アレセンサカプセル 150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

[*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法]

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

中外製薬株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表一覧

表1.7-1同種同効品一覧表 2

1.7　同種同効品一覧表

表1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	アレセンサカプセル150mg	ランダ注10mg/20mL ランダ注25mg/50mL ランダ注50mg/100mL	アリムタ注射用100mg アリムタ注射用500mg	ナベルビン注10 ナベルビン注40
一般名	アレクチニブ塩酸塩	シスプラチン	ペメトレキセドナトリウム水和物	ビノレルビン酒石酸塩
会社名	中外製薬株式会社	日本化薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	協和キリン株式会社
効能又は効果	○*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫	○シスプラチン通常療法 睾丸腫瘍，膀胱癌，腎盂・尿管腫瘍，前立腺癌，卵巣癌，頭頸部癌，非小細胞肺癌，食道癌，子宮頸癌，神経芽細胞腫，胃癌，小細胞肺癌，骨肉腫，胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍），悪性胸膜中皮腫，胆道癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍，子宮体癌（術後化学療法，転移・再発時化学療法），再発・難治性悪性リンパ腫，小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫，神経芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，髄芽腫等） ○M-VAC 療法 尿路上皮癌	○悪性胸膜中皮腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	○非小細胞肺癌 ○手術不能又は再発乳癌
添付文書改定日	2020年2月改訂（第1版）	2021年4月改訂（第1版）	2022年6月改訂（第1版）	2023年2月改訂（第1版）

表1.7-2　同種同効品一覧表（続）

販売名	ジェムザール注射用200mg ジェムザール注射用1g	パラプラチン注射液50mg パラプラチン注射液150mg パラプラチン注射液450mg	テセントリク点滴静注840mg テセントリク点滴静注1200mg	タグリッソ錠40mg タグリッソ錠80mg
一般名	ゲムシタビン塩酸塩	カルボプラチン	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	オシメルチニブメシル酸塩
会社名	日本イーライリリー株式会社	クリニジェン株式会社	中外製薬株式会社	アストラゼネカ株式会社
効能又は効果	○非小細胞肺癌 ○膵癌 ○胆道癌 ○尿路上皮癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した卵巣癌 ○再発又は難治性の悪性リンパ腫	○頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌，乳癌、子宮体癌 ○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）	テセントリク点滴静注1200mg ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な肝細胞癌 テセントリク点滴静注840mg ○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌	○*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ○*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
添付文書改定日	2021年8月改訂（第1版）	2024年6月改訂（第4版、効能変更、用法変更及び用量変更）	2024年1月改訂（第6版）	2024年6月改訂（第6版）

表1.7-3　同種同効品一覧表（続）

販売名	ユーエフティ配合カプセル T100 ユーエフティ E 配合顆粒 T100 ユーエフティ E 配合顆粒 T150 ユーエフティ E 配合顆粒 T200
一般名	テガフール，ウラシル
会社名	大鵬薬品工業株式会社
効能又は効果	○テガフール・ウラシル通常療法 次の疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解： 頭頸部癌，胃癌，結腸・直腸癌，肝臓癌，胆のう・胆管癌，膵臓癌，肺癌，乳癌，膀胱癌，前立腺癌，子宮頸癌 ○ホリナート・テガフール・ウラシル療法 結腸・直腸癌
添付文書改定日	2022年3月改訂（第1版，再審査結果）

＊2021年4月改訂（第1版）

抗悪性腫瘍剤
シスプラチン製剤

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存
有効期間：3年

ランダ®注 10mg/20mL
ランダ®注 25mg/50mL
ランダ®注 50mg/100mL

Randa® Injection
10mg/20mL・25mg/50mL・50mg/100mL

	10mg/20mL	25mg/50mL	50mg/100mL
承認番号	22000AMX01851	22000AMX01852	22000AMX01853
販売開始	1984年3月		

毒薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な腎障害のある患者［腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。］［9.2.1 参照］

2.2 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ランダ注 10mg/20mL	ランダ注 25mg/50mL	ランダ注 50mg/100mL
有効成分（1バイアル中）	シスプラチン 10mg	シスプラチン 25mg	シスプラチン 50mg
添加剤	塩化ナトリウム、pH調節剤		

