4参照]

17.1.8 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者（1,886例）を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法（5-FU/LV療法、Mayoレジメン[注1]又はRoswell Parkレジメン）又はXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。その結果、無病生存期間においてXELOX療法の5-FU/LV療法に対する優越性が確認された[23]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

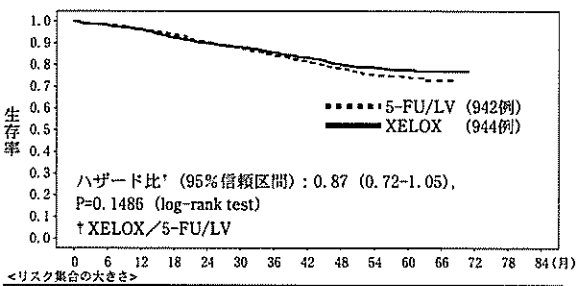


<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	942	855	753	689	650	606	573	529	438	320	135	2	0	0	0
XELOX	944	862	782	720	673	641	613	589	497	362	182	7	0	0	0

カットオフ日：2009年4月30日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	942	901	876	847	812	781	751	718	666	495	255	15	0	0	0
XELOX	944	898	873	832	804	787	764	733	679	543	284	28	0	0	0

カットオフ日：2009年4月30日

副作用はXELOX療法では920/938例（98.1%）に発現した。主な副作用は、悪心619例（66.0%）、下痢566例（60.3%）、嘔吐405例（43.2%）、錯感覚338例（36.0%）、疲労324例（34.5%）、末梢性ニューロパチー278例（29.6%）、手足症候群278例（29.6%）等であった（カットオフ日：2009年4月30日）。[5.4、7.4参照]

（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）

17.1.9 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象にXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）、XELOX＋BV療法（XELOX療法とベバシズマブ併用）を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。進行・転移性結腸・直腸癌患者に対するXELOX療法の奏効率は66.7%（4/6）であり、XELOX＋BV療法の奏効率は71.9%（41/57）であった。また、XELOX＋BV療法の無増悪生存期間（PFS）の中央値は336.0日（95%信頼区間：293-380日）であった[24]。副作用はXELOX療法では6/6例（100.0%）、XELOX＋BV療法では58/58例（100.0%）に発現した。主な副作用は、XELOX療法では悪心6例（100.0%）、末梢性感覚ニューロパシー6例（100.0%）、食欲不振5例（83.3%）、下痢4例（66.7%）、手足症候群4例（66.7%）、疲労4例（66.7%）、発疹3例（50.0%）、好中球数減少3例（50.0%）、しゃっくり3例（50.0%）等であり、XELOX＋BV療法では末梢性感覚ニューロパシー54例（93.1%）、食欲不振50例（86.2%）、疲労48例（82.8%）、手足症候群44例（75.9%）、悪心43例（74.1%）、色素沈着障害34例（58.6%）、下痢32例（55.2%）、口内炎31例（53.4%）、好中球数減少29例（50.0%）等であった。[7.3参照]

17.1.10 海外第Ⅲ相臨床試験

転移性結腸・直腸癌患者2,035例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法（FOLFOX4療法）、FOLFOX4療法＋プラセボ（P）、FOLFOX4＋ベバシズマブ（BV）療法、XELOX療法、XELOX療法＋P、XELOX＋BV療法を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目、全生存期間（OS）を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が主要解析及び副次的解析で認められた[25]。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

主要解析			
評価[注2]項目	FOLFOX4/FOLFOX4＋P/FOLFOX4＋BV（N＝937）	XELOX/XELOX＋P/XELOX＋BV（N＝967）	ハザード比（97.5%CI）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	259.0	241.0	1.05（0.94：1.18）
OS	594.0[注3]	600.0	1.00（0.88：1.13）
副次的解析			
評価[注2]項目	FOLFOX4/FOLFOX4＋P（N＝620）	XELOX/XELOX＋P（N＝630）	ハザード比（97.5%CI）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	241.0	220.0	1.06（0.92：1.22）
OS	565.0[注4]	572.0	1.01（0.87：1.17）

注2）PFSカットオフ日：2006年1月31日、OSカットオフ日：2007年1月31日

注3）解析対象集団の例数は939例

注4）解析対象集団の例数は622例

また、化学療法（FOLFOX4＋P/XELOX＋P）に対する化学療法＋BV療法の優越性が主要解析で認められ、XELOX療法に対するXELOX＋BV療法の優越性が副次的解析で認められた。

化学療法に対する化学療法＋BV療法及びXELOX療法に対するXELOX＋BV療法の優越性解析結果

主要解析			
評価[注2]項目	FOLFOX4＋P/XELOX＋P (N＝701)	FOLFOX4＋BV/XELOX＋BV (N＝699)	ハザード比 P値（log-rank test）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	244.0	285.0	0.83 P＝0.0023
OS	606.0	646.0	0.89 P＝0.0769
副次的解析			
評価[注2]項目	XELOX＋P (N＝350)	XELOX＋BV (N＝350)	ハザード比 P値（log-rank test）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	225.0	282.0	0.77 P＝0.0026
OS	584.0	650.0	0.84 P＝0.0698

副作用はXELOX療法（XELOX療法、XELOX療法＋P）では642/655例（98.0%）、XELOX＋BV療法では349/353例（98.9%）に発現した。主な副作用は、XELOX療法では下痢414例（63.2%）、悪心395例（60.3%）、嘔吐262例（40.0%）、錯感覚240例（36.6%）、疲労238例（36.3%）、手足症候群198例（30.2%）等であり、XELOX＋BV療法では悪心226例（64.0%）、下痢220例（62.3%）、嘔吐157例（44.5%）、手足症候群139例（39.4%）、錯感覚131例（37.1%）、疲労127例（36.0%）等であった（カットオフ日：2006年1月31日）。[7.3参照]

17.1.11 海外第Ⅲ相臨床試験

イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者627例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法（FOLFOX4療法）とXELOX療法を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m² 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目、全生存期間（OS）を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が認められた[26]。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

評価[注5]項目	FOLFOX4 (N＝252)	XELOX (N＝251)	ハザード比 (95%CI)
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	168.0	154.0	1.03 (0.87：1.24)
OS	402.0	393.0[注6]	1.05 (0.88：1.27)

注5）PFSカットオフ日：2006年8月31日、OSカットオフ日：2007年2月28日

注6）解析対象集団の例数は252例

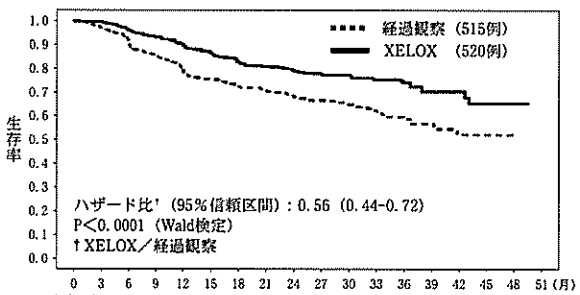
副作用はXELOX療法では302/311例（97.1%）に発現した。主な副作用は、悪心181例（58.2%）、下痢169例（54.3%）、嘔吐131例（42.1%）、疲労113例（36.3%）、錯感覚103例（33.1%）等であった（カットオフ日：2006年8月31日）。[7.3参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相臨床試験

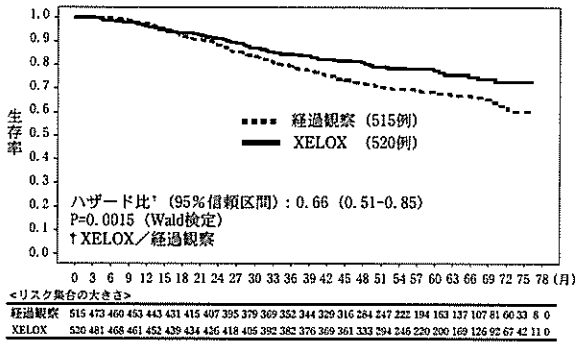
外科的切除が実施されたStageⅡ/Ⅲの胃癌患者（1,035例）を対象に、経過観察とXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m² 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無病生存期間を主要評価項目、全生存期間を副次的評価項目とした。その結果、経過観察に対するXELOX療法の優越性が認められた[27,28]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線



カットオフ日：2010年9月24日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



カットオフ日：2012年11月22日

副作用はXELOX療法では488/496例（98.4%）に発現した。主な副作用は、悪心326例（65.7%）、好中球減少症300例（60.5%）、食欲減退292例（58.9%）、末梢性ニューロパチー276例（55.6%）、下痢230例（46.4%）、嘔吐189例（38.1%）、疲労152例（30.6%）等であった（カットオフ日：2010年9月24日）。[7.3参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより5'-DFURに変換される。更に、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である5-FUに変換され抗腫瘍効果を発揮する[29]。5-FUはFdUMPに代謝され、チミジル酸合成酵素及び5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA合成を阻害する。また、5-FUはFUTPに代謝され、UTPの代わりにRNAに取り込まれてF-RNAを生成し、リボソームRNA及びメッセンジャーRNAの機能を障害すると考えられている[30]。

18.2 抗腫瘍効果

可移植性ヒト乳癌（ZR-75-1、MCF-7、MAXF401、MX-1）、ヒト結腸癌（CXF280、HCT116、LoVo、COLO205）及びヒト胃癌（MKN28、MKN45、GXF97）担癌ヌードマウスに対して抗腫瘍効果が認められた[31]。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた[32,33]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カペシタビン（Capecitabine）（JAN）

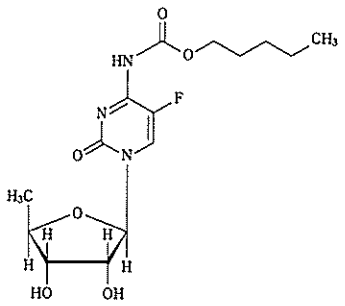
化学名：(+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

分子式：$C_{15}H_{22}FN_3O_6$

分子量：359.35

性　状：白色の粉末。メタノールに極めて溶けやすく、ベンジルアルコール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

構造式：



融　点：約120℃（分解）

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

56錠（PTP14錠×4、乾燥剤入り）

140錠（PTP14錠×10、乾燥剤入り）

23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（進行性胃癌）
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）
3）日本人患者における薬物動態（国内前期臨床第2相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-2）
4）日本人患者における薬物動態（国内臨床第1相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-1）
5）Hyodo I, et al. Jpn J Clin Oncol. 2006;36:410-7.
6）臓器、組織中濃度（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-2-1）
7）胎児移行性（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-2-3）
8）カペシタビンの5-FUへの腫瘍選択的変換（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．3-2）
9）代謝経路（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-3-1）
10）Judson IR, et al. Invest New Drugs. 1999;17:49-56.
11）腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-3-7）
12）Camidge R, et al. J Clin Oncol. 2005;23:4719-25.
13）肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する影響（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-3-4）
14）Reigner B, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 1999;43:309-15.
15）進行・再発乳癌を対象とした前期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-2-1）
16）進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-1）
17）ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
18）社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験
19）Blum JL, et al. J Clin Oncol. 1999;17:485-93.
20）社内資料：パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験
21）Twelves C, et al. N Engl J Med. 2005;352:2696-704.
22）社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（単剤投与）
23）社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（併用投与）
24）社内資料：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験
25）社内資料：転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
26）社内資料：イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
27）Bang YJ, et al. Lancet. 2012;379:315-21.
28）Noh SH, et al. Lancet Oncol. 2014;15:1389-96.
29）作用部位・作用機序（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．1-1）
30）Pinedo HM, et al. J Clin Oncol. 1988;6:1653-64.
31）抗腫瘍効果（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．4-1）
32）Yanagisawa M, et al. Oncol Rep. 2009;22:241-7.
33）Sawada N, et al. Oncol Rep. 2007;18:775-8.

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https：//www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュ グループ

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

※※2020年 1月改訂(第31版)(__部)
※2017年 7月改訂

日本標準商品分類番号	87 4229

貯　　法：カプセル剤：室温保存、気密容器
　　顆　粒　剤：室温保存
使用期限：外箱に表示(3年)

	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
承認番号	22100AMX00886000	22100AMX00887000
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	1999年3月	1999年3月

	ティーエスワン配合顆粒T20	ティーエスワン配合顆粒T25
承認番号	22100AMX00111000	22100AMX00112000
薬価収載	2009年5月	2009年5月
販売開始	2009年6月	2009年6月

効能追加	2007年8月
国際誕生	1999年1月

代謝拮抗剤

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)

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

TS-1 combination capsule T20・T25、TS-1 combination granule T20・T25

テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤

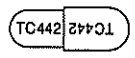
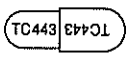
【警　告】

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. 本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性(Dose Limiting Toxicity、DLT)が骨髄抑制という点で異なり(「副作用」の項参照)、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。
3. 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)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。
4. 他の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)、あるいは抗真菌剤フルシトシンとの併用により、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)。
5. 本剤使用にあたっては添付文書を熟読し、用法・用量を厳守して投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
3. 重篤な腎障害のある患者[フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
4. 重篤な肝障害のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。]
5. 他の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を含む)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
6. フルシトシンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
7. 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	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
成分・含量	1カプセル中 テガフール 20mg ギメラシル 5.8mg オテラシルカリウム 19.6mg	1カプセル中 テガフール 25mg ギメラシル 7.25mg オテラシルカリウム 24.5mg
添加物	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、黄色5号
性状	白色の粉末及び粒を含む白色の不透明硬カプセル剤である。	白色の粉末及び粒を含むキャップがだいだい色、ボディが白色の不透明硬カプセル剤である。
外形	4号カプセル 	4号カプセル 
大きさ・質量	全長(mm) 14.5 長径(mm) 5.2 短径(mm) 5.0 質量(mg) 約179	全長(mm) 14.5 長径(mm) 5.2 短径(mm) 5.0 質量(mg) 約214
識別コード	TC442	TC443

販売名	ティーエスワン配合顆粒T20	ティーエスワン配合顆粒T25
成分・含量	1包(0.2g)中 テガフール 20mg ギメラシル 5.8mg オテラシルカリウム 19.6mg	1包(0.25g)中 テガフール 25mg ギメラシル 7.25mg オテラシルカリウム 24.5mg
添加物	乳糖水和物、D－マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	
性状	白色の顆粒剤の分包品である。	
識別コード	TC451	TC452

【効　能　・　効　果】

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌の場合
術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 非小細胞肺癌の場合
非小細胞肺癌における本剤単剤での使用については、有効性及び安全性は確立していない。
3. 手術不能又は再発乳癌の場合
(1)術前・術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
(2)本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性

腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
(3)初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

【 用 法 ・ 用 量 】

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

体 表 面 積	初回基準量(テガフール相当量)
1.25m²未満	40mg/回
1.25m²以上 ～ 1.5 m²未満	50mg/回
1.5 m²以上	60mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40mg/回とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 通常、患者の状態に合せ増減する場合、次の用量を参考とする。

減 量	初回基準量	増 量
休薬	40mg/回	50mg/回
休薬←40mg/回	50mg/回	60mg/回
休薬←40mg/回←50mg/回	60mg/回	75mg/回

なお、増量する場合は1クール毎とし、一段階の増量にとどめること。

2. 治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施すること。ただし、その場合であっても少なくとも7日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない(使用経験はない)。
3. 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するために各クール開始前及び投与期間中は2週間に1回以上、臨床検査(血液検査、肝・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休薬期間の延長、上記に準じた減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。特に1クール目及び増量時には頻回に臨床検査を実施すること(「臨床成績」の項参照)。
4. 基礎的検討(ラット)において空腹時投与ではオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティが変化し、フルオロウラシルのリン酸化が抑制されて抗腫瘍効果の減弱が起こることが予想されるので食後投与とすること。
5. 非小細胞肺癌においては、後期臨床第Ⅱ相試験(本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン60mg/m²を第8日目に投与)で用いられた用法・用量以外の有効性及び安全性は確立していない。
6. 本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては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)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)腎障害のある患者[フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
(3)肝障害のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。]
(4)感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
(5)耐糖能異常のある患者[耐糖能異常が悪化するおそれがある。]
(6)間質性肺炎又はその既往歴のある患者[間質性肺炎が発現又は増悪するおそれがある。]
(7)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。]
(8)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。]
(9)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意
(1)本剤投与中止後、他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤あるいは抗真菌剤フルシトシン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)。
(2)他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤あるいは抗真菌剤フルシトシン投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること(「相互作用」の項参照)。
(3)骨髄抑制に起因する重篤な感染症(敗血症等)から敗血症性ショックや播種性血管内凝固により死亡に至った症例が報告されているので、感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
(4)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。
(5)本剤の投与により間質性肺炎が発現又は増悪することがあり、死亡に至ることもあるので、投与に際しては間質性肺炎の有無等を確認し、投与中は呼吸状態、咳、発熱の有無等の臨床症状を十分に観察し、胸部X線検査等を行うこと。間質性肺炎の発現又は増悪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。特に非小細胞肺癌では、間質性肺炎等肺障害が他の癌腫より発現しやすい(「副作用」の項参照)。
(6)B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

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
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル (5-FU等) テガフール・ウラシル配合剤 (ユーエフティ等) テガフール (フトラフール等) ドキシフルリジン (フルツロン) カペシタビン (ゼローダ)	併用により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。 なお、本剤投与中止後においても少なくとも7日間はこれらの薬剤(療法)を投与しないこと。また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。	本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する(「薬物動態」の項参照)。
ホリナート・テガフール・ウラシル療法 (ユーゼル・ユーエフティ等) レボホリナート・フルオロウラシル療法 (アイソボリン・5-FU等)		
フッ化ピリミジン系抗真菌剤 フルシトシン (アンコチル)		

(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	フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフールによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
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することがあるので、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、放射線照射等	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。

4. 副作用

(単独投与時)

単独投与による臨床試験(下記の前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く)において、副作用評価可能症例は578例であり、副作用発現率は87.2%(504例)であった。また、前治療(タキサン系抗悪性腫瘍剤)を有する手術不能又は再発乳癌(前治療有乳癌と略す)、膵癌及び胆道癌では、副作用発現率がそれぞれ96.4%、98.3%及び94.9%と他の癌腫に比較して高かった。また、膵癌では重度の発現率も高く、特に食欲不振・悪心・嘔吐・下痢等の胃腸障害で顕著であった。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。(効能追加時)

また、臨床上重要と考えられる副作用の発現時期及び回復期間に関する解析の結果は後述のごとくであった(「臨床成績」の項参照)。

副作用	単独投与時発現率			
	全体[注1](578例)	前治療有乳癌(55例)	膵癌(59例)	胆道癌(59例)
副作用発現率(グレード3以上)[注2]	87.2%(22.5%)	96.4%(30.9%)	98.3%(42.4%)	94.9%(30.5%)
白血球減少(2000/mm³未満)	45.8%(2.8%)	69.1%(9.1%)	32.2%(0%)	49.2%(3.4%)
好中球減少(1000/mm³未満)	43.9%(8.5%)	72.7%(10.9%)	27.1%(6.8%)	42.4%(5.1%)
ヘモグロビン減少(8g/dL未満)	38.1%(5.7%)	45.5%(3.6%)	50.8%(5.1%)	50.8%(6.8%)
血小板減少(5×10⁴/mm³未満)	10.9%(1.6%)	38.2%(1.8%)	33.9%(1.7%)	23.7%(0%)
AST(GOT)上昇	11.1%	34.5%	18.6%	37.3%
ALT(GPT)上昇	11.1%	29.1%	16.9%	27.1%
食欲不振(グレード3以上)	33.9%(3.5%)	54.5%(5.5%)	61.0%(13.6%)	33.9%(6.8%)
悪心(グレード3以上)	22.3%(0%)	47.3%(0%)	55.9%(10.2%)	32.2%(3.4%)
嘔吐(グレード3以上)	7.8%(0.5%)	30.9%(0%)	35.6%(5.1%)	20.3%(1.7%)
下痢(グレード3以上)	18.7%(2.9%)	38.2%(5.5%)	37.3%(6.8%)	22.0%(1.7%)
全身倦怠感[注3]	22.3%	47.3%	47.5%	35.6%
口内炎	17.1%	41.8%	25.4%	27.1%
色素沈着	21.3%	47.3%	39.0%	42.4%
発疹	11.8%	16.4%	22.0%	22.0%

注1:前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く
注2:グレード分類は、NCI-CTCあるいは日本癌治療学会基準で集計
注3:疲労を含む

(併用投与時)

非小細胞肺癌に対する後期臨床第Ⅱ相試験として行った併用試験(本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン60mg/m²を第8日目に投与)において、副作用評価可能症例は55例であり、全例に何らかの副作用が発現した。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。(効能追加時)

副作用	併用投与時発現率
	非小細胞肺癌(55例)
副作用発現率(グレード3以上)[注4]	100.0%(61.8%)
白血球減少(2000/mm³未満)	52.7%(5.5%)
好中球減少(1000/mm³未満)	65.5%(29.1%)
ヘモグロビン減少(8g/dL未満)	90.9%(21.8%)
血小板減少(5×10⁴/mm³未満)	60.0%(1.8%)
AST(GOT)上昇	14.5%
ALT(GPT)上昇	14.5%
食欲不振(グレード3以上)	78.2%(12.7%)
悪心(グレード3以上)	65.5%(10.9%)
嘔吐(グレード3以上)	38.2%(7.3%)
下痢(グレード3以上)	34.5%(7.3%)
口内炎	25.5%
色素沈着	23.6%
発疹	9.1%

注4:グレード分類は、NCI-CTCで集計

(非小細胞肺癌使用成績調査における間質性肺炎・肺障害の発現頻度)

製造販売後調査において実施した非小細胞肺癌使用成績調査では間質性肺炎は0.7%(11/1669例)、放射線性肺臓炎・呼吸困難・呼吸不全等の肺障害は0.7%(12/1669例)であった。

(1)重大な副作用

1)骨髄抑制、溶血性貧血:汎血球減少、無顆粒球症(症状:発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少、貧血、血小板減少等の重篤な骨髄抑制(頻度上記)、溶血性貧血(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。

2)播種性血管内凝固症候群(DIC):播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査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。

3)劇症肝炎等の重篤な肝障害:劇症肝炎等の重篤な肝障害(B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む)(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「警告」の項参照)

4)脱水症状:激しい下痢があらわれ、脱水症状(頻度不明)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。

5)重篤な腸炎(0.5%):出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等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。

6)間質性肺炎:間質性肺炎(0.3%)(初期症状:咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)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、胸部X線等の検査を行い、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

7)心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全：心筋梗塞、狭心症、不整脈(心室頻拍等を含む)、心不全(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、動悸、心電図異常、息切れ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。

8)重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔：重篤な口内炎(頻度不明)、消化管潰瘍(0.5%)、消化管出血(0.3%)、消化管穿孔(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、腹部X線等の必要な検査を行い、適切な処置を行うこと。

※9)急性腎障害、ネフローゼ症候群：急性腎障害、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10)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)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11)白質脳症等を含む精神神経障害：白質脳症(意識障害、小脳失調、認知症様症状等を主症状とする)や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害(いずれも頻度不明)等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。

12)急性膵炎：急性膵炎(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の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。

※13)横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、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。

14)嗅覚脱失：嗅覚障害(0.1%)があらわれ、嗅覚脱失(頻度不明)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。

15)涙道閉塞：涙道閉塞(頻度不明)があらわれ、外科的処置に至った例が報告されている。流涙等の症状があらわれた場合には、眼科的検査を実施するなど適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用(類薬)

次の副作用はテガフールにおいて報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

肝硬変[プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下等]

(3)その他の副作用

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。過敏症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。

前治療有乳癌においては、手足症候群21.8%と副作用発現率が高かった。製造販売後に実施した切除不能又は再発胃癌症例を対象とした臨床試験のTS-1単独投与においては、流涙16.0%と副作用発現率が高かった。

分類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明注1)
血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少	出血傾向(皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常)、好酸球増多、白血球増多	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇	黄疸、尿ウロビリノーゲン陽性	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、味覚異常	腸管閉塞、イレウス、腹痛、腹部膨満感、心窩部痛、胃炎、腹鳴、白色便、便秘、口角炎、口唇炎、舌炎、口渇	
皮膚	色素沈着	紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群、皮膚潰瘍、皮膚炎、脱毛、爪の異常、爪囲炎、単純疱疹、皮膚の乾燥・荒れ	光線過敏症、DLE様皮疹
過敏症	発疹	瘙痒	
※※精神神経系	全身倦怠感	しびれ、頭痛、頭重感、めまい	ふらつき、末梢性ニューロパチー
循環器		血圧低下、血圧上昇、心電図異常、レイノー症状	動悸
※眼		流涙、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥	角膜潰瘍、角膜混濁、輪部幹細胞欠乏
その他	LDH上昇、総蛋白減少、アルブミン低下	発熱、全身熱感、鼻炎、咽頭炎、痰、糖尿、血糖値上昇、浮腫、筋肉痛、CK(CPK)上昇、関節痛、電解質異常(血清ナトリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下)、体重減少	血清アミラーゼ値上昇

発現頻度は承認時までの単独投与による臨床試験から算出した。

※※注1)自発報告のみで報告された副作用は頻度不明とした。

(4)その他の副作用(類薬)

次の副作用はテガフールにおいて報告があるので、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。

脂肪肝、嚥下困難、耳鳴、興奮、血清尿酸値上昇、女性型乳房

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場合が多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[テガフール・ウラシルを投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠ラット及びウサギ(テガフール相当量 7mg/kg、1.5mg/kg)の連日経口投与で胎児の内臓異常、骨格異常、化骨遅延等が認められている)がある。]

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[使用経験がない。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。小児等に投与する必要がある場合は性腺に対する影響を考慮し、副作用の発現に特に注意すること。]

8. 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。]

9. その他の注意

(1)本剤を投与した患者に、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)本剤との因果関係は不明であるが、脳梗塞がみられたとの報告がある。

(4)オテラシルカリウムは過酸状態で分解されやすく(イヌ)、オテラシルカリウムの配合量が少ない場合に消化器毒性軽減効果が減弱する(ラット)ことから、高度の胃内pH低下により下痢が発現しやすくなる可能性が報告されている。

(5)イヌに反復投与した場合に眼球結膜・強膜の色素沈着、角膜の白濁が起こることが報告されている。

【 薬 物 動 態 】

1. 薬物動態

(1)ティーエスワン(TS-1)を癌患者12名に32～40mg/m^{2}で食後単回経口投与した後の血漿中濃度から求めた薬物動態パラメーターを表に示す。また、尿中には72時間までに投与量に対しギメラシル(CDHP)52.8%、テガフール(FT)7.8%、オテラシルカリウム(Oxo)2.2%、代謝物であるシアヌル酸(CA)11.4%、フルオロウラシル(5-FU)7.4%が排泄された。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0\text{-}48h)}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
FT	1971.0±269.0	2.4±1.2	28216.9±7771.4	13.1±3.1
5-FU	128.5± 41.5	3.5±1.7	723.9± 272.7	1.9±0.4
CDHP	284.6±116.6	2.1±1.2	1372.2± 573.7	3.0±0.5
Oxo	78.0± 58.2	2.3±1.1	365.7± 248.6	3.0±1.4
CA	117.9±184.4	3.4±1.0	892.0±1711.7	3.8±1.6

(n=12, mean±S.D.)

TS-1を25～200mg/body経口投与した後のFT、CDHP、Oxo及び5-FUのAUC、C_{max}はほぼ用量に依存して上昇した。TS-1を32～40mg/m^{2}で1日2回28日間連日投与時の1、7、14、28日の血漿中濃度を測定した結果、速やかに定常状態に達した。また、連日投与後においても内因性のウラシル(Ura)の減少は速やかであり、CDHPによるDPD阻害は可逆的で、増強作用を示さなかった。[1,2]

(2)(参考)TS-1単独あるいは他のフッ化ピリミジン系薬剤併用7日間反復経口投与(ラット)の最終投与2時間後の血漿中5-FU濃度を測定した結果、単独投与に比較して5-FU 4.1倍、FT 8.1倍、FT・Ura 2.8倍、ドキシフルリジン6.9倍及びフルシトシン2.3倍の濃度を示すことから、副作用が強くあらわれるおそれがある。[3]

(3)(参考)腎障害モデル(ウサギ)にTS-1を投与した場合、腎排泄型であるCDHPのクリアランスが低下し、5-FUの血中濃度の著明な上昇を示すことから、副作用が強くあらわれるおそれがある。[4]

(4)薬物動態が詳細に検討された臨床試験症例(臨床薬理試験、膵癌、胆道癌)について、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式[注]を用いて算出したクレアチニンクリアランス値(Ccr推定値)に基づき腎機能が正常と判断される患者群と軽度腎機能障害と判断される患者群に分けて、それぞれのAUCを示す。[5]

	$AUC_{(0\text{-}8hr)}$	
(Ccr推定値)	>80mL/min	50-80mL/min
FT	10060 ±1842	11320 ±2717
5-FU	541.2± 174.8	812.4± 244.9
CDHP	977.8± 327.9	1278.0± 306.6
Oxo	155.7± 97.5	458.2± 239.7

(n=17(Ccr：>80mL/min), n=11(Ccr：50-80mL/min), mean±S.D.)

注)Cockcroft-Gault式

$$Ccr推定値 = \frac{(140 - 年齢) \times 体重(kg)}{72 \times 血清クレアチニン(mg/dL)}$$

(女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する)

2. 蛋白結合[6]

各配合成分及び5-FUのヒト血清での蛋白結合率はFT 49～56%、CDHP 32～33%、Oxo 7～10%、5-FU 17～20%であった(*in vitro*)。

3. 代謝酵素[7]

FTから5-FUへの代謝に関与するヒト肝ミクロゾームのチトクロームP450の分子種としてCYP2A6が主であるとの報告がある(*in vitro*)。

【 臨 床 成 績 】

1. 臨床効果(腫瘍縮小効果)

(1)単独投与時

TS-1(FT 80～150mg相当量/日)、1日2回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、奏効率は胃癌46.5%(60/129例)[8～10]、結腸・直腸癌32.6%(42/129例)[8,11,12]、頭頸部癌34.1%(29/85例)[13,14]、非小細胞肺癌(未治療例)18.2%(18/99例)[15,16]、手術不能又は再発乳癌21.8%(12/55例)[17]、膵癌32.2%(19/59例)[18,19]、胆道癌(乳頭部癌、胆嚢癌及び肝外胆管癌の化学療法未治療例)30.5%(18/59例)[20,21]であった。なお、非小細胞肺癌の前期臨床第Ⅱ相試験における既治療例16例(化学療法は9例、その他は手術あるいは放射線治療)では奏効例は認められなかった。

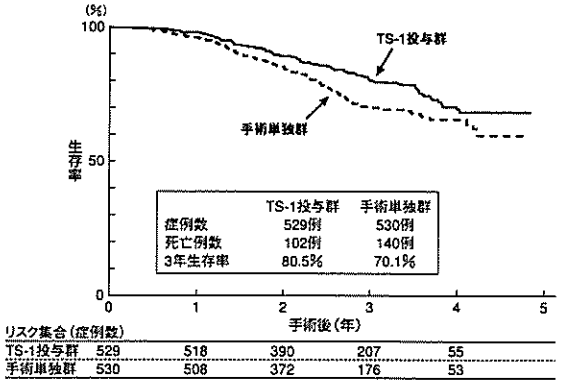
(2)併用投与時

非小細胞肺癌(未治療例)に対する後期臨床第Ⅱ相試験として行った併用試験(本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン60mg/m^{2}を第8日目に投与)における臨床成績を集計した結果、奏効率は47.3%(26/55例)であった。[22]

2. 胃癌術後補助化学療法の臨床比較試験

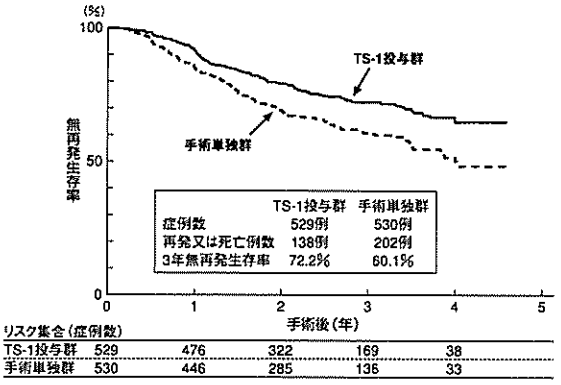
StageⅡ、Ⅲの胃癌治癒切除症例を対象とし、TS-1投与(手術後1年間)群(529例)と手術単独群(530例)を比較検討した結果(観察期間の中央値：手術後3.0年)、生存期間のハザード比は0.675(95%信頼区間：0.523-0.871、ログランク検定 p=0.0024)で、TS-1投与群は手術単独群と比較して死亡リスクを32%低下させた。手術後3年の生存率は、手術単独群70.1%、TS-1投与群80.5%であった。また、無再発生存期間のハザード比は0.622(95%信頼区間：0.501-0.772、ログランク検定 p<0.0001)で、TS-1投与群は手術単独群と比較して再発リスクを38%低下させた。3年無再発生存率は、手術単独群60.1%、TS-1投与群72.2%であった。

なお、割付後の3年生存率は、手術単独群70.1%、TS-1投与群80.1%であり、3年無再発生存率は手術単独群59.6%、TS-1投与群72.2%であった。[23]



リスク集合(症例数)

TS-1投与群	529	518	390	207	55
手術単独群	530	508	372	176	53



リスク集合(症例数)

TS-1投与群	529	476	322	169	38
手術単独群	530	446	285	136	33

3. 副作用の発現時期及び回復期間

本剤の投与において重要と考えられた副作用について、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌(単独投与)、手術不能又は再発乳癌、膵癌及び胆道癌の後期臨床第Ⅱ相試験の453例を対象として副作用の発現時期に関する解析を行った結果、次のごとくであった。

白血球数3000/mm^{3}未満、ヘモグロビン8g/dL未満又は血小板数7.5×10^4/mm^{3}未満の基準に至った中で最も低下した臨床検査異常値において、当該クール開始から最低値に至るまでの期間を検討した結果、それぞれの中央値は27日、25日、24日であった。

一方、そのうち上記基準以上へ回復したことを確認できた症例の最低値から回復までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は7日、5.5日、6日であった。

臨床検査項目	発現例数	最低値までの期間：中央値(範囲)	回復確認例数	回復までの期間：中央値(範囲)
白血球減少	92例	27日(4～43日)	85例	7日(1～93日)
ヘモグロビン減少	29例	25日(5～43日)	24例	5.5日(1～21日)
血小板減少	28例	24日(9～51日)	25例	6日(1～46日)

また、臨床所見において薬剤との関連性を重視し、副作用と判定された下痢、発疹、口内炎で初回投与開始から初発までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は24.5日、21日、28日であった。

一方、各症状の最高グレードから消失までの期間を検討した結果、それぞれの中央値は9日、14日、13.5日であった。

臨床所見	発現例数	初発までの期間：中央値(範囲)	回復確認例数	消失までの期間：中央値(範囲)
下痢	100例	24.5日(2～189日)	95例	9日(1～62日)
発疹	67例	21日(2～248日)	63例	14日(2～254日)
口内炎	100例	28日(3～262日)	94例	13.5日(2～99日)

4. 腎障害時の副作用

胃癌を対象とした製造販売後調査において、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値(Ccr推定値)別に副作用発現率を集計した結果、Ccr推定値低値症例ほど副作用発現率が高く、かつその程度が重度化していた。また、減量(主に1段階)して投与を開始した症例においては、基準量投与開始例に比し副作用発現率が低下していた。

Ccr推定値(mL/min)	基準量投与開始症例		減量投与開始症例	
	副作用発現率	高度(Grade3)以上副作用発現率	副作用発現率	高度(Grade3)以上副作用発現率
80≦	79.2%(835/1054)	26.8%(282/1054)	70.7%(224/317)	24.3%(77/317)
50≦ <80	80.8%(1087/1345)	32.3%(434/1345)	71.7%(309/431)	26.0%(112/431)
30≦ <50	87.4%(319/365)	42.5%(155/365)	79.9%(123/154)	33.8%(52/154)
<30	90.0%(18/20)	75.0%(15/20)	82.4%(14/17)	47.1%(8/17)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果[24～26]

吉田肉腫、腹水肝癌AH-130、佐藤肺癌(ラット)及びSarcoma-180、ルイス肺癌、Colon 26(マウス)等の各種皮下移植腫瘍、また、ヒト胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、膵癌、腎癌皮下移植腫瘍(ヌードラットあるいはヌードマウス)に対し、腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ルイス肺癌の肺転移モデル及びL5178Yの肝転移モデル(マウス)において延命効果を示し、さらにヒト胃癌及び大腸癌株を同所再建したモデル(ヌードラット)においてもTS-1は腫瘍増殖抑制効果を示した。

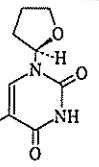
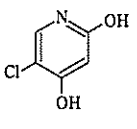
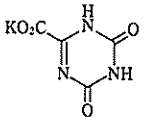
2. TS-1の作用機序[27～31]

TS-1はFT、CDHP及びOxoの三成分を含有する製剤であり、経口投与後の抗腫瘍効果は体内でFTから徐々に変換される5-FUに基づいている。

CDHPは主として肝に多く分布する5-FU異化代謝酵素のDPDを選択的に拮抗阻害することによって、FTより派生する5-FU濃度を上昇させる。この生体内5-FU濃度の上昇に伴って、腫瘍内では5-FUのリン酸化代謝物である5-フルオロヌクレオチドが高濃度持続し、抗腫瘍効果が増強する。また、Oxoは経口投与により主として消化管組織に分布してorotate phosphoribosyltransferaseを選択的に拮抗阻害し、5-FUから5-フルオロヌクレオチドへの生成を選択的に抑制する。その結果TS-1投与により5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化器毒性が軽減されると考えられている。

5-FUの作用機序は主として活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthase及び還元葉酸とternary complexを形成することによるDNA生合成阻害による。また、FUTPに変換されてRNA機能を障害するともいわれている。

【有効成分に関する理化学的知見】

成分名	テガフール	ギメラシル	オテラシルカリウム
構造式	 及び鏡像異性体		
一般名	テガフール(Tegafur)	ギメラシル(Gimeracil)	オテラシルカリウム(Oteracil Potassium)
化学名	5-Fluoro-1-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil	5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine	Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate
分子式	$C_8H_9FN_2O_3$	$C_5H_4ClNO_2$	$C_4H_2KN_3O_4$
分子量	200.17	145.54	195.17
融　点	166～171℃	約262℃(分解)	300℃以上

成分名	テガフール	ギメラシル	オテラシルカリウム
性　状	白色の結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。メタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。	白色の結晶性の粉末である。水酸化ナトリウム試液又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。	白色の結晶性の粉末である。pH8.0リン酸塩緩衝液又は水に溶けにくく、エタノール(99.5)又はメタノールにほとんど溶けない。

【承認条件】

1. 提出された実施計画に基づき、適切な市販後調査(特別調査及び市販後臨床試験)を実施して本剤の血液中濃度変動の要因とその程度に関する情報及び安全性等に関してデータの収集を行い、その結果を速やかに提出すること。
2. 結腸・直腸癌に対する本剤の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を実施すること。
3. 非小細胞肺癌に対する本剤と白金含有抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び、安全性並びに当該併用療法の臨床的位置付けを明確にするため、非小細胞肺癌未治療例に対する標準的抗癌剤併用療法を比較対照群として、生存期間を主要評価項目とした第Ⅲ相無作為化比較試験を実施すること。