3.2 製剤の性状

販売名	ランダ注 10mg/20mL	ランダ注 25mg/50mL	ランダ注 50mg/100mL
性状	無色～微黄色澄明の注射剤		
pH	2.0～5.5		
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		

4. 効能・効果

○シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）

○M-VAC療法

尿路上皮癌

5. 効能・効果に関連する注意

〈シスプラチン通常療法〉

胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法・用量

〈シスプラチン通常療法〉

(1) 睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりC法を選択する。
卵巣癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法、C法を選択する。
頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。
非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。
食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。
子宮頸癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりE法を選択する。
神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E法を選択する。
骨肉腫には、G法を選択する。
胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、F法を選択する。
悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、H法を選択する。
胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I法を選択する。

A法：シスプラチンとして15～20mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

B法：シスプラチンとして50～70mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

C法：シスプラチンとして25～35mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

D法：シスプラチンとして10～20mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

E法：シスプラチンとして70～90mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

F法：シスプラチンとして20mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

G法：シスプラチンとして100mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、A～G法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。

H法：シスプラチンとして75mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、H法の投与量は症状により適宜減量する。

I法：シスプラチンとして25mg/m^2（体表面積）を60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

(2) 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

悪性骨腫瘍の場合
ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。本剤単剤では、G法を選択する。
なお、投与量は症状により適宜減量する。
子宮体癌の場合
ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして50mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は症状により適宜減量する。
再発・難治性悪性リンパ腫の場合
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1日量100mg/m²（体表面積）を1日間持続静注し、少なくとも20日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m²（体表面積）を4日間連続持続静注し、少なくとも17日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。
なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして60～100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

〈M-VAC療法〉
(3) メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びドキソルビシン塩酸塩との併用において、通常、シスプラチンとして成人1回70mg/m²（体表面積）を静注する。標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後に、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m²及びシスプラチン70mg/m²を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静注する。これを1コースとし、4週毎に繰り返す。

7. 用法・用量に関連する注意
〈シスプラチン通常療法〉
7.1 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。
成人の場合
・本剤投与前、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
・本剤投与時、投与量に応じて500～1,000mLの生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
・本剤投与終了後、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
・本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。
なお、上記の処置よりも少量かつ短時間の補液法（ショートハイドレーション法）については、最新の「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン」等[1,2]を参考にし、ショートハイドレーション法が適用可能と考えられる患者にのみ実施すること。
小児の場合
・本剤投与前、300～900mL/m²（体表面積）の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。
・本剤投与時、投与量に応じて300～900mL/m²（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
・本剤投与終了後、600mL/m²（体表面積）以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。
・本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。
〈M-VAC療法〉
7.2 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために、7.1項に準じた処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
8.2 腎障害、骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（腎機能検査、血液検査、肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合は腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行うこと。[11.1.1、11.1.2、11.1.7、11.1.12 参照]
8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
8.4 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
8.5 投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80mg/m²以上で、総投与量では300mg/m²を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。[11.1.4 参照]
8.6 高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあるので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]
〈シスプラチン通常療法〉
8.7 胆道癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：シスプラチン（胆道癌）」等）を熟読すること。
8.8 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。
8.9 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 骨髄抑制のある患者
骨髄抑制を増悪させることがある。
9.1.2 聴器障害のある患者
聴器障害を増悪させることがある。
9.1.3 感染症を合併している患者
骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。
9.1.4 水痘患者
致命的全身症状があらわれるおそれがある。
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。[2.1 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）
副作用が強くあらわれることがある。
9.3 肝機能障害患者
代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。
9.4 生殖能を有する者
＊9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]

＊9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2.1 参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.1.3 参照]

＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用された患者で、児の奇形及び胎児毒性[3)]が報告されている。また、動物実験で、ラットにおいて催奇形性、胎児致死率の増加、ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ、マウスにおいて催奇形性、胎児致死作用が報告されている。[2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 副作用の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告がある。

9.7.2 小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する消化器障害、骨髄抑制、肺障害等の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

9.7.3 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、腎機能障害の発現に十分注意し、慎