【包　装】

ティーエスワン配合カプセルT20
PTP包装：56カプセル(14カプセル×4)、
84カプセル(14カプセル×6)、
140カプセル(14カプセル×10)
ティーエスワン配合カプセルT25
PTP包装：56カプセル(14カプセル×4)、
140カプセル(14カプセル×10)
ティーエスワン配合顆粒T20
スティック包装(0.2g)：56包(28包×2)
ティーエスワン配合顆粒T25
スティック包装(0.25g)：56包(28包×2)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1) Hirata, K. et al.：Clin. Cancer Res., 5 2000(1999)
2) 田口鐵男　他：癌と化学療法, 24(15)2253(1997)
3) 吉末訓弘　他：新規抗悪性腫瘍薬S-1のソリブジンあるいはその他の5-FU系薬剤との相互作用に関する検討, 社内資料, 研究報告書No.135(1999)
4) 池田和正　他：腎障害モデルにおけるS-1動態変化の検討, 社内資料, 研究報告書No.138(1999)
5) 池田和正：S-1の正常及び軽度腎機能低下患者での薬物動態パラメータの比較, 社内資料, 研究報告書No.253(2007)
6) 増田啓年　他：薬物動態, 12(4)301(1997)
7) Ikeda, K. et al.：Clin. Cancer Res., 6 4409(2000)
8) Sugimachi, K. et al.：Oncology, 57 202(1999)
9) Sakata, Y. et al.：Eur. J. Cancer, 34(11)1715(1998)
10) Koizumi, W. et al.：Oncology, 58(3)191(2000)
11) Ohtsu, A. et al.：Br. J. Cancer, 83(2)141(2000)
12) Shirao, K. et al.：Cancer, 100(11)2355(2004)
13) 犬山征夫　他：癌と化学療法, 25(8)1151(1998)
14) 犬山征夫　他：癌と化学療法, 28(10)1381(2001)
15) Furuse, K. et al.：Int. J. Clin. Oncol., 6 236(2001)
16) Kawahara, M. et al.：Br. J. Cancer, 85(7)939(2001)
17) 転移性乳癌患者を対象としたTaxane系抗悪性腫瘍剤無効例に対するS-1後期臨床第Ⅱ相試験, 社内資料, 研究報告書No.235(2005)
18) Ueno, H. et al.：Oncology, 68(2-3)171(2005)
19) Okusaka, T. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 61 615(2008)
20) Ueno, H. et al.：Br. J. Cancer, 91(10)1769(2004)
21) Furuse, J. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 62 849(2008)
22) Ichinose, Y. et al.：Clin. Cancer Res., 10 7860(2004)
23) Sakuramoto, S. et al.：N. Engl. J. Med., 357(18)1810(2007)
24) Takechi, T. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 39 205(1997)
25) Shirasaka, T. et al.：Cancer Res., 56 2602(1996)
26) Fukushima, M. et al.：Int. J. Oncol., 13 693(1998)
27) Shirasaka, T. et al.：Anti-Cancer Drugs, 7 548(1996)
28) Tatsumi, K. et al.：Jpn. J. Cancer Res., 78(7)748(1987)
29) Shirasaka, T. et al.：Cancer Res., 53 4004(1993)
30) Spears, C.P. et al.：Cancer Res., 44 4144(1984)
31) Wilkinson, D.S. et al.：Cancer Res., 35 3014(1975)

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

**2020年9月改訂（第2版、用法変更、用量変更）
*2020年2月改訂（第1版、効能変更）

日本標準商品分類番号 874291

	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注240mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769	23000AMX00812
販売開始	2014年9月		2018年11月

— 抗悪性腫瘍剤 —

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

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240mg

OPDIVO® I.V. Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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、疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[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		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240mg
有効成分		ニボルマブ（遺伝子組換え）[注1)]		
含量/容量[注2)]（1バイアル中）		20mg/2mL	100mg/10mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール	60mg	300mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	4.8mg
	pH調節剤2成分	適量	適量	適量

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

注2）本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注240mg
剤　形	注射剤（バイアル）		
pH	5.5～6.5		
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）		
性　状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。		

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
○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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.2 化学療法未治療の場合、IMDC[注)]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.3 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈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〉

5.4 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。

*〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.5 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。

*〈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〉

*5.6 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。

**5.7 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

*5.8 「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。

*〈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〉

5.9 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。

＊〈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〉

＊5.10 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。

＊〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.11「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）International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

＊＊〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

＊＊〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

＊＊〈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〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

＊＊＊〈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、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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.2 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

＊＊＊〈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、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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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。

〈悪性黒色腫〉

7.4 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

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、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常（捻髪音）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 重症筋無力症、心筋炎、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、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]

8.4 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。[11.1.4参照]

8.5 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。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、11.1.8、11.1.11参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

8.7 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]

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

自己免疫疾患が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。[11.1.17参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[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。

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。

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

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[1]。

11. 1 重大な副作用

**11. 1. 1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.2%、6.6%）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、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

**11. 1. 2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%未満）、心筋炎（頻度不明、0.1%未満）、筋炎（0.1%未満、0.6%）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%未満）

これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、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。[8.3参照]

**11. 1. 3 大腸炎（1.1%、6.4%）、小腸炎（0.1%未満、0.2%）、重度の下痢（0.8%、5.4%）

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、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

**11. 1. 4 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.5%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

**11. 1. 5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、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. 6 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

肝不全（頻度不明、頻度不明）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%、4.3%）、肝炎（0.2%、2.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。

**11. 1. 7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（6.8%、15.9%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、10.7%）、甲状腺炎（0.8%、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

**11. 1. 8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4%、5.5%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.8%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%未満）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

**11. 1. 9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.2%、3.2%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

**11. 1. 10 腎障害

腎不全（0.5%、1.9%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）、糸球体腎炎（頻度不明、0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

**11. 1. 11 副腎障害

副腎機能不全（0.6%、5.0%）等の副腎障害があらわれることがある。[8.5参照]

**11. 1. 12 脳炎（0.1%未満、0.2%）

**11. 1. 13 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明、頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、0.1%未満）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%未満）、多形紅斑（0.1%、0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

**11. 1. 14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.1%未満）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

*11. 1. 15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（3.3%、3.9%）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直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.7参照]

11. 1. 16 血球貪食症候群（頻度不明、頻度不明）

11. 1. 17 結核（頻度不明、頻度不明）[9.1.4参照]

*11. 1. 18 膵炎（0.3%、1.1%）

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
*血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
*心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長	心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害		リバーゼ増加	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
*眼障害			眼乾燥、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
*胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
*全身障害	疲労（21.0%）、無力症、発熱	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
* 筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、背部痛	四肢痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、関節硬直	
* 精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛、錯感覚	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
* 皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、白斑、酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
* その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

11. 2. 2 併用投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
** 血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、リンパ球減少症	白血球減少症、リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少
** 心臓障害		頻脈	不整脈、心不全、動悸、徐脈	心房細動、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図QT延長
** 耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴	耳不快感
内分泌障害			性腺機能低下	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
** * 胃腸障害	下痢(32.9%)、悪心(21.4%)、嘔吐、腹痛、便秘、口内乾燥	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎	腹部膨満、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、嚥下障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、消化管出血	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血
** 全身障害	疲労(34.3%)、発熱(16.8%)、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、注射部位反応、腫脈、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹	瘭、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎
** 代謝及び栄養障害	食欲減退(15.4%)、高リパーゼ血症(15.5%)、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、低リン酸血症	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
** 精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、肺骨神経麻痺	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎
** 呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛	発声障害、しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加
** 皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(31.2%)、発疹(26.1%)、丘疹性皮疹、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤	酒さ、紫斑
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

** 14. 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回

240mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

14.1.3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

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

14.1.5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。

14.1.6 他剤との混注はしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。

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 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた[2,3]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

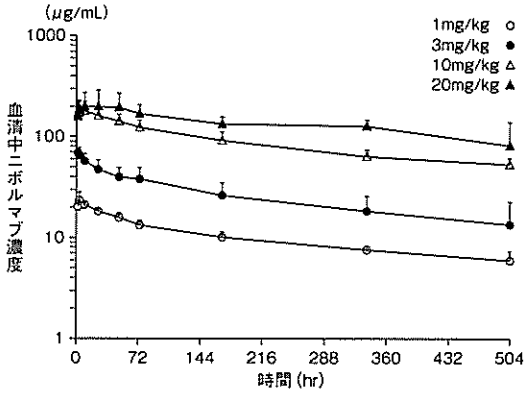
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1～20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与[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。全身クリアランス（CL）は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積（Vss）は体重あたりの血漿量（約50mL/kg）に近い値を示した[4]。

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



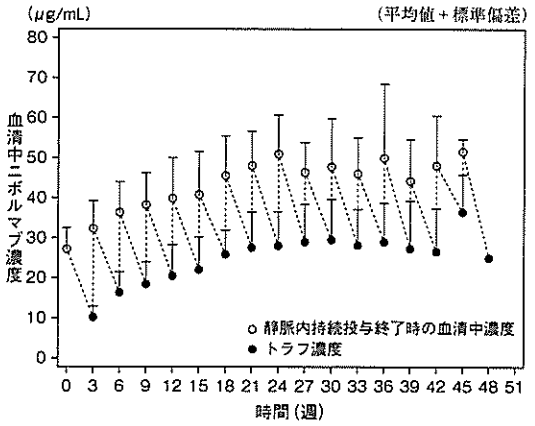
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax(hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$(hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020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

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与[注]したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した[5]。



〈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〉

日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤240mgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、投与後2週、4週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ20.5±6.02μg/mL、38.4±12.5μg/mL及び60.9±27.2μg/mLであった。

**16.1.3 母集団薬物動態解析

国内外の臨床試験24試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。この解析に含まれた日本人患者420例について、本剤240mgを2週間間隔（Q2W）又は480mgを4週間間隔（Q4W）で投与した際の薬物動態パラメータ（推定値）は、表のとおりであった。

	用法・用量	Cmax (μg/mL)	Cavg (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
初回投与後	240mgQ2W	72.6 (21.9)	43.7 (20.6)	37.8 (26.9)
	480mgQ4W	145 (21.9)	52.9 (21.7)	28.3 (31.7)
定常状態	240mgQ2W	161 (27.5)	108 (34.7)	84.7 (40.9)
	480mgQ4W	218 (24.3)	108 (34.7)	67.6 (46.7)

幾何平均値（変動係数%）、Cavg：平均血清中濃度

**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240mgをQ2Wで投与した際と本剤480mgをQ4W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）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%*1）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。また、安全性評価対象35例中30例（85.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症11例（31.4%）、遊離T3減少8例（22.9%）、血中TSH増加7例（20.0%）、白血球数減少6例（17.1%）、遊離T4減少6例（17.1%）、白斑6例（17.1%）であった[5]。

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

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

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）

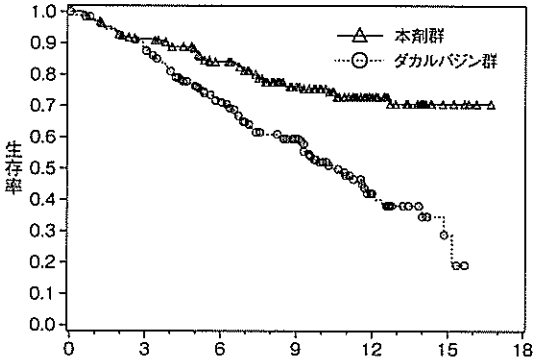
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]し

た。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 29.2％（90％信頼区間：16.7～45.9％）であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0％であった。また、安全性評価対象 24 例中 18 例（75.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 6 例（25.0％）、白斑 5 例（20.8％）、そう痒症 5 例（20.8％）、倦怠感 4 例（16.7％）であった[6]。

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

17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）

BRAF V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 418 例（本剤群 210 例、ダカルバジン群 208 例）を対象に、ダカルバジンを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)] したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で NE*2［NE～NE］ヵ月、ダカルバジン群で 10.84［9.33～12.09］ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.42［99.79％信頼区間：0.25～0.73］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2014 年 6 月 24 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 206 例中 153 例（74.3％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 41 例（19.9％）、そう痒症 35 例（17.0％）、悪心 34 例（16.5％）、下痢 33 例（16.0％）、発疹 31 例（15.0％）であった[7]。



at risk数							
本剤群	210	185	150	105	45	8	0
ダカルバジン群	208	177	123	82	22	3	0

＊2：NE は推定不能

17. 1. 4 海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）

イピリムマブ（遺伝子組換え）又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 405 例（本剤群 272 例、化学療法（ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群 133 例）を対象に、化学療法を対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)] したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7％（95％信頼区間：23.5～40.8％、2014 年 3 月 10 日データカットオフ）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）について 182 例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群で 15.47［12.39～NE*3］ヵ月、化学療法群で 13.67［11.50～NE*3］ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比 0.93［95％信頼区間：0.68～1.26］、p=0.6299［層別 log-rank 検定］、2014 年 11 月 12 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 268 例中 199 例（74.3％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 82 例（30.6％）、そう痒症 51 例（19.0％）、下痢 42 例（15.7％）、発疹 34 例（12.7％）、悪心 33 例（12.3％）であった[8,9]。

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

＊3：NE は推定不能

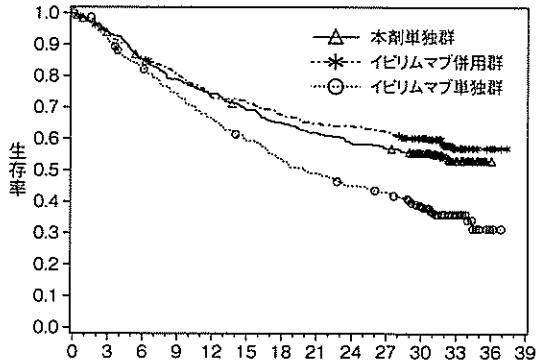
17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 30 例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*4。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 33.3％（95％信頼区間：17.3～52.8％）であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8％であった。また、安全性評価対象 30 例中 30 例（100％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹 18 例（60.0％）、下痢 16 例（53.3％）、発熱 12 例（40.0％）、リパーゼ増加 12 例（40.0％）、ALT 増加 11 例（36.7％）、AST 増加 11 例（36.7％）、そう痒症 10 例（33.3％）、食欲減退 8 例（26.7％）、倦怠感 7 例（23.3％）、甲状腺機能低下症 7 例（23.3％）、肝機能異常 7 例（23.3％）、嘔吐 6 例（20.0％）であった[10]。

	例数（％）
完全奏効（CR）	1（3.3）
部分奏効（PR）	9（30.0）
安　定（SD）	12（40.0）
進　行（PD）	7（23.3）
評価不能	1（3.3）

17. 1. 6 海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）

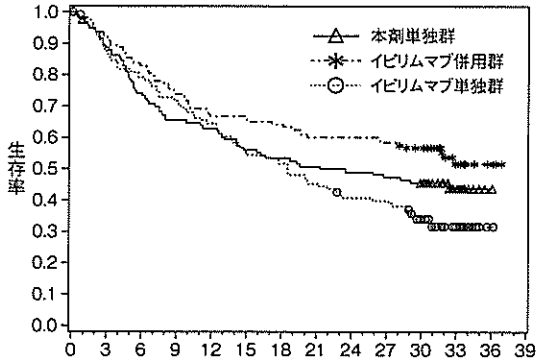
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期の悪性黒色腫患者 945 例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*4 群 314 例、本剤単独群 316 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I 単独）群 315 例）を対象に、I 単独投与を対照として N+I 併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+I 併用群で NE*5［NE～NE］ヵ月、本剤単独群で NE*5［29.08～NE］ヵ月、I 単独群で 19.98［17.08～24.61］ヵ月であり、N+I 併用投与及び本剤単独投与は I 単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I 併用投与：ハザード比 0.55［98％信頼区間：0.42～0.72］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、本剤単剤投与：ハザード比 0.63［98％信頼区間：0.48～0.81］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2016 年 8 月 1 日データカットオフ）。N+I 併用投与群では安全性評価対象 313 例中 300 例（95.8％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、下痢 142 例（45.4％）、疲労 118 例（37.7％）、そう痒症 112 例（35.8％）、発疹 91 例（29.1％）、悪心 88 例（28.1％）であった[11]。



at risk数														
本剤単独群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
イピリムマブ併用群	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
イピリムマブ単独群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

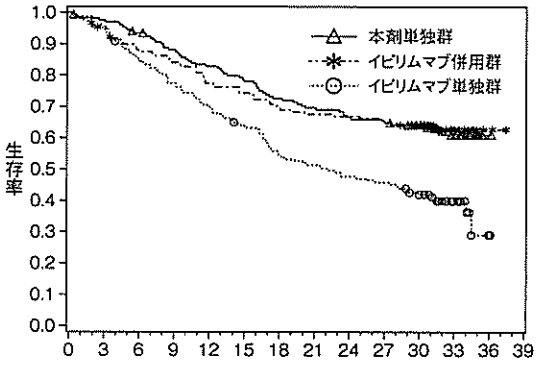
また、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現率別（1％未満及び 1％以上）の全生存期間の結果を以下に示す。

PD-L1 発現率 1%未満



at risk数														
本剤単独群	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
イピリムマブ併用群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
イピリムマブ単独群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0

PD-L1 発現率 1%以上



at risk数														
本剤単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
イピリムマブ併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
イピリムマブ単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

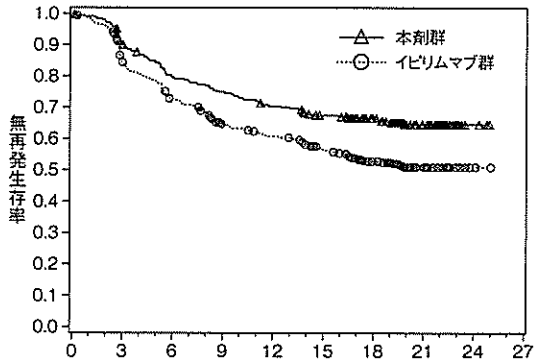
PD-L1発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間]（ヵ月）*5	ハザード比 [95%信頼区間]
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45～NE]	0.59 [0.42～0.83]
	I単独群	113	18.56 [13.67～23.20]	
≧1%	N+I併用群	155	NE [NE～NE]	0.54 [0.39～0.74]
	I単独群	164	22.11 [17.08～29.67]	
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45～NE]	0.74 [0.52～1.06]
	本剤単独群	117	23.46 [13.01～NE]	
≧1%	N+I併用群	155	NE [NE～NE]	1.03 [0.72～1.48]
	本剤単独群	171	NE [NE～NE]	

＊4：本剤1回1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注2)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊5：NEは推定不能

17. 1. 7 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）

完全切除後のⅢb/c期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者906例（日本人患者28例を含む。本剤群453例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群453例）を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）[＊6]を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群でNE[＊7][NE～NE]ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群でNE[＊7][16.56～NE]ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.65[97.56%信頼区間：0.51～0.83]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2017年6月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象452例中385例（85.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労156例（34.5%）、下痢110例（24.3%）、そう痒症105例（23.2%）、発疹90例（19.9%）、悪心68例（15.0%）であった[12)]。



at risk数										
本剤群	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
イピリムマブ群	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

＊6：イピリムマブ（遺伝子組換え）は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。

＊7：NEは推定不能

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17. 1. 8 扁平上皮癌

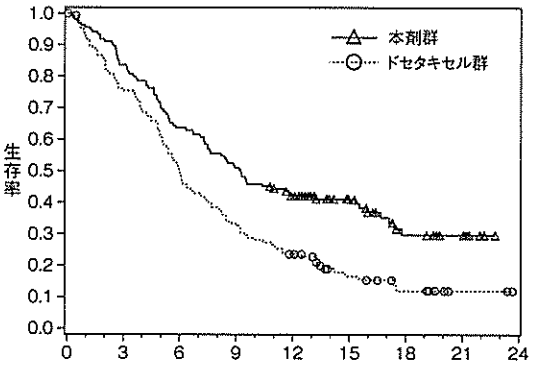
(1) 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定によるCR又はPR）は25.7%（95%信頼区間：14.2～42.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性評価対象35例中24例（68.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感5例（14.3%）、発熱5例（14.3%）、食欲減退5例（14.3%）、発疹5例（14.3%）であった[13)]。

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

(2) 海外第Ⅲ相試験（CA209017試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）272例（本剤群135例、ドセタキセル群137例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で9.23[7.33～13.27]ヵ月、ドセタキセル群で6.01[5.13～7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.59[96.85%信頼区間：0.43～0.81]、p=0.0002[層別log-rank検定]、2014年12月15日データカットオフ）。また、安全性評価対象131例中76例（58.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労21例（16.0%）、食欲減退14例（10.7%）であった[14)]。



at risk数									
本剤群	135	113	86	69	52	31	15	7	0
ドセタキセル群	137	103	68	45	30	14	7	2	0

17. 1. 9 非扁平上皮癌

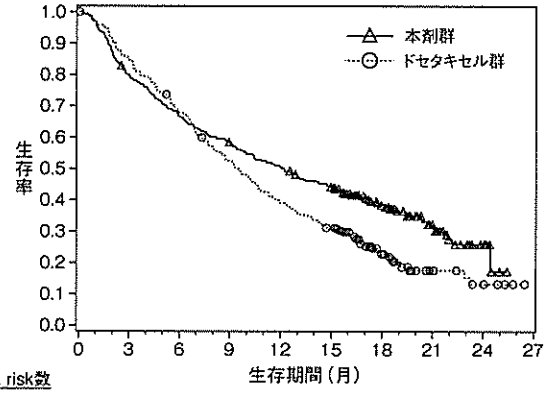
(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR) は19.7% (95%信頼区間:12.3～30.0%) であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性評価対象76例中64例 (84.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、倦怠感11例 (14.5%)、発熱11例 (14.5%)、食欲減退11例 (14.5%)、発疹11例 (14.5%)、疲労9例 (11.8%)、悪心8例 (10.5%) であった[15)]。

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

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 582例 (本剤群292例、ドセタキセル群290例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で9.36[8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73 [95.92%信頼区間:0.59～0.89]、p=0.0015[層別log-rank検定]、2015年3月18日データカットオフ)。また、安全性評価対象287例中199例 (69.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労46例 (16.0%)、悪心34例 (11.8%)、食欲減退30例 (10.5%)、無力症29例 (10.1%) であった[16)]。



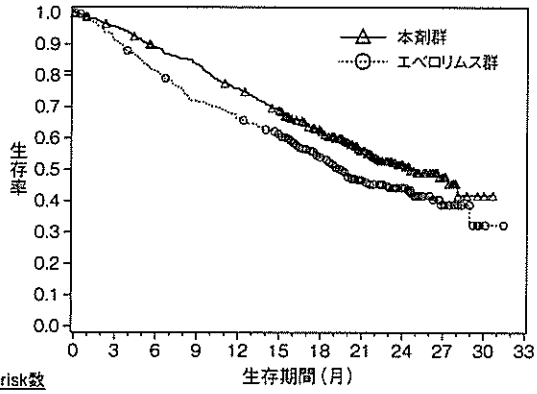
at risk数

本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)

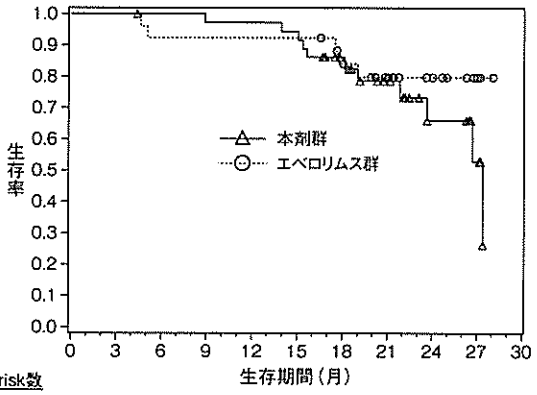
血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等) を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者821例 (日本人患者63例を含む。本剤群410例、エベロリムス群411例) を対象に、エベロリムスを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で25.00[21.75～NE*[8]]ヵ月、エベロリムス群で19.55[17.64～23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73[98.52%信頼区間:0.57～0.93]、p=0.0018[層別log-rank検定]、2015年6月18日データカットオフ)。また、安全性評価対象406例中319例 (78.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労134例 (33.0%)、悪心57例 (14.0%)、そう痒症57例 (14.0%)、下痢50例 (12.3%)、食欲減退48例 (11.8%)、発疹41例 (10.1%) であった[17)]。



at risk数

本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

また、日本人部分集団63例 (本剤群37例、エベロリムス群26例) の全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で27.37[23.62～NE*[8]]ヵ月、エベロリムス群でNE*[8][NE～NE]ヵ月であった (ハザード比1.50 [95%信頼区間:0.49～4.54]、2015年6月18日データカットオフ)。



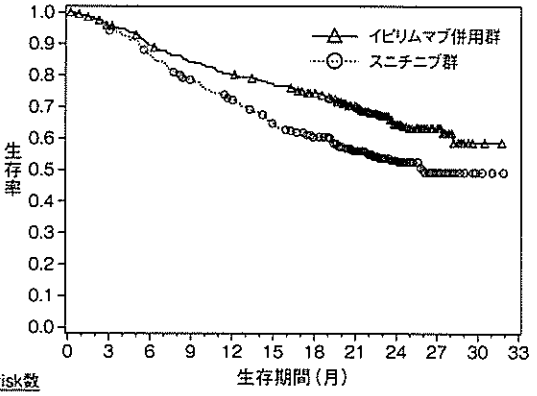
at risk数

本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

*8：NEは推定不能

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験)

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1,096例 (日本人患者72例を含む。イピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I併用)*[9]群550例、スニチニブ群546例) を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC*[10]リスク分類intermediate及びpoorリスク患者 (N+I併用群425例、スニチニブ群422例) の全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) は、N+I併用群でNE*[11][28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95[22.08～NE*[11]]ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.63[99.8%信頼区間:0.44～0.89]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2017年8月7日データカットオフ)。また、安全性評価対象547例中509例 (93.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労202例 (36.9%)、そう痒症154例 (28.2%)、下痢145例 (26.5%)、発疹118例 (21.6%)、悪心109例 (19.9%)、リパーゼ増加90例 (16.5%)、甲状腺機能低下症85例 (15.5%) であった[18)]。



at risk数

イピリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

＊9：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注3]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。
＊10：International Metastatic RCC Database Consortium
＊11：NEは推定不能

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17. 1. 12 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験）

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は75.0％（95％信頼区間：47.6～92.7％）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0％であった。また、安全性評価対象17例中17例（100％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱7例（41.2％）、そう痒症5例（29.4％）、発疹4例（23.5％）、甲状腺機能低下症3例（17.6％）、疲労2例（11.8％）、倦怠感2例（11.8％）、筋肉痛2例（11.8％）であった[19]。

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

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

17. 1. 13 海外第Ⅱ相試験（CA209205試験）

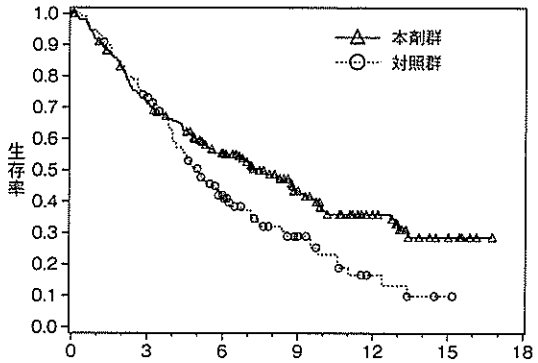
自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホートB、ECOG Performance Status 0及び1）80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は66.3％（95％信頼区間：54.8～76.4％）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0％であった。また、安全性評価対象80例中72例（90.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労20例（25.0％）、注入に伴う反応16例（20.0％）、発疹13例（16.3％）、発熱11例（13.8％）、関節痛11例（13.8％）、悪心10例（12.5％）、そう痒症8例（10.0％）、下痢8例（10.0％）であった[20]。

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17. 1. 14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）

プラチナ製剤を含む化学療法＊12終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌＊13患者361例（日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95％信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で7.49[5.49～9.10]ヵ月、対照群で5.06[4.04～6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70[97.73％信頼区間：0.51～0.96]、p=0.0101[層別log-rank検定]、2015年12月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象236例中139例（58.9％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労33例（14.0％）、悪心20例（8.5％）、発疹18例（7.6％）、そう痒症17例（7.2％）、食欲減退17例（7.2％）、下痢16例（6.8％）、貧血12例（5.1％）であった[21]。



at risk数

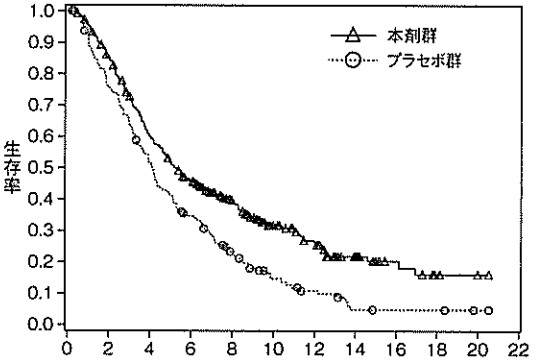
本剤群	240	167	109	52	24	7	0
対照群	121	87	42	17	5	1	0

＊12：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。
＊13：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈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〉

17. 1. 15 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95％信頼区間]）は、本剤群で5.26[4.60～6.37]ヵ月、プラセボ群で4.14[3.42～4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63[95％信頼区間：0.51～0.78]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2016年8月13日データカットオフ）。また、安全性評価対象330例中141例（42.7％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症30例（9.1％）、下痢23例（7.0％）、発疹19例（5.8％）、疲労18例（5.5％）であった[22]。



at risk数

本剤群	330	275	192	141	94	56	38	19	10	5	3	0
プラセボ群	163	121	82	53	32	16	10	4	3	3	1	0

〈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〉

17. 1. 16 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria（2004）に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.4％（95％信頼区間：16.8～46.2％）であった。なお、事前に設定した閾値は5.0％であった。また、安全性評価対象34例中23例（67.6％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢4例（11.8％）、発疹4例（11.8％）、リパーゼ増加4例（11.8％）であった[23]。

	例数（％）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	10（29.4）
安　定（SD）	13（38.2）
進　行（PD）	9（26.5）
評価不能	2（5.9）

＊〈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〉

＊17. 1. 17 海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）

＊＊①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②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歴のある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）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者74例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、31.1％（95％信頼区間：20.8～42.9％、2016年8月10日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象74例中51例（68.9％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労17例（23.0％）、下痢16例（21.6％）、そう痒症10例（13.5％）、リパーゼ増加9例（12.2％）、発疹8例（10.8％）であった[24)]。

	例数（％）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	23（31.1）
安　定（SD）	29（39.2）
進　行（PD）	18（24.3）
評価不能	4（5.4）

＊＊①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②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歴のある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）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した[＊14]。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、54.6％（95％信頼区間：45.2～63.8％、2017年7月6日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象119例中87例（73.1％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢26例（21.8％）、疲労21例（17.6％）、そう痒症20例（16.8％）、発熱18例（15.1％）、AST増加17例（14.3％）、甲状腺機能低下症16例（13.4％）、悪心15例（12.6％）、ALT増加14例（11.8％）、甲状腺機能亢進症13例（10.9％）、発疹13例（10.9％）であった[25)]。

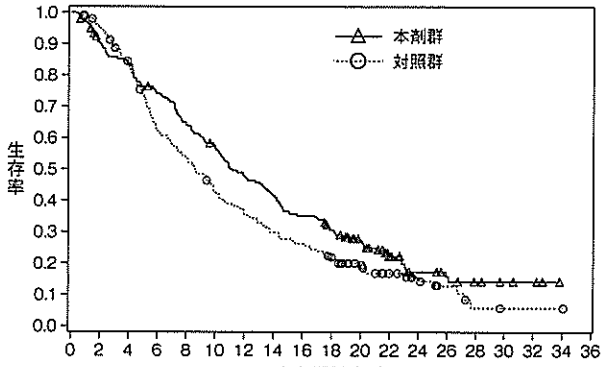
	例数（％）
完全奏効（CR）	4（3.4）
部分奏効（PR）	61（51.3）
安　定（SD）	37（31.1）
進　行（PD）	14（11.8）
評価不能	3（2.5）

＊14：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注3)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊〈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〉

＊17. 1. 18 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の食道癌患者[＊15]388例（日本人患者274例を含む。本剤群193例、対照群195例）を対象に、タキサン系薬剤（ドセタキセル又はパクリタキセル）を対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95％信頼区間]）は、本剤群で11.17[9.99～13.73]ヵ月、対照群で8.54[7.20～9.89]ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79[95％信頼区間：0.63～0.99]、p=0.0381[層別log-rank検定]、2018年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象192例中129例（67.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹23例（12.0％）、下痢20例（10.4％）、甲状腺機能低下症17例（8.9％）、そう痒症17例（8.9％）、食欲減退15例（7.8％）、発熱15例（7.8％）、疲労14例（7.3％）であった[26)]。



at risk数

本剤群	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
対照群	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

＊15：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

＊＊注1）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

＊＊注2）本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

＊＊注3）本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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・直腸癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[27)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivolumab（Genetical Recombination）
分子量：約145,000
本　質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

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

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、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〉

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。

22. 包装

〈オプジーボ点滴静注 20mg〉
2mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注 100mg〉
10mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注 240mg〉
24mL［1バイアル］

23. 主要文献

**1）オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（単剤療法版・併用療法版）
2）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4）Yamamoto N. et al.：Invest. New Drugs. 2017；35：207-216（ONO-4538-01試験）
5）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料；2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.4）
6）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7）Robert C. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；372：320-330（CA209066試験）
8）Weber J. S. et al.：Lancet Oncol., 2015；16：375-384（CA209037試験）
9）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12）Weber J. et al.：N. Engl. J. Med., 2017；377：1824-1835（ONO-4538-21/CA209238試験）
13）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.7）
14）Brahmer J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：123-135（CA209017試験）
15）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.8）
16）Borghaei H. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1627-1639（CA209057試験）
17）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025試験）
18）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214試験）
19）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料；2016年12月2日承認、CTD 2.7.6.4）
20）Younes A. et al.：Lancet Oncol., 2016；17：1283-1294（CA209205試験）
21）Ferris R. L. et al.：N. Engl. J. Med., 2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141試験）
22）Kang Y-K. et al.：Lancet, 2017；390：2461-2471（ONO-4538-12試験）
23）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料；2018年8月21日承認、CTD 2.7.6.1）
*24）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
**25）Overman M. J. et al.：J. Clin. Oncol., 2018；36：773-779（CA209142試験）
*26）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-24/BMS CA209473）試験成績（社内資料）
27）Wang C. et al.：Cancer Immunol. Res., 2014；2：846-856

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿6−5−1
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26. 2 プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

2020年9月作成（第1版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号 874291

	オプジーボ点滴静注120mg
承認番号	30200AMX00925
販売開始	

―抗悪性腫瘍剤―
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

オプジーボ®点滴静注120mg

OPDIVO® I.V. Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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、疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[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		オプジーボ点滴静注120mg
有効成分		ニボルマブ（遺伝子組換え）[注1)]
含量/容量[注2)]（1バイアル中）		120mg/12mL
添加剤	D-マンニトール	360mg
	クエン酸ナトリウム水和物	70.6mg
	塩化ナトリウム	35.0mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.0946mg
	ポリソルベート80	2.4mg
	pH調節剤　2成分	適量

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

注2）本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は126mg/12.6mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ点滴静注120mg
剤　　形	注射剤（バイアル）
pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）
性　　状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。

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
○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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.2 化学療法未治療の場合、IMDC[注)]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.3 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈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〉

5.4 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。

〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.5 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。

〈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〉

5.6 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。

5.7 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が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

5.8「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。

〈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〉

5.9 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。

〈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〉

5.10 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。

〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5. 11「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）International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

〈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、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〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7. 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7. 2 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈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、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〉

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。

〈悪性黒色腫〉

7. 4 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

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、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常（捻髪音）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 重症筋無力症、心筋炎、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、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]

8. 4 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。[11.1.4参照]

8. 5 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。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、11.1.8、11.1.11参照]

8. 6 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

8. 7 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]

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

自己免疫疾患が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。[11.1.17参照]

9. 4 生殖能を有する者

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

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[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。

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。

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

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[1]。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.2%、6.9%）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、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%）、**心筋炎**（頻度不明、0.1%）、**筋炎**（0.1%未満、0.6%）、**横紋筋融解症**（頻度不明、0.1%）

これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、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。[8.3参照]

11.1.3 大腸炎（1.1%、7.0%）、**小腸炎**（0.1%未満、頻度不明）、**重度の下痢**（0.8%、6.0%）

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、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.6%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.6 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

肝不全（頻度不明、頻度不明）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%、4.7%）、肝炎（0.2%、2.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。

11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（6.8%、16.2%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、10.7%）、甲状腺炎（0.8%、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4%、5.8%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.8%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.2%、3.1%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.10 腎障害

腎不全（0.5%、1.8%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）、糸球体腎炎（頻度不明、頻度不明）等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.11 副腎障害

副腎機能不全（0.6%、4.9%）等の副腎障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.12 脳炎（0.1%未満、0.1%）

11.1.13 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明、頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、0.1%）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%）、多形紅斑（0.1%、0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（3.3%、3.9%）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直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.7参照]

11.1.16 血球貪食症候群（頻度不明、頻度不明）

11.1.17 結核（頻度不明、頻度不明）[9.1.4参照]

11.1.18 膵炎（0.3%、1.1%）

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長	心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害		リバーゼ増加	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労（21.0%）、無力症、発熱	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、背部痛	四肢痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛、錯感覚	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、白斑、酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

11. 2. 2 併用投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少
心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図QT延長
耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害			性腺機能低下	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢(34.0%)、悪心(22.6%)、嘔吐、腹痛、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、口内炎	胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労(36.5%)、発熱(17.0%)、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	食欲減退(16.1%)、高リパーゼ血症(16.4%)、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭痛	しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(31.0%)、発疹(25.5%)、丘疹性皮疹、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤	酒さ、紫斑
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14. 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回240mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14. 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14. 1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。

14. 1. 6 他剤との混注はしないこと。

14. 2 薬剤投与時の注意

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 μm）を使用すること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15. 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた[2,3]。

15. 2 非臨床試験に基づく情報

サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

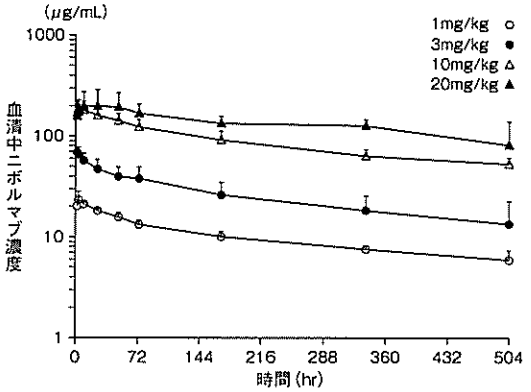
16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1～20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与[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。全身クリアランス（CL）は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積（Vss）は体重あたりの血漿量（約50mL/kg）に近い値を示した[4]。

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



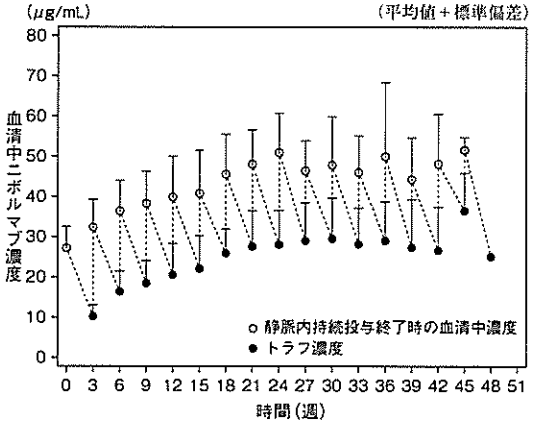
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax(hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$(hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020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

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

16. 1. 2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与[注]したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した[5]。



〈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〉

日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤240mgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、投与後2週、4週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ20.5±6.02μg/mL、38.4±12.5μg/mL及び60.9±27.2μg/mLであった。

注）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17. 1. 1 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%[*1)]）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。また、安全性評価対象35例中30例（85.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症11例（31.4%）、遊離T3減少8例（22.9%）、血中TSH増加7例（20.0%）、白血球数減少6例（17.1%）、遊離T4減少6例（17.1%）、白斑6例（17.1%）であった[5]。

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

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

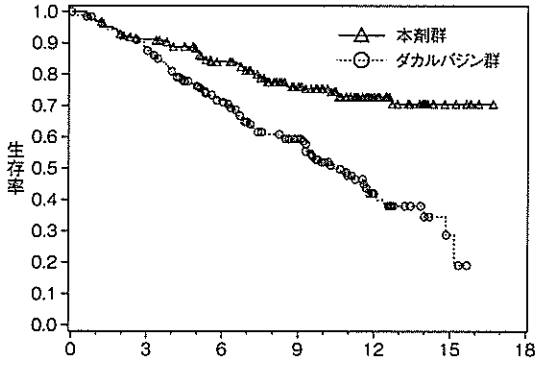
17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.2%（90%信頼区間：16.7～45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は6.0%であった。また、安全性評価対象24例中18例（75.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症6例（25.0%）、白斑5例（20.8%）、そう痒症5例（20.8%）、倦怠感4例（16.7%）であった[6]。

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

17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験（CA209066試験）

BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者418例（本剤群210例、ダカルバジン群208例）を対象に、ダカルバジンを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群でNE[*2][NE～NE]ヵ月、ダカルバジン群で10.84[9.33～12.09]ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.42[99.79%信頼区間：0.25～0.73]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2014年6月24日データカットオフ）。また、安全性評価対象206例中153例（74.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労41例（19.9%）、そう痒症35例（17.0%）、悪心34例（16.5%）、下痢33例（16.0%）、発疹31例（15.0%）であった[7]。



at risk数							
本剤群	210	185	150	105	45	8	0
ダカルバジン群	208	177	123	82	22	3	0

＊2：NEは推定不能

17. 1. 4 海外第Ⅲ相試験（CA209037試験）

イピリムマブ（遺伝子組換え）又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者405例（本剤群272例、化学療法（ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群133例）を対象に、化学療法を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）について本剤が投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%、2014年3月10日データカットオフ）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）について182例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群で15.47[12.39～NE*3]ヵ月、化学療法群で13.67[11.50～NE*3]ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.93[95%信頼区間：0.68～1.26]、p=0.6299[層別log-rank検定]、2014年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象268例中199例（74.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労82例（30.6%）、そう痒症51例（19.0%）、下痢42例（15.7%）、発疹34例（12.7%）、悪心33例（12.3%）であった[8,9]。

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

＊3：NEは推定不能

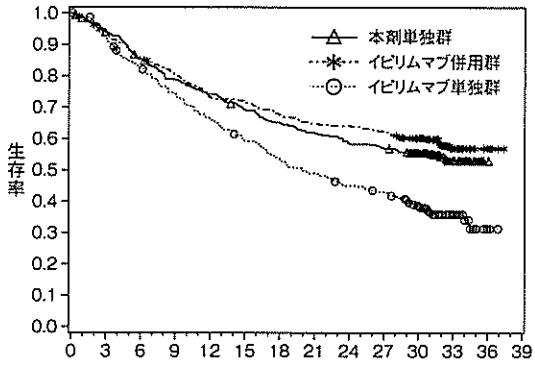
17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者30例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した[*4]。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は23.8%であった。また、安全性評価対象30例中30例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹18例（60.0%）、下痢16例（53.3%）、発熱12例（40.0%）、リパーゼ増加12例（40.0%）、ALT増加11例（36.7%）、AST増加11例（36.7%）、そう痒症10例（33.3%）、食欲減退8例（26.7%）、倦怠感7例（23.3%）、甲状腺機能低下症7例（23.3%）、肝機能異常7例（23.3%）、嘔吐6例（20.0%）であった[10]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	1（3.3）
部分奏効（PR）	9（30.0）
安　定（SD）	12（40.0）
進　行（PD）	7（23.3）
評価不能	1（3.3）

17. 1. 6 海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）

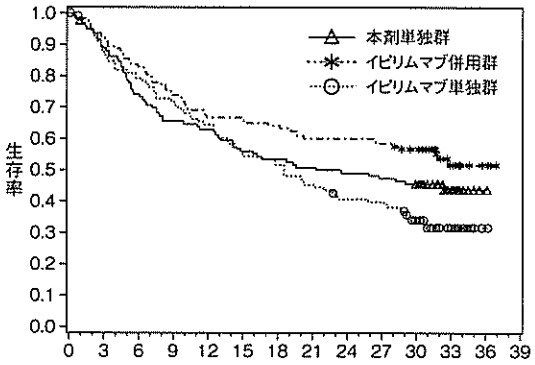
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）[*4]群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I単独）群315例）を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE*5[NE～NE]ヵ月、本剤単独群でNE*5[29.08～NE]ヵ月、I単独群で19.98[17.08～24.61]ヵ月であり、N+I併用投与及び本剤単独投与はI単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I併用投与：ハザード比0.55[98%信頼区間：0.42～0.72]、p<0.0001[層別log-rank検定]、本剤単剤投与：ハザード比0.63[98%信頼区間：0.48～0.81]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2016年8月1日データカットオフ）。N+I併用投与群では安全性評価対象313例中300例（95.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、下痢142例（45.4%）、疲労118例（37.7%）、そう痒症112例（35.8%）、発疹91例（29.1%）、悪心88例（28.1%）であった[11]。



at risk数													
本剤単独群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
イピリムマブ併用群	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
イピリムマブ単独群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

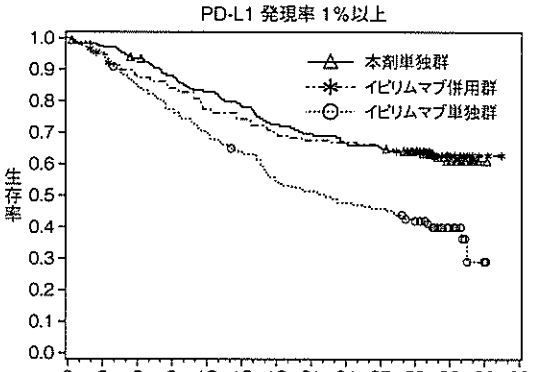
また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別（1%未満及び1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。

PD-L1発現率1%未満



at risk数													
本剤単独群	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
イピリムマブ併用群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
イピリムマブ単独群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0

PD-L1発現率1%以上



at risk数													
本剤単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
イピリムマブ併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
イピリムマブ単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

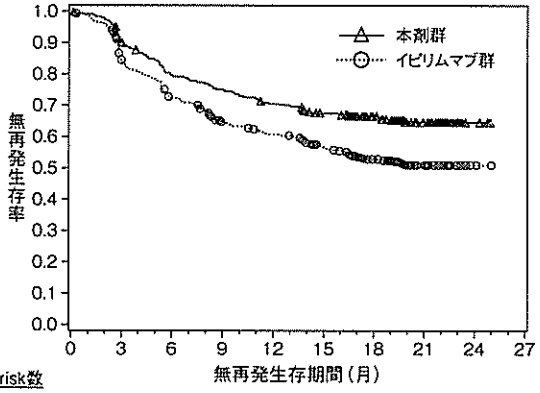
PD-L1発現率	投与群	例数	中央値[95%信頼区間](ヵ月)*5	ハザード比[95%信頼区間]
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45～NE]	0.59 [0.42～0.83]
	I単独群	113	18.56 [13.67～23.20]	
≧1%	N+I併用群	155	NE [NE～NE]	0.54 [0.39～0.74]
	I単独群	164	22.11 [17.08～29.67]	
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45～NE]	0.74 [0.52～1.06]
	本剤単独群	117	23.46 [13.01～NE]	
≧1%	N+I併用群	155	NE [NE～NE]	1.03 [0.72～1.48]
	本剤単独群	171	NE [NE～NE]	

＊4：本剤1回1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注2]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊5：NEは推定不能

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）

完全切除後のⅢb/c期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者906例（日本人患者28例を含む。本剤群453例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群453例）を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）＊6を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群でNE＊7[NE～NE]ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群でNE＊7[16.56～NE]ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.65[97.56%信頼区間：0.51～0.83]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2017年6月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象452例中385例（85.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労156例（34.5%）、下痢110例（24.3%）、そう痒症105例（23.2%）、発疹90例（19.9%）、悪心68例（15.0%）であった[12]。



at risk数										
本剤群	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
イピリムマブ群	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

＊6：イピリムマブ（遺伝子組換え）は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。

＊7：NEは推定不能

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 扁平上皮癌

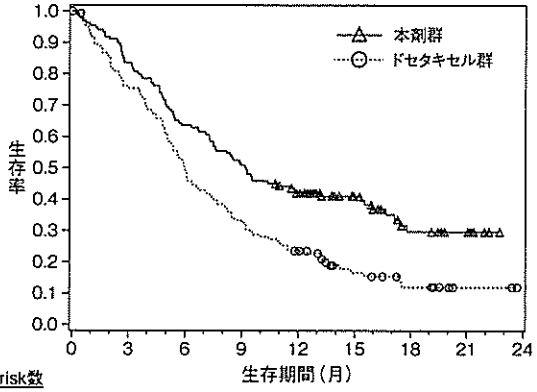
(1) 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は25.7%（95%信頼区間：14.2～42.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性評価対象35例中24例（68.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感5例（14.3%）、発熱5例（14.3%）、食欲減退5例（14.3%）、発疹5例（14.3%）であった[13]。

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

(2) 海外第Ⅲ相試験（CA209017試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）272例（本剤群135例、ドセタキセル群137例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で9.23[7.33～13.27]ヵ月、ドセタキセル群で6.01[5.13～7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.59[96.85%信頼区間：0.43～0.81]、p=0.0002[層別log-rank検定]、2014年12月15日データカットオフ）。また、安全性評価対象131例中76例（58.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労21例（16.0%）、食欲減退14例（10.7%）であった[14]。



at risk数										
本剤群	135	113	86	69	52	31	15	7	0	
ドセタキセル群	137	103	68	45	30	14	7	2	0	

17.1.9 非扁平上皮癌

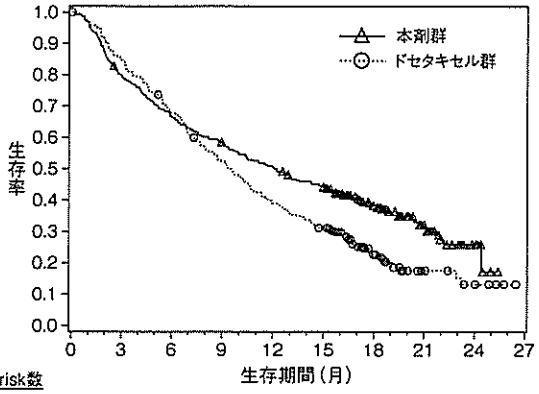
(1) 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は19.7%（95%信頼区間：12.3～30.0%）であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性評価対象76例中64例（84.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感11例（14.5%）、発熱11例（14.5%）、食欲減退11例（14.5%）、発疹11例（14.5%）、疲労9例（11.8%）、悪心8例（10.5%）であった[15]。

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

(2) 海外第Ⅲ相試験（CA209057試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）582例（本剤群292例、ドセタキセル群290例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で9.36[8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73[95.92%信頼区間：0.59～0.89]、p=0.0015[層別log-rank検定]、2015年3月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象287例中199例（69.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労46例（16.0%）、悪心34例（11.8%）、食欲減退30例（10.5%）、無力症29例（10.1%）であった[16]。



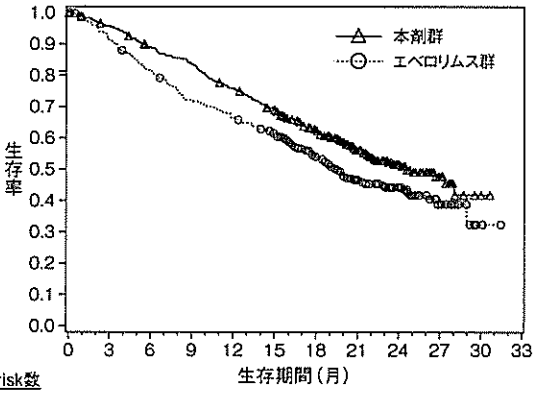
at risk数

本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）

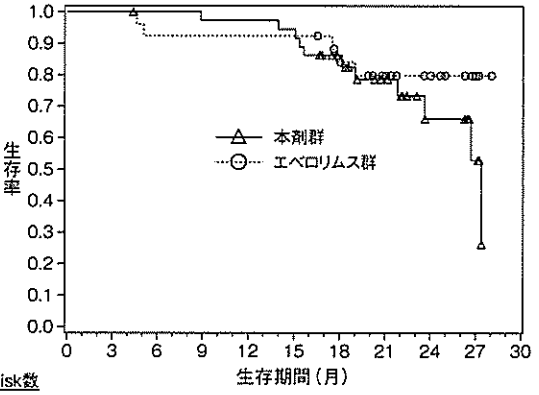
血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者821例（日本人患者63例を含む。本剤群410例、エベロリムス群411例）を対象に、エベロリムスを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で25.00[21.75～NE*[8]]ヵ月、エベロリムス群で19.55[17.64～23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73[98.52%信頼区間：0.57～0.93]、p=0.0018[層別log-rank検定]、2015年6月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象406例中319例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労134例（33.0%）、悪心57例（14.0%）、そう痒症57例（14.0%）、下痢50例（12.3%）、食欲減退48例（11.8%）、発疹41例（10.1%）であった[17]。



at risk数

本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

また、日本人部分集団63例（本剤群37例、エベロリムス群26例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で27.37[23.62～NE*[8]]ヵ月、エベロリムス群でNE*[8][NE～NE]ヵ月であった（ハザード比1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]、2015年6月18日データカットオフ）。



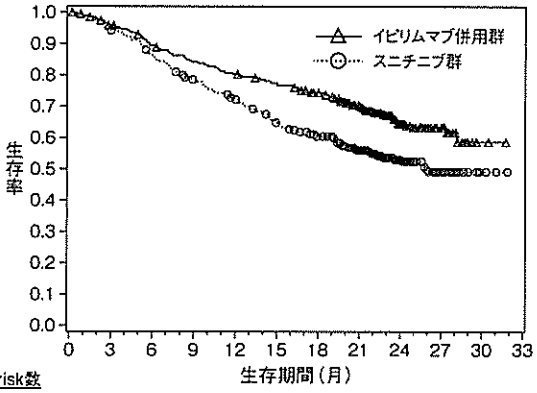
at risk数

本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

*8：NEは推定不能

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1,096例（日本人患者72例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*[9]群550例、スニチニブ群546例）を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC*[10]リスク分類intermediate及びpoorリスク患者（N+I併用群425例、スニチニブ群422例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE*[11][28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95[22.08～NE*[11]]ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63[99.8%信頼区間：0.44～0.89]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2017年8月7日データカットオフ）。また、安全性評価対象547例中509例（93.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労202例（36.9%）、そう痒症154例（28.2%）、下痢145例（26.5%）、発疹118例（21.6%）、悪心109例（19.9%）、リパーゼ増加90例（16.5%）、甲状腺機能低下症85例（15.5%）であった[18]。



at risk数

イピリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

*9：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注3)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*10：International Metastatic RCC Database Consortium

*11：NEは推定不能

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験）

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象17例中17例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱7例（41.2%）、そう痒症5例（29.4%）、発疹4例（23.5%）、甲状腺機能低下症3例（17.6%）、疲労2例（11.8%）、倦怠感2例（11.8%）、筋肉痛2例（11.8%）であった[19]。

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

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

17.1.13 海外第Ⅱ相試験（CA209205試験）

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（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホートB、ECOG Performance Status 0及び1）80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は66.3%（95%信頼区間：54.8～76.4%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象80例

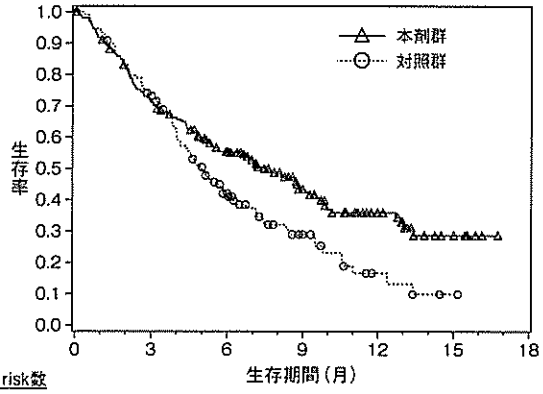
中72例（90.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労20例（25.0%）、注入に伴う反応16例（20.0%）、発疹13例（16.3%）、発熱11例（13.8%）、関節痛11例（13.8%）、悪心10例（12.5%）、そう痒症8例（10.0%）、下痢8例（10.0%）であった[20]。

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17. 1. 14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）

プラチナ製剤を含む化学療法*12終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*13患者361例（日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注注1)したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で7.49[5.49～9.10]ヵ月、対照群で5.06[4.04～6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70[97.73%信頼区間：0.51～0.96]、p=0.0101[層別log-rank検定]、2015年12月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象236例中139例（58.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労33例（14.0%）、悪心20例（8.5%）、発疹18例（7.6%）、そう痒症17例（7.2%）、食欲減退17例（7.2%）、下痢16例（6.8%）、貧血12例（5.1%）であった[21]。



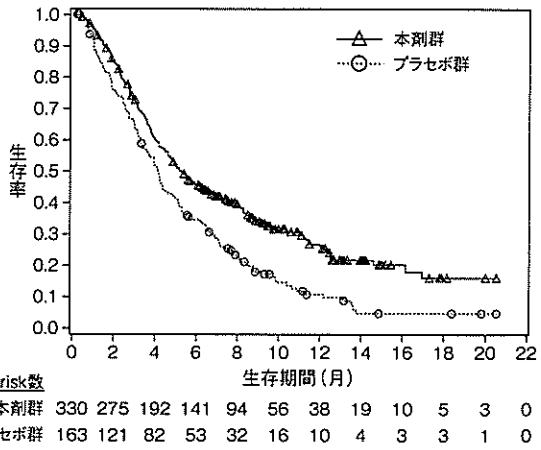
*12：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*13：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈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〉

17. 1. 15 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注注1)したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で5.26[4.60～6.37]ヵ月、プラセボ群で4.14[3.42～4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63[95%信頼区間：0.51～0.78]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2016年8月13日データカットオフ）。また、安全性評価対象330例中141例（42.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症30例（9.1%）、下痢23例（7.0%）、発疹19例（5.8%）、疲労18例（5.5%）であった[22]。



〈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〉

17. 1. 16 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria（2004）に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。また、安全性評価対象34例中23例（67.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢4例（11.8%）、発疹4例（11.8%）、リパーゼ増加4例（11.8%）であった[23]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	10（29.4）
安　定（SD）	13（38.2）
進　行（PD）	9（26.5）
評価不能	2（5.9）

〈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〉

17. 1. 17 海外第Ⅱ相試験（CA209142試験）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②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歴のある高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）*14を有する再発又は転移性の結腸・直腸癌患者74例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注注1)した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定によるCR又はPR）の結果は、31.1%（95%信頼区間：20.8～42.9%、2016年8月10日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象74例中51例（68.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労17例（23.0%）、下痢16例（21.6%）、そう痒症10例（13.5%）、リパーゼ増加9例（12.2%）、発疹8例（10.8%）であった[24]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	23（31.1）
安　定（SD）	29（39.2）
進　行（PD）	18（24.3）
評価不能	4（5.4）

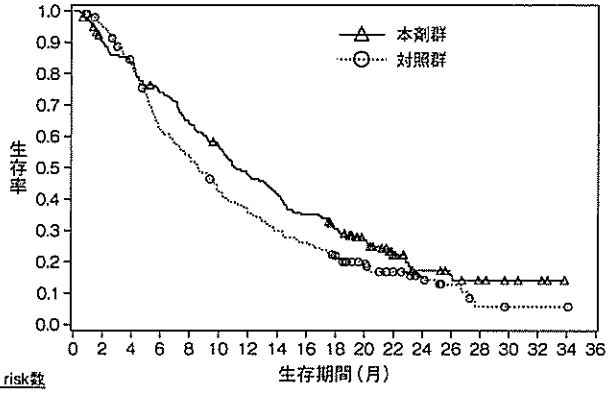
*14：本試験において、dMMR及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法が用いられ、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズのPCR法「MSI検査キット（FALCO）」がMSI-Highの判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

〈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〉

17. 1. 18 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の食道癌患者*15388例（日本人患者274例を含む。本剤群193例、対照群195例）を対象に、タキサン系薬剤（ドセタキセル又はパクリタキセル）を対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で11.17

[9.99～13.73]ヵ月、対照群で8.54[7.20～9.89]ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79[95％信頼区間：0.63～0.99]、p=0.0381[層別log-rank検定]、2018年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象192例中129例（67.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹23例（12.0％）、下痢20例（10.4％）、甲状腺機能低下症17例（8.9％）、そう痒症17例（8.9％）、食欲減退15例（7.8％）、発熱15例（7.8％）、疲労14例（7.3％）であった[25]。



at risk数

本剤群	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
対照群	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

＊15：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

注1）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。」である。

注2）本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。」である。

注3）本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[26]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivolumab（Genetical Recombination）
分子量：約145,000
本　質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

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

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、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〉
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。

22. 包装

12mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（適応疾患別）
2）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4）Yamamoto N. et al.：Invest. New Drugs, 2017；35：207-216（ONO-4538-01試験）
5）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料：2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.4）
6）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7）Robert C. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；372：320-330（CA209066試験）
8）Weber J. S. et al.：Lancet Oncol., 2015；16：375-384（CA209037試験）
9）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12）Weber J. et al.：N. Engl. J. Med., 2017；377：1824-1835（ONO-4538-21/CA209238試験）
13）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料：2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.7）
14）Brahmer J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：123-135（CA209017試験）
15）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料：2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.8）
16）Borghaei H. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1627-1639（CA209057試験）
17）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025試験）
18）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214試験）
19）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料：2016年12月2日承認、CTD 2.7.6.4）
20）Younes A. et al.：Lancet Oncol., 2016；17：1283-1294（CA209205試験）
21）Ferris R. L. et al.：N. Engl. J. Med., 2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141試験）
22）Kang Y-K. et al.：Lancet, 2017；390：2461-2471（ONO-4538-12試験）
23）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料：2018年8月21日承認、CTD 2.7.6.1）
24）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
25）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-24/BMS CA209473）試験成績（社内資料）
26）Wang C. et al.：Cancer Immunol. Res., 2014；2：846-856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿6－5－1
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26.2 プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）

ビニメチニブ（以下、本剤）は、国内では 2019 年 1 月に「メクトビ®錠 15mg」の販売名でエンコラフェニブとの併用療法として「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造販売承認された。

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）は、「*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」の効能又は効果を追加取得することを目的としている。添付文書（案）は、既存の添付文書［2019 年 7 月改訂（第 3 版）］を基に「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生安発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）に従って作成した添付文書に本申請に関する内容を追加することにより作成した。以下に、本申請により添付文書の改訂がある項及びその設定根拠を示す。

1.8.1 効能又は効果（案）並びにその設定根拠

4. 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

○*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

下線部：追記／変更

＜設定根拠＞

エンコラフェニブ及びセツキシマブとの併用療法における本剤の「*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」の効能又は効果（案）は、主に国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302、以下 ARRAY-818-302 試験）の成績に基づき設定した。

ARRAY-818-302 試験では、1 次治療又は 2 次治療後に進行した BRAF V600E 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の患者を対象に、FOLFIRI*及びセツキシマブの併用療法又はイリノテカン及びセツキシマブの併用療法（対照群）に対する、エンコラフェニブ、本剤及びセツキシマブの併用療法（3 剤群）の有効性及び安全性を比較した。ARRAY-818-302 試験の主要評価項目である全生存期間（OS）及び盲検下独立中央判定（BICR）に基づく奏効率（ORR）について、OS の中央値は、3 剤群で 9.03 カ月（95%CI：8.02、11.43）、対照群で 5.42 カ月（95%CI：4.76、6.57）であり、対照群に対して 3 剤群は OS を有意に延長した（ハザード比：0.52［95%CI：0.39、0.70］、層別 log-rank 検定：p< 0.0001、2019 年 2 月 11 日データカットオフ）。また、ORR は 3 剤群で 26.1%（29/111 名、95%CI：18.2、35.3）、対照群で 1.9%（2/107 名、95%CI：0.2、6.6）であり、対照群に対し

て 3 剤群の ORR は有意に高値であった（オッズ比：19.10［95%CI：4.41、82.80］、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定：p＜0.0001、2019 年 2 月 11 日データカットオフ）。

以上より、BRAF V600E 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした ARRAY-818-302 試験において、OS と ORR の主要評価項目を達成したことから、本剤の効能又は効果（案）として「*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」を設定した。

*FOLFIRI：5-フルオロウラシル、フォリン酸及びイリノテカンの併用療法

なお、本審査の過程で「効能又は効果（案）」は以下のとおりとなった。

4. 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

1.8.2 効能又は効果に関連する注意（案）並びにその設定根拠

5. 効能又は効果に関連する注意

〈共通〉

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

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。

5.3 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。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.4 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。

5.5 本剤の直腸癌における術前補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

下線部：追記／変更

＜設定根拠＞

5.1（十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。）

本剤の作用機序及び臨床試験成績から、本剤により期待される効果を得るためには、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における BRAF 遺伝子変異陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え、「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、BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。」を効能又は効果に関連する注意（案）として設定した。本剤を投与する患者を選択するために、結腸・直腸癌の腫瘍組織において BRAF 変異を検出する体外診断薬（コンパニオン診断薬）として、株式会社キアゲンが承認申請する therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit 及び株式会社医学生物学研究所が承認申請する MEBGEN RASKET-B キットを利用する計画であるが、今後も新しい診断薬、検査方法等が承認される可能性があることを考慮し、診断方法の特定はせずに設定した。

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。）

「17. 臨床成績」における記載事項を含め、本剤による治療のベネフィット／リスクを十分理解した上で適応患者を選択する必要があることから、効能又は効果に関連する注意（案）として「「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」を設定した。

5.3（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。）

BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌における術後補助療法としてのエンコラフェニブ、本剤及びセツキシマブの併用療法の有効性及び安全性成績は得られていないため、「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。」を効能又は効果に関連する注意（案）として設定した。

5.4（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。）

BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における一次治療としてのエンコラフェニブ、本剤及びセツキシマブの併用療法の有効性及び安全性成績は得られていないため、「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。」を効能又は効果に関連する注意（案）として設定した。

5.5（本剤の直腸癌における術前補助療法の有効性及び安全性は確立していない。）

BRAF 遺伝子変異を有する直腸癌における術前補助療法としてのエンコラフェニブ、本剤及びセツキシマブの併用療法の有効性及び安全性成績は得られていないため、「本剤の直腸癌における術前補助療法の有効性及び安全性は確立していない。」を効能又は効果に関連する注意（案）として設定した。

なお、本審査の過程で「効能又は効果に関連する使用上の注意（案）」は以下のとおりとなった。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF*遺伝子変異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

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。

5.3 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。

〈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〉

5.4 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。

1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

エンコラフェニブ及びセツキシマブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

下線部：追記／変更

＜設定根拠＞

ARRAY-818-302 試験におけるエンコラフェニブ及び本剤の用法用量は、局所進行又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を対象としたエンコラフェニブ単剤療法の第Ⅰ相試験（CLGX818X2101、以下 CLGX818X2101 試験）、進行固形癌、進行若しくは転移性胆道癌又は治癒切除不能な進行又は再発の結腸・直腸癌を対象とした本剤単剤療法第Ⅰ相試験（ARRAY-162-111、以下 ARRAY-162-111 試験）及び BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行又は再発の結腸・直腸癌を対象としたエンコラフェニブ及びセツキシマブ±アルペリシブ併用療法の第Ⅰb／Ⅱ相試験（CLGX818X2103、以下 CLGX818X2103 試験）に基づいて設定した。

CLGX818X2101 試験において、用量制限毒性（DLT）数及び減量を必要とする患者数に基づいてエンコラフェニブは単剤で用いた場合、300 mg QD が推奨用法用量であり、450 mg QD は最大耐用量を上回る可能性が示唆された。

CLGX818X2103 試験の第Ⅰb 相パートにおいて、セツキシマブの標準的な用法用量（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2 を毎週投与）にエンコラフェニブ 100 mg QD、200 mg QD、400 mg QD 及び 450 mg QD を併用することの忍容性及び安全性を検討した結果、いずれの併用用量においても最大耐用量には達しなかった。DLT の発現率、その他の安全性データ、薬物動態データを考慮し、エンコラフェニブ及びセツキシマブの併用療法におけるエンコラフェニブの推奨用法用量は、400 mg QD と結論付けられた。

CLGX818X2101 試験において単剤投与時のエンコラフェニブの推奨用法用量が 300 mg QD であったこと、CLGX818X2103 試験においてセツキシマブ併用時のエンコラフェニブの推奨用法用量は 400 mg QD と結論付けられたものの評価例数が少なかったことから、セツキシマブ併用時の安全性に配慮した結果、ARRAY-818-302 試験で用いるエンコラフェニブの用法用量として 400 mg QD ではなく 300 mg QD がより適切であると判断し設定した。

また、ARRAY-162-111 試験において本剤単剤の忍容性及び安全性評価の結果、45 mg BID がその後の臨床試験での評価用法用量として支持された。よって、ARRAY-818-302 試験で用いる本剤の用法用量は 45 mg BID とした。

一方、前述のエンコラフェニブ、本剤及びセツキシマブの 3 剤併用療法の用法用量を用いるにあたり、エンコラフェニブ及びセツキシマブの併用療法に本剤を併用することによる被験者の忍容性に関する情報が十分に得られていなかったため、ARRAY-818-302 試験では無作為化第Ⅲ相パートの前に安全性導入パート（SLI）を設定し、エンコラフェニブ（300 mg QD）、本剤（45 mg BID）及びセツキシマブ（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2 を毎週投与）の併用療法の忍容性を評価することとした。SLI の結果、3 剤併用療法の忍容性及び安全性が確認されたことから、無作為化第Ⅲ相パートでは、SLI と同じ用法用量を用いることとした。

ARRAY-818-302 試験の有効性は、1.8.1 に示したとおり、エンコラフェニブ、本剤及びセツキシマブの併用療法（3 剤群）は、対照群である FOLFIRI 及びセツキシマブの併用療法又はイリノテカン及びセツキシマブの併用療法に対して、主要評価項目である OS 及び ORR を統計学的に有意に改善することが確認された。

ARRAY-818-302 試験の安全性の結果について、無作為化第Ⅲ相パートの全体集団では、対照群と比較して 3 剤群で重篤な有害事象、いずれかの治験薬が減量に至った有害事象及びいずれかの治験薬が休薬に至った有害事象の発現率が高かった。3 剤群では、重篤な有害事

象のうち重篤な副作用と判断された事象について、死亡に至った 1 名を除きすべての被験者で回復に至っていた。また、3 剤群ではいずれかの治験薬が休薬に至った有害事象の発現率が高かったが、相対用量強度は概ね 80%を維持されており、管理可能であった。また、3 剤併用療法で認められた有害事象は、これまで BRAF 阻害剤、MEK 阻害剤及び抗 EGFR 抗体において報告されている有害事象とおおよそ一致しており、3 剤群及び対照群において高頻度で発現した有害事象も類似していた。さらに、対照群と比較して 3 剤群で 10%以上発現率が高かった有害事象は下痢、貧血、皮膚乾燥及び霧視であったが、大部分が Grade 1 若しくは 2 又は非重篤であり管理可能であった。

以上、これまでに得られている有効性及び安全性データを踏まえ、BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の用法及び用量（案）として、「エンコラフェニブ及びセツキシマブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

なお、本審査の過程で「用法及び用量（案）」は以下のとおりとなった。

6. 用法及び用量
〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉
エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈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〉
エンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはビニメチニブとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.8.4 用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠

7. 用法及び用量に関連する注意
〈共通〉
7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
〈根治切除不能な悪性黒色腫〉
7.2 エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※1	投与量

通常投与量	45mg 1 日 2 回
1 段階減量	30mg 1 日 2 回
2 段階減量	15mg 1 日 2 回
3 段階減量	投与中止

※1：減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※2	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及びGrade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3（筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合）及びGrade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
駆出率減少	左室駆出率が投与前より10%以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。

	Grade 3-4	投与中止。
心電図 QT 延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※2：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.3 エンコラフェニブを中止した場合には、本剤を中止すること。

7.4 エンコラフェニブ及びセツキシマブの両剤を休薬した場合には、本剤を休薬すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※3	投与量
通常投与量	45mg 1 日 2 回
1 段階減量	30mg 1 日 2 回
2 段階減量	15mg 1 日 2 回
3 段階減量	投与中止

※3：減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※4	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。

	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及びGrade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3（筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合）及びGrade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。
駆出率減少	左室駆出率が投与前より10%以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3-4	投与中止。
心電図 QT 延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを	投与中止。

	超える場合	
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬を考慮。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。
※4：Grade はNCI-CTCAE ver4.03 に準じる。		

下線部：追記／変更

＜設定根拠＞

7.1（本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。）

ARRAY-818-302 試験では，有害事象が認められた際の本剤の休薬、再開、段階的な用量調節及び中止の判定基準を設定しており、この用量調節及び中止の判定基準に準じて有害事象を管理することが可能であった。したがって、ARRAY-818-302 試験で使用した用量調節及び中止の判定基準をもとに，推奨される本剤の休薬，減量，中止の基準を設定した。

7.3（エンコラフェニブを中止した場合には、本剤を中止すること。）

BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌患者においてエンコラフェニブを中止した後に本剤の単独投与又は本剤及びセツキシマブの併用療法を継続した場合の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

7.4（エンコラフェニブ及びセツキシマブの両剤を休薬した場合には、本剤を休薬すること。）

BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌患者においてエンコラフェニブ及びセツキシマブの両剤を休薬した後に本剤の単独投与を継続した場合の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

なお、本審査の過程で「用法及び用量に関連する注意（案）」は以下のとおりとなった。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

7.2 エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※1	投与量
通常投与量	45mg 1 日 2 回
1 段階減量	30mg 1 日 2 回
2 段階減量	15mg 1 日 2 回
3 段階減量	投与中止

※1：減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※2	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及びGrade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3（筋症状又はクレア	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しな

	チニン上昇を伴う場合）及びGrade 4	い場合、投与中止。
駆出率減少	左室駆出率が投与前より10%以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3-4	投与中止。
心電図 QT 延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※2：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

〈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〉

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

7.4 エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※3	投与量
通常投与量	45mg 1 日 2 回
1 段階減量	30mg 1 日 2 回
2 段階減量	15mg 1 日 2 回
3 段階減量	投与中止

※3：減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※4	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及びGrade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3（筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合）及び Grade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。
駆出率減少	左室駆出率が投与前より10%以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3-4	投与中止。
心電図 QT 延長	500msを超える	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段

	QTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬を考慮。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※4：Grade はNCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

1.8.5 副作用

11 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

網膜障害（15.0%）、ぶどう膜炎（虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む）（2.2%）等の眼障害があらわれることがある。［8.1 参照］

11.1.2 心機能障害

左室機能不全（0.7%）、駆出率減少（4.3%）等の心機能障害があらわれることがある。［8.3、9.1.1 参照］

11.1.3 肝機能障害

AST（5.3%）、ALT（7.0%）、γ-GTP（6.3%）、ビリルビン（0.7%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.4 横紋筋融解症（0.2%）

［8.4 参照］

11.1.5 高血圧（3.1%）、高血圧クリーゼ（0.2%）

［8.5 参照］

11.1.6 出血

消化管出血（3.9%）等の出血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
血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少、好中球減少
心臓障害		動悸、期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症
耳及び迷路障害		耳鳴、回転性めまい
眼障害	霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症、視力障害、結膜炎
胃腸障害	下痢（41.1%）、悪心（33.3%）、嘔吐（21.3%）、腹痛、便秘、口内炎	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、膵炎、アミラーゼ増加
全身障害	疲労（26.3%）、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫（末梢性浮腫等）、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症、倦怠感
免疫系障害		過敏症
感染症及び寄生虫症		毛包炎、爪真菌症、咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎
代謝及び栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、リパーゼ増加、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋痙縮、筋肉痛、血中CK増加	関節炎、背部痛、筋力低下、成長痛、筋骨格痛、四肢痛、頚部痛、四肢不快感
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯感覚、失神、傾眠、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿、急性腎障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎（28.7%）、発疹（湿疹、丘疹等）（26.6%）、脱毛症、皮膚乾燥、過角化、そう痒症	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘤、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、脂肪織炎、紅斑、掌蹠角皮症、皮膚剥脱
血管障害		低血圧、ほてり
その他		体重減少、体重増加、アクロコルドン、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌

下線部：追記／変更、下線点線部：移動

＜設定根拠＞

11.1　重大な副作用

臨床試験において上記の重大な副作用が認められており、十分注意が必要であることから設定した。

11.2　その他の副作用

臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.6　　添付文書（案）

次項以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

20XX年XX月改訂（第X版、効能変更、用法変更）

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号 874291

承認番号	23100AMX00006
販売開始	2019年2月

劇薬、処方箋医薬品[注)]

－抗悪性腫瘍剤－
MEK阻害剤
ビニメチニブ錠

メクトビ®錠15mg
MEKTOVI® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

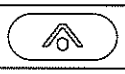
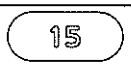
1. 警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分	1錠中 ビニメチニブ15mg
添加剤	乳糖水和物、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、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
長径（mm）	約12.3		
短径（mm）	約5.3		
厚さ（mm）	約4.2		
質量（mg）	約247.7		
色調	黄色～暗黄色		
識別コード	15		

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF*遺伝子変異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
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。
5.3 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。
〈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〉
5.4 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
〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉
エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により

適宜減量する。

〈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〉

エンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

7.2 エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※1	投与量
通常投与量	45mg1日2回
1段階減量	30mg1日2回
2段階減量	15mg1日2回
3段階減量	投与中止

※1：減量を要した副作用がGrade 1以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※2	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST増加、ALT増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及びGrade 4	投与中止。
血清CK上昇	Grade 3（筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合）及びGrade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
駆出率減少	左室駆出率が投与前より10%以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3-4	投与中止。
心電図QT延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬を考慮。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※2：GradeはNCI-CTCAE ver4.03に準じる。

〈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〉

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

7.4 エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※3	投与量
通常投与量	45mg1日2回
1段階減量	30mg1日2回
2段階減量	15mg1日2回
3段階減量	投与中止

※3：減量を要した副作用がGrade 1以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※4	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は 1 段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST増加、ALT増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量で投与。7 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清CK上昇	Grade 3（筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合）及び Grade 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量で投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。
駆出率減少	左室駆出率が投与前より 10%以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3-4	投与中止。
心電図QT延長	500ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60ms 以下の場合	QTc 値が 500ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60ms を超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※4：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。［11.1.1 参照］

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を確認すること。［11.1.3 参照］

8.3 心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を確認すること。［9.1.1、11.1.2 参照］

8.4 横紋筋融解症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に CK、クレアチニン等の検査を行い、筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。［11.1.4 参照］

8.5 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。［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 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。［8.3、11.1.2 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。［16.6.1 参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間、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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の 10 倍に相当する用量から胎児体重の低値及び骨化遅延、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の 1.4 倍に相当する用量から流産、着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の低値、1.9 倍に相当する用量で催奇形性（心室中隔欠損及び血管異常）が認められた。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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 眼障害

網膜障害（15.0%）、ぶどう膜炎（虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む）（2.2%）等の眼障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 心機能障害

左室機能不全（0.7%）、駆出率減少（4.3%）等の心機能障害があらわれることがある。[8.3、9.1.1参照]

11.1.3 肝機能障害

AST（5.3%）、ALT（7.0%）、γ-GTP（6.3%）、ビリルビン（0.7%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.4 横紋筋融解症（0.2%）

[8.4参照]

11.1.5 高血圧（3.1%）、高血圧クリーゼ（0.2%）

[8.5参照]

11.1.6 出血

消化管出血（3.9%）等の出血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
血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少、好中球減少
心臓障害		動悸、期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症
耳及び迷路障害		耳鳴、回転性めまい
眼障害	霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症、視力障害、結膜炎
胃腸障害	下痢（41.1%）、悪心（33.3%）、嘔吐（21.3%）、腹痛、便秘、口内炎	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、膵炎、アミラーゼ増加
全身障害	疲労（26.3%）、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫（末梢性浮腫等）、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症、倦怠感
免疫系障害		過敏症
感染症及び寄生虫症		毛包炎、爪真菌症、咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎
代謝及び栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、リパーゼ増加、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋痙縮、筋肉痛、血中CK増加	関節炎、背部痛、筋力低下、成長痛、筋骨格痛、四肢痛、頚部痛、四肢不快感
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯感覚、失神、傾眠、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿、急性腎障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎（28.7%）、発疹（湿疹、丘疹等）（26.6%）、脱毛症、皮膚乾燥、過角化、そう痒症	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘤、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、脂肪織炎、紅斑、掌蹠角皮症、皮膚剥脱
血管障害		低血圧、ほてり
その他		体重減少、体重増加、アクロコルドン、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにおいて、臨床曝露量の4.4倍に相当する用量から血中リンの高値を伴う諸臓器（腺胃、下垂体等）の鉱質沈着が認められた。

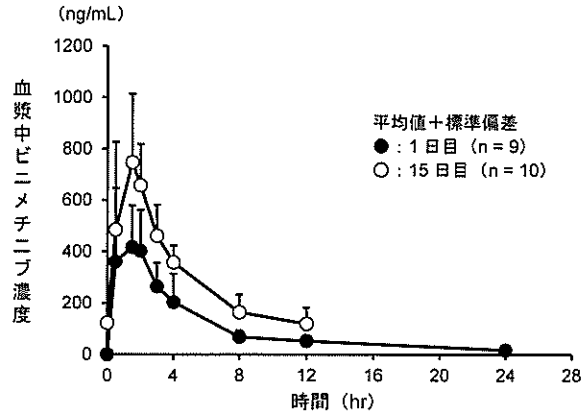
15.2.2 *In vitro*光毒性試験において陽性結果が得られた。また、マウスを用いた動物試験において光感作性が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

日本人の固形がん患者にビニメチニブ45mgを1日1回又は1日2回反復投与した[※1]ときのビニメチニブ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。ビニメチニブの血漿中濃度は14日以内に定常状態に達し、累積係数は1.80倍であった[1]。



試験日（日）	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
1 (n=9)	559 ±145	1.5 (0.5, 4)	2030 ±475	2650 ±698	8.24 ±3.78
15 (n=9)	805 ±274	1.5 (0.5, 2)	3670 ±1100	3380 ±370※2	4.11 ±1.13

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（最小値、最大値）
※1：1日目は1回投与し、2日目以降15日目まで1日2回投与した。
※2：n＝5

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（12例）にビニメチニブ45mgを空腹又は食後（高脂肪食）に単回投与[注]したとき、空腹時と比較して、食後投与時のビニメチニブのCmax及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ0.828及び0.993倍であった[2]（外国人データ）。

16.3 分布

ビニメチニブのヒト血漿中蛋白結合率は97.2%、ヒト血液/血漿中濃度比は0.718であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 *In vitro*

ビニメチニブの主な代謝経路はUGT1A1によるグルクロン酸抱合であり、CYP1A2及びCYP2C19による*N*-脱メチル化も一部関与する[4,5]。

16.4.2 *In vivo*

健康成人（6例）に^{14}C-ビニメチニブ45mgを単回投与[注]したとき、投与後24時間までの血漿中において、主に未変化体、M10.2（グルクロン酸抱合体）及びM3（*N*-脱メチル化体）が検出された（血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ60.2、5.5及び7.3%）[6]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人（6例）に^{14}C-ビニメチニブ45mgを単回投与[注]したとき、投与後360時間までに投与放射能量の62.3%が糞中に、31.4%が尿中に排泄された。尿中には投与後360時間までに投与放射能量の6.5%が未変化体として排泄された[6]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害患者※3（軽度：6例、中等度：6例、重度：5例）又は肝機能正常者（10例）にビニメチニブ45mg（重度肝機能障害患者は15mg）を単回投与[注]したとき、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の血漿中非結合形ビニメチニブの投与量で補正したAUC_{0-120h}は、肝機能正常者のそれぞれ1.22、3.80及び3.48倍であった。また、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の血漿中非結合形ビニメチニブの投与量で補正したCmaxは、肝機能正常者のそれぞれ1.28、2.63及び2.68倍であった[7]（外国人データ）。［9.3.1参照］

※3：NCI-ODWG（National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group）基準による分類（2011年8月時点）

16.6.2 腎機能障害患者

ビニメチニブの消失に腎排泄の寄与は小さい。重度腎機能障害患者（eGFR≦29mL/min/1.73m^2、6例）又は腎機能正常者（6例）にビニメチニブ45mgを単回投与[注]したとき、重度腎機能障害患者の血漿中非結合形ビニメチニブのCmax及び$AUC_{0-\infty}$は、腎機能正常者のそれぞれ1.43及び1.53倍であった[8]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

(1) ラベプラゾールとの併用

健康成人（15例）にビニメチニブ45mgをラベプラゾール20mgと併用投与[注]したとき、ビニメチニブ単独投与時と比較して、ビニメチニブのCmax及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ82.6及び104.2%であり、ラベプラゾール併用による胃内pH上昇はビニメチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった[9]（外国人データ）。

(2) ミダゾラムとの併用

健康成人（11例）にビニメチニブ30mgを1日2回2週間反復投与[注]した後にミダゾラム4mgを併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時と比較して、ビニメチニブ2週間投与後のミダゾラムのCmax及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ0.925及び1.10倍であり、ビニメチニブの明確なCYP3A4誘導作用は認められなかった[10]（外国人データ）。

(3) *In vitro*

ビニメチニブはCYP2B6を可逆的に阻害し、Ki値は1.73μmol/Lであった[11]。ビニメチニブはP-gp及びBCRPの基質である[12, 13]。

(4) *In vivo*

ビニメチニブは主にUGT1A1により代謝される。ビニメチニブの薬物動態は、UGT1A1阻害作用を有するエンコラフェニブとの併用による大きな影響を受けなかった。なお、UGT1A1を介した臨床薬物相互作用試験は実施していない。

注）本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。

〈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〉

エンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。

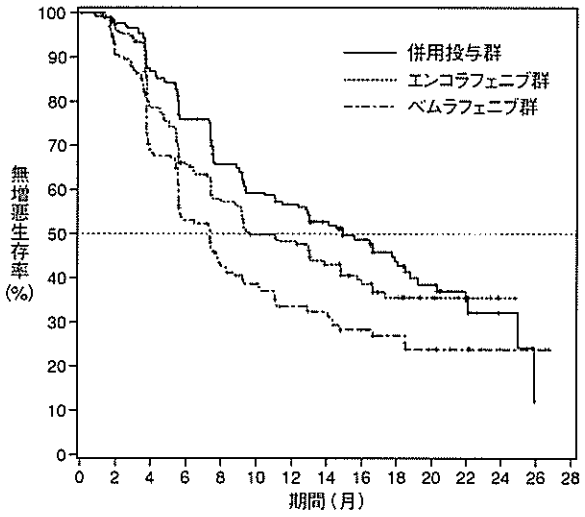
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301試験）

BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者577例（日本人患者11例を含む。本剤とエンコラフェニブ併用投与群192例、ベムラフェニブ群191例、エンコラフェニブ単独投与群194例）を対象に、ベムラフェニブを対照として本剤（1回45mgを1日2回）とエンコラフェニブ（450mgを1日1回）を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）の主要解析結果は、本剤とエンコラフェニブの併用投与群で14.9［11.0～18.5］ヵ月、ベムラフェニブ群で7.3［5.6～8.2］ヵ月であり、本剤とエンコラフェニブの併用投与はベムラフェニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.54［95%信頼区間：0.41～0.71］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2016年5月19日データカットオフ）[14]。また、安全性評価対象となった192例中169例（88.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心59例（30.7%）、下痢52例（27.1%）、疲労48例（25.0%）、血中CK増加41例（21.4%）であった。



at risk数

併用投与群	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
エンコラフェニブ群	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
ベムラフェニブ群	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3	0

〈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〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302試験）

一次治療又は二次治療後に増悪したBRAF V600E変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者665例（日本人患者20例を含む）を対象に、FOLFIRI※1及びセツキシマブ※2の併用投与又はイリノテカン※3及びセツキシマブ※2の併用投与（対照群）を対照として①エンコラフェニブ※4、本剤※5及びセツキシマブ※2の併用投与（3剤群）又は②エンコラフェニブ※4及びセツキシマブ※2の併用投与（2剤群）[注]の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間及び奏効率の結果※6を以下に示す。対照群に対して3剤群及び2剤群は、全生存期間を統計学的に有意に延長し、奏効率は統計学的に有意に高値であった（2019年2月11日データカットオフ）[15]。また、3剤群及び2剤群においてそれぞれ安全性評価対象となった222例中208例（93.7%）及び216例中191例（88.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、3剤群で下痢118例（53.2%）、ざ瘡様皮膚炎107例（48.2%）、悪心79例（35.6%）、疲労61例（27.5%）、嘔吐57例（25.7%）、2剤群でざ瘡様皮膚炎60例（27.8%）、疲労49例（22.7%）、悪心44例（20.4%）であった。

※1：2週間を1サイクルとして、第1日目に①イリノテカン180 mg/m²を90分かけて静脈内投与、②ホリナート400mg/m²を120分かけて静脈内投与、③フルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与した後、フルオロウラシル2,400mg/m²を46～48時間かけて静脈内投与

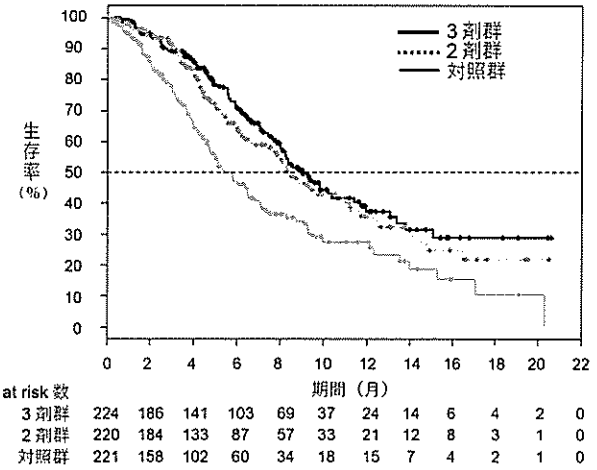
※2：初回のみ400mg/m²を120分かけて、その後250mg/m²を60分かけて毎週静脈内投与

※3：2週間を1サイクルとして、180mg/m²を90分かけて静脈内投与

※4：300mgを1日1回投与

※5：1回45mgを1日2回投与

※6：本試験では、主要目的として、対照群に対する3剤群の奏効率及び全生存期間の優越性が検証された後、階層的な検定手順に従い、副次目的である対照群に対する2剤群の全生存期間及び奏効率の解析が実施された。



		3剤群	2剤群	対照群
全生存期間	症例数	224例	220例	221例
	中央値（月） [95%信頼区間]	9.0 [8.0, 11.4]	8.4 [7.5, 11.0]	5.4 [4.8, 6.6]
	ハザード比※7 [95%信頼区間] p値※8	0.52 [0.39, 0.70] <0.0001	0.60 [0.45, 0.79] 0.0002	-
奏効率※9	症例数※10	111例	113例	107例
	奏効率（%） [95%信頼区間]	26.1 [18.2, 35.3]	20.4 [13.4, 29.0]	1.9 [0.2, 6.6]
	p値※11	<0.0001	<0.0001	-

※7：層別Cox比例ハザードモデル（対照群との比較）

※8：層別log-rank検定（対照群との比較）

※9：RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR

※10：本試験に最初に登録された331例が解析対象とされた

※11：Cochran-Mantel-Haenszel検定（対照群との比較）

なお、部分集団解析による2剤群に対する3剤群のハザード比［95%信頼区間］※12は、ECOG PS1の集団（3剤群109例、2剤群107例）で0.71［0.51, 0.99］、転移臓器数≧3の集団（3剤群111例、2剤群103例）で0.63［0.45, 0.90］、CRP値＞1mg/dLの集団（3剤群95例、2剤群79群）で0.65［0.46, 0.92］、原発巣が未切除又は不完全切除の集団（3剤群91例、2剤群97例）で0.55［0.38, 0.79］であり、3剤群でOSが良好な傾向が認められた。一方、ECOG PS 0の集団（3剤群115例、2剤群113例；0.99［0.66, 1.47］）、転移臓器数≦2の集団（3剤群113例、2剤群117例；1.04［0.72, 1.50］）、CRP値≦1mg/dLの集団（3剤群122例、2剤群139群）；1.02［0.71, 1.46］）、原発巣が完全切除の集団（3剤群133例、2剤群123例）：1.00［0.71, 1.41］）では、2剤群と3剤群のOSは同程度であった（2019年8月15日データカットオフ）。

※12：全体集団において単変量Cox回帰モデル等により同定された、OSに影響を及ぼすと考えられる5つの患者背景因子（CRP値＞1mg/dL、肝転移あり、CEA値＞5μg/L、CA19-9値＞35U/mL及び転移臓器数≧3）で調整した結果

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビニメチニブは、ヒトMEK1及びMEK2の活性化及びキナーゼ活性を阻害した[16]。また、ビニメチニブは、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800等）において、MAPK経路のシグナル伝達分子（ERK）のリン酸化を阻害した[17]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

ビニメチニブは、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800等）、BRAF V600D変異を有するヒト悪性黒色腫由来WM-115細胞株、BRAF V600K変異を有するヒト悪性黒色腫由来IGR-1細胞株及びBRAF V600E変異を有するヒト結腸・直腸癌由来細胞株（COLO 205、HT-29等）の増殖を抑制した[18,19]。また、ビニメチニブとBRAF阻害剤であるエンコラフェニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800等）、BRAF V600K変異を有するヒト悪性黒色腫由来IGR-1細胞株、BRAF V600E変異を有するヒト結腸・直腸癌由来細胞株（COLO 205、HT-29等）に対する増殖抑制作用が増強した[20,21]。

18.2.2 *In vivo*

ビニメチニブは、A375細胞株及びCOLO 205細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[22,23]。また、ビニメチニブとエンコラフェニブとの併用により、各薬剤単独と比較してBRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫患者由来HMEX1906腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した[24]。さらに、ビニメチニブ、エンコラフェニブ及びセツ

キシマブの併用により、エンコラフェニブ又はセツキシマブ単独と比較して、HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した[25]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ビニメチニブ（Binimetinib）

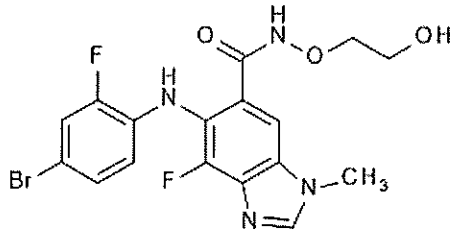
化学名：5-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

分子式：$C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$

分子量：441.23

性　状：本品は白色～灰白色の粉末であり、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

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。

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。

22. 包　　装

30 錠［10 錠（PTP）×3］

100 錠［10 錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相（CMEK162X1101）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.8、CTD2.7.2.2.2.2）

2) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CMEK162A2103）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.16）

3) 小野薬品工業：*In vitro* 血漿蛋白結合及び血球移行性（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.4.4）

4) 小野薬品工業：*In vitro* 代謝（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.4.5）

5) 小野薬品工業：代謝酵素の推定（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.4.5）

6) 小野薬品工業：海外マスバランス（CMEK162A2102）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.5）

7) 小野薬品工業：肝機能障害患者における海外第Ⅰ相（CMEK162A2104）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.12、CTD2.7.2.2.2.2）

8) 小野薬品工業：腎機能障害患者における海外第Ⅰ相（ARRAY-162-106）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.11）

9) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（ARRAY-162-105）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.15）

10) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CMEK162A2105）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.17、CTD2.7.2.2.2.2）

11) 小野薬品工業：CYP 阻害作用（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.4.5）

12) 小野薬品工業：P-gp 基質検討（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.4.7）

13) 小野薬品工業：BCRP 基質検討（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.4.7）

14) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（CMEK162B2301）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.19、CTD2.7.6.20）

15) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ARRAY-818-302）試験成績（社内資料；20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.6）

16) 小野薬品工業：MEK に対する阻害活性（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）

17) 小野薬品工業：ERK のリン酸化に対する阻害作用（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）

18) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞の増殖に対する抑制作用（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）

19) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞の増殖に対する抑制作用（社内資料；20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.2.2）

20) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞の増殖に対するエンコラフェニブとの併用効果（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）

21) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞の増殖に対するエンコラフェニブとの併用効果（社内資料；20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.2.2）

22) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）

23) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果（社内資料；20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.2.2）

24) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおけるエンコラフェニブとの併用効果（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）

25) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞移植マウスにおけるエンコラフェニブ及びセツキシマブとの併用効果（社内資料；20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社　くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26.2 提携

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 27 年 5 月 18 日付薬食審査発 0518 第 5 号「医薬品の一般的名称について」により、以下のように通知された。

（1） 医薬品一般的名称

日本名：ビニメチニブ

英　名：Binimetinib

（2） 化学名

日本名：5-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-*N*-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド

英　名：5-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

1.9.2 INN

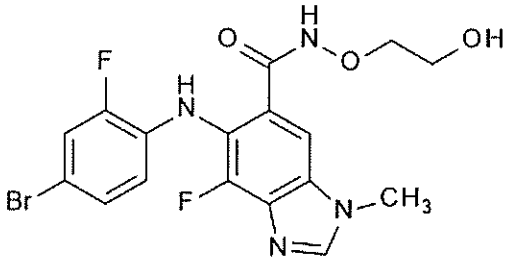
ビニメチニブの INN は、WHO の Drug Information に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として、以下のように掲載されている。

r-INN：binimetinib

（r-INN: List 71, WHO Drug Information, Vol.28, No.1, 2014）

1.9.3 構造式

（1） 化学構造式



（2） 化学式

$C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$

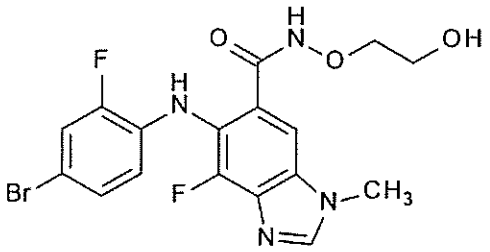
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="5">5-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="5">BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="5">エンコラフェニブとの併用において、通常，成人にはビニメチニブとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="5">劇薬</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効性成分・分量</td><td colspan="5">原体：ビニメチニブ 15 mg
製剤：メクトビ錠 15 mg（1 錠中にビニメチニブを 15 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="5">単回</td></tr>
<tr><td></td><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>概略の LD_{50}（mg/kg）</td></tr>
<tr><td></td><td>マウス</td><td>経口</td><td>♀</td><td>500, 1000, 2000</td><td>2000<</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂, ♀</td><td>30, 100, 300</td><td>300<</td></tr>
<tr><td></td><td>サル</td><td>経口</td><td>♂, ♀</td><td>1, 3, 10</td><td>10<</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">反復</td></tr>
<tr><td></td><td>動物種</td><td>投与経路
期間</td><td>性</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>経口
1 カ月間</td><td>♂, ♀</td><td>10, 30, 100</td><td>10 mg/kg 以上：血中リンの高値並びに腺胃、下垂体及び卵巣の鉱質沈着、皮膚の傷害性変化
30 mg/kg 以上：心臓、大動脈、肺及び腎臓などの鉱質沈着を伴った死亡例
100 mg/kg：大腿骨骨髄の巣状壊死、成長板肥厚、骨減少及び線維骨の増生など

無毒性量：10 mg/kg 未満</td></tr>
</table>

		経口 6カ月間	♂, ♀	1, 3, 10	1 mg/kg 以上：脱毛 3 mg/kg 以上：PTH の低値及び皮膚の傷害性変化 10 mg/kg：血中リンの高値 無毒性量：1 mg/kg 未満
	サル	経口 1カ月間	♂, ♀	1, 3, 10	10 mg/kg：大腸粘膜の変性、出血及び炎症細胞浸潤、水様便、好中球数の高値及び赤血球パラメータの低値、状態悪化による切迫剖検例 無毒性量：3 mg/kg
		経口 9カ月間	♂, ♀	0.2, 2, 5	2 mg/kg 以上：大腸粘膜の炎症性変化及び粘膜上皮の再生性過形成 5 mg/kg：大腸粘膜の変性、水様便、好中球数の高値及び赤血球パラメータの低値、状態悪化による切迫剖検例 無毒性量：0.2 mg/kg
副作用	国際共同第 III 相試験（CMEK162B2301 試験）の安全性評価対象 192 例中、169 例（88.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心 59 例（30.7%）、下痢 52 例（27.1%）、疲労 48 例（25.0%）、血中 CK（CPK）増加 41 例（21.4%）であった。（承認時）				
会社	小野薬品工業株式会社			製剤：輸入・製造	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ビニメチニブ mCRC

（今回追加変更：下線及び取り消し線）

化学名・別名	
構造式	
効能・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
用法・用量	〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉 エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 〈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〉 エンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効性成分・分量	
毒性	
副作用	国際共同第 III 相試験（CMEK162B2301 試験）の本剤とエンコラフェニブの併用投与群において安全性評価対象となった 192 例中、169 例（88.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用~~（20%以上）~~は、悪心 59 例（30.7%）、下痢 52 例（27.1%）、疲労 48 例（25.0%）、血中 CK（CPK）増加 41 例（21.4%）であった。~~（承認時）~~ 国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）のエンコラフェニブ、本剤及びセツキシマブの併用投与（3 剤群）及び本剤及びセツキシマブの併用投与（2 剤群）においてそれぞれ安全性評価対象となった 222 例中 208 例（93.7%）及び 216 例中 191 例（88.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、3 剤群で下痢 118 例（53.2%）、ざ瘡様皮膚炎 107 例（48.2%）、悪心 79 例（35.6%）、疲労 61 例（27.5%）、嘔吐 57 例（25.7%）、2 剤群でざ瘡様皮膚炎 60 例（27.8%）、疲労 49 例（22.7%）、悪心 44 例（20.4%）であった。
会社	

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
3.2 データ又は報告書							
該当なし							

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Effect of ARRY-438162 on the growth of subcutaneous COLO 205 human colorectal carcinoma xenografts in nude mice	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Combining the RAF inhibitor LGX818 and MEK1/2 inhibitor MEK162 in BRAF mutant cell lines in vitro	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Anti-tumor effects of triple combination of LGX818/MEK162/cetuximab in HT-29 CRC model	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Exploratory (non-GLP) study evaluating the anti-tumor effect of the triple combination MEK162/LGX818/cetuximab on growth of CRC563 human CRC (BRAF V600E) patient-derived xenografts in NCr Nu/Nu mice	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	Exploratory (non-GLP) study evaluating the anti-tumor effect of the triple combination MEK162/LGX818/cetuximab on growth of CRC769 human CRC (BRAF V600E) patient-derived xenografts in NCr Nu/Nu mice	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
該当なし							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
該当なし							
4.2.2.2 吸収							
該当なし							
4.2.2.3 分布							
該当なし							

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.2.2.4 代謝							
該当なし							
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
該当なし							
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
該当なし							
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
該当なし							
4.3 参考文献							
4.3-1	Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma.	Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2014;371:1867-76.	—
4.3-2	Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma.	Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2014;371:1877-88.	—

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.3-3	Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib.	Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015;372:30-9.	—
4.3-4	Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.	Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2018;19:1315-1327.	—
4.3-5	Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial.	Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2016;17:984-93.	—
4.3-6	Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial.	Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2017;18:1307-16.	—
4.3-7	Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer.	Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2015;33:4023-31.	—
4.3-8	Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer.	Corcoran RB, André T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al.	—	—	—	Cancer Discov. 2018;8:428-443.	—
4.3-9	EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib.	Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al.	—	—	—	Cancer Discov. 2012;2: 227-35.	—
4.3-10	Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR.	Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al.	—	—	—	Nature. 2012;483:100-3.	—

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
4.3-11	Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity.	Lehár J, Krueger AS, Avery W, Heilbut AM, Johansen LM, Price ER, et al.	—	—	—	Nat Biotechnol. 2009;27:659-66.	—

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Method validation report - Quantitative determination of LGX818 in human plasma (K_2EDTA) by LC-MS/MS	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	Method validation report - Quantitation of LGX818 and NVP-LHY746-NX-2 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	Method validation report - Quantitation of MEK162 and N-Desmethyl MEK162 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	Method validation report - Method Validation for the Quantitative Determination of Cetuximab (Erbitux) in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当なし							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.3.3.2-1	A Phase I study of oral MEK162 in Japanese patients with advanced solid tumors	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	参考
5.3.3.2-2	A Phase 1 Dose-escalation Study of Oral ARRY-438162 in Patients with Advanced Solid Tumors Followed by Expansion Cohorts in Patients with Advanced or Metastatic Biliary Cancer or Metastatic Colorectal Cancer	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.3.2-3	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose Escalation Study of Encorafenib in Combination with Binimetinib in Adult Patients with BRAF V600-Dependent Advanced Solid Tumors	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.2-4	A Phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of oral LGX818 in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF mutant melanoma	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	Pharmacokinetic report of encorafenib, binimetinib, AR00426032 and cetuximab in cancer patients from a Phase III Study (ARRAY-818-302)	Array BioPharma Inc	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc	海外	社内資料	評価
5.3.3.3-2	ARRAY-818-302試験の成績を利用したエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの薬物動態の民族間比較	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Unifying Population PK Model of Encorafenib in Columbus Study Part I and II	Array BioPharma Inc and Institut de Recherche Pierre Fabre	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc and Institut de Recherche Pierre Fabre	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-2	Population pharmacokinetic and exposure-response analysis to support the ARRAY-818-302 study in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer	Array BioPharma Inc and Institut de Recherche Pierre Fabre	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc and Institut de Recherche Pierre Fabre	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.3.3.5-3	Evaluation of encorafenib, binimetinib, AR00426032 and cetuximab pharmacokinetics from the BEACON study with a model based external visual predictive check	Array BioPharma Inc	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc	海外	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab with a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients with BRAF V600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of LGX818 and Cetuximab or LGX818, BYL719, and Cetuximab in Patients with BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety	Array BioPharma Inc.	—	—	—	—	—
5.3.5.3-2	エンコラフェニブ／ビニメチニブmCRC日本人解析帳票	小野薬品工業株式会社	—	—	—	—	—
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Effectiveness	Array BioPharma Inc.	—	—	—	—	—
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	Other-studies-sae-summary	Array BioPharma Inc.	—	—	—	—	—
5.3.5.4-2	Renal consultation on 2 BEACON Patients	Array BioPharma Inc.	—	—	—	—	—
5.3.5.4-3	STUDY ARRAY-818-302 (BEACON CRC)SUPPLEMENTAL ASSESSMENT OF QTcF	Array BioPharma Inc.	—	—	—	—	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.3.6-1	Encorafenib Periodic Benefit-Risk Evaluation Report –27-Dec-2018 to 26-Jun-2019	Array BioPharma Inc.	—	—	—	—	—
5.3.6-2	Binimetinib Periodic Benefit-Risk Evaluation Report –27-Dec-2018 to 26-Jun-2019	Array BioPharma Inc.	—	—	—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	患者データ一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-2	副作用一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-5	臨床検査値変動図	—	—	—	—	—	—
5.4 参考文献							
5.4-1	Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study	Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al.	—	—	—	JAMA Oncol. 2018;4(11):1553-68	—
5.4-2	全国がん罹患モニタリング集計 2015年罹患数・率報告	国立研究開発法人 国立がん研究センター がん対策情報センター	—	—	—	2019年3月	—
5.4-3	Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer	Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al.	—	—	—	Cancer. 2011;117(20):4623-32	—
5.4-4	Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis	De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2010;11(8):753-62	—
5.4-5	Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study	Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2012;30(15):1755-62	—

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-6	High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort	Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al.	—	—	—	PLoS One. 2015;10(6):e0131046	—
5.4-7	大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス. 第3版	日本臨床腫瘍学会	—	—	—	金原出版株式会社:2016年11月	—
5.4-8	BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer	Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, et al.	—	—	—	Br J Cancer. 2011;104(5):856-62	—
5.4-9	Prognostic relevance of KRAS and BRAF mutations in Japanese patients with colorectal cancer	Nakanishi R, Harada J, Tuul M, Zhao Y, Ando K, Saeki H, et al.	—	—	—	Int J Clin Oncol. 2013;18(6):1042-8	—
5.4-10	A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer	Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, Kuboki Y, Bando H, Okamoto W, et al.	—	—	—	BMC Cancer. 2015;15:258	—
5.4-11	The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis	Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G	—	—	—	PLoS One. 2012;7(10):e47054	—
5.4-12	Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial	Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al.	—	—	—	Lancet. 2011;377(9783):2103-14	—
5.4-13	FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study	Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2015;16(13):1306-15	—
5.4-14	BRAF mutation in metastatic colorectal cancer	Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ	—	—	—	N Engl J Med. 2009;361(1):98-9	—
5.4-15	KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial	Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2009;27(35):5931-7	—

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-16	Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status	Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2011;29(15):2011-9	—
5.4-17	Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer	Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2011;29(19):2675-82	—
5.4-18	Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer	Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2013;369(11):1023-34	—
5.4-19	Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma	Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH Jr, Bodoky G, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2008;26(28):4544-50	—
5.4-20	EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer	Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2008;26(14):2311-9	—
5.4-21	Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen	Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2012;30(28):3499-506	—
5.4-22	Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study	Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2015;16(5):499-508	—

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-23	Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200	Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2007;25(12):1539-44	—
5.4-24	FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study	Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, Nakamura M, Munemoto Y, Kato T, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2015;26(7):1427-33	—
5.4-25	Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer	Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2014;25(1):107-16	—
5.4-26	Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer	Morris V, Overman MJ, Jiang ZQ, Garrett C, Agarwal S, Eng C, et al.	—	—	—	Clin Colorectal Cancer. 2014;13(3):164-71	—
5.4-27	The impact of the Glasgow Prognostic Score on survival in second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with BRAF V600E mutation	Mitani S, Taniguchi H, Sugiyama K, Masuishi T, Honda K, Narita Y, et al.	—	—	—	Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1-11	—
5.4-28	Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406)	Kopetz S, McDonough S, Lenz H, Magliocco A, Atreya C, Diaz Jr. LA, et al.	—	—	—	ASCO ANNUAL MEETING 2017	—
5.4-29	BEACON CRC study safety lead-in: Assessment of the BRAF inhibitor encorafenib + MEK inhibitor binimetinib + anti–epidermal growth factor receptor antibody cetuximab for BRAF V600E metastatic colorectal cancer	Van Cutsem E, Cuyle P, Huijberts S, Schellens J, Elez E, Yaeger, R, et al.	—	—	—	ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2018 (O-027)	—
5.4-30	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer version 1.2019	Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al.	—	—	—	National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019	—

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-31	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer Version 1.2019	Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al.	—	—	—	National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019	—
5.4-32	大腸癌取扱い規約. 第9版	大腸癌研究会	—	—	—	金原出版株式会社; 2018年7月	—
5.4-33	大腸癌治療ガイドライン 医師用. 2019年版	大腸癌研究会	—	—	—	金原出版株式会社; 2019年1月	—
5.4-34	Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS	Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2018;29:44-70	—
5.4-35	ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer	Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2016;27:1386-422	—
5.4-36	大腸がん患者におけるRAS遺伝子（KRAS/NRAS遺伝子）変異の測定に関するガイダンス. 第2版	日本臨床腫瘍学会	—	—	—	2014年4月	—
5.4-37	BRAF Mutation and Its Importance in Colorectal Cancer	Luu LJ and Price TJ	—	—	—	DOI: 10.5772/intechopen.82571	—
5.4-38	BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis	Chen D, Huang JF, Liu K, Zhang LQ, Yang Z, Chuai ZR, et al.	—	—	—	PLoS One. 2014;9:e90607	—
5.4-39	Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group	Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2016;27:1746-53	—

1.12 添付資料一覧
ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.4-40	Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies	Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al.	–	–	–	Clin Cancer Res. 2014;20:5322-30	–
5.4-41	Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors	Lito P, Rosen N, Solit DB	–	–	–	Nat Med. 2013;19:1401-9	–
5.4-42	New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer	Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulikakos PI	–	–	–	Nat Rev Cancer. 2017;17:676-91	–
5.4-43	Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF	Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al.	–	–	–	Cell. 2004;116:855-67	–
5.4-44	EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib	Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al.	–	–	–	Cancer Discov. 2012;2:227-35	–
5.4-45	Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR	Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al.	–	–	–	Nature. 2012;483:100-3	–
5.4-46	RAS/MAPK系に対する治療開発と課題	衣斐寛倫	–	–	–	実験医学. 2018年;36巻:2530-4	–
5.4-47	Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer	Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, et al.	–	–	–	J Clin Oncol. 2015;33:4023-31	–
5.4-48	Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer	Corcoran RB, André T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al.	–	–	–	Cancer Discov. 2018;8:428-43	–
5.4-49	Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients	Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, Boisdron-Celle M, Piller F, Morel A, et al.	–	–	–	Clin Cancer Res. 2011 Oct 1;17(19):6329-37	–

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-50	New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.	—	—	—	Eur J Cancer 2009;45(2):228-47	—
5.4-51	Analysis of duration of response in oncology trials	Ellis S, Carroll KJ, Pemberton K	—	—	—	Contemp Clin Trials 2008;29(4):456-65	—
5.4-52	Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in participants with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, openlabel, randomised phase 3 trial	Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, et al.	—	—	—	Lancet Oncol 2018a;19(5):603-15	—
5.4-53	Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial	Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, et al.	—	—	—	Lancet Oncol 2018b;19(10):1315-27	—
5.4-54	Multi-Disciplinary Review and Evaluation of Initial NDA 210496	US Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research	—	—	—	Accessed 18 September 2019	—
5.4-55	Preclinical profile of LGX818: A potent and selective RAF kinase inhibitor	Stuart DD, Li N, Poon DJ, Aardalen K, Kaufman S, Merritt H, et al.	—	—	—	Cancer Res 2012;72(8 suppl):3790	—
5.4-56	Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: safety lead-in results from the Phase III BEACON colorectal cancer study	Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E, et al.	—	—	—	J Clin Oncol 2019;37(17):1460-9	—
5.4-57	A Phase Ib dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without alpelisib in metastatic BRAF-mutant colorectal cancer	van Geel RMJM, Tabernero J, Elez E, Bendell JC, Spreafico A, Schuler M, et al.	—	—	—	Cancer Discov 2017;7(6):610-9	—

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-58	Phase I dose-escalation and -expansion study of the BRAF inhibitor encorafenib (LGX818) in metastatic BRAF-mutant melanoma	Delord JP, Robert C, Nyakas M, McArthur GA, Kudchakar R, Mahipal A, et al.	—	—	—	Clin Cancer Res 2017;23(18):5339-48	—
5.4-59	A phase I dose-escalation and expansion study of binimetinib (MEK162), a potent and selective oral MEK1/2 inhibitor	Bendell JC, Javle M, Bekaii-Saab TS, Finn RS, Wainberg ZA, Laheru DA, et al.	—	—	—	Br J Cancer 2017;116(5):575-83	—
5.4-60	A phase I study of binimetinib (MEK162) in Japanese patients with advanced solid tumors	Watanabe K, Otsu S, Hirashima Y, Morinaga R, Nishikawa K, Hisamatsu Y, et al.	—	—	—	Cancer Chemother Pharmacol 2016;77(6):1157-64	—
5.4-61	BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies	Clarke CN, Kopetz ES	—	—	—	J Gastrointest Oncol 2015;6:660-7	—
5.4-62	Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways	Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A	—	—	—	J Am Acad Dermatol 2015;72(2):221-36	—
5.4-63	Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib	Anforth R, Liu M, Nguyen B, Uribe P, Kefford R, Clements A, et al.	—	—	—	Australas J Dermatol 2014;55(4):250-4	—
5.4-64	Dabrafenib for the treatment of BRAF V600-positive melanoma: a safety evaluation	Rutkowski P, Blank C	—	—	—	Expert Opin Drug Saf 2014;13(9):1249-58	—
5.4-65	Dermoscopic assessment of skin toxicities in patients with melanoma during treatment with vemurafenib	Rajczykowski M, Kaminska-Winciorek G, Nowara E, Samborska-Plewicka M, Giebel S	—	—	—	Postepy Dermatol Alergol 2018;35(1):39-46	—

1.12 添付資料一覧
ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-66	Melanocytic nevi excised during B-Raf proto-oncogene (BRAF) inhibitor therapy: A study of 19 lesions from 10 patients	Mochel MC, Hammond MR, Frederick D, Alora-Palli MB, Piris A, Flaherty KT, et al.	—	—	—	J Am Acad Dermatol 2015;73(3):491-9	—
5.4-67	Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition	Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD, et al.	—	—	—	J Clin Oncol 2012;30(19):2375-83	—
5.4-68	Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal caner: a prospective study	Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, et al.	—	—	—	Lancet Oncol 2007;8(5):387-94	—
5.4-69	Bowel perforation associated with robust response to BRAF/MEK inhibitor therapy for BRAF-mutant melanoma: a case report	Kass SL, Linden AF, Jackson PG, De Brito PA, Atkins MB	—	—	—	Melanoma Manag 2015;2(2):115-20	—
5.4-70	Renal glomerular alterations in patients with cancer: a clinical and immunohistochemical autopsy study	Faria TV, Baptista MA, Burdmann EA, Cury PM	—	—	—	Ren Fail 2010;32(8):918-22	—
5.4-71	Complications of percutaneous nephrostomy, percutaneous insertion of ureteral endoprosthesis, and replacement procedures	Kaskarelis IS, Papadaki MG, Malliaraki NE, Robotis ED, Malagari KS, Piperopoulos PN	—	—	—	Cardiovasc Intervent Radiol. 2001;24(4):224-8	—
5.4-72	Long-term Risk of Urinary Adverse Events in Curatively Treated Patients With Rectal Cancer: A Population-Based Analysis	Kwaan MR, Fan Y, Jarosek S, Elliott SP	—	—	—	Dis Colon Rectum. 2017;60(7):682-690	—
5.4-73	Causes of isolated prolonged activated partial thromboplastin time in an acute care general hospital	Chng WJ, Sum C, Kuperan P	—	—	—	Singapore Med J 2005;46(9):450-6	—

1.12 添付資料一覧

ビニメチニブmCRC

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載紙	評価／参考
5.4-74	Recommendations for institutions transitioning to high-sensitivity troponin testing: JACC Scientific Expert Panel	Januzzi JL Jr, Mahler SA, Christenson RH, Rymer J, Newby LK, Body R, et al.	—	—	—	J Am Coll Cardiol 2019;73(9):1059-77	—
5.4-75	Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy	Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L	—	—	—	Pharmaco-epidemiol Drug Saf 2004;13(7):417-26	—
5.4-76	ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins	Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, et al.	—	—	—	J Am Coll Cardiol 2002;40(3):567-72	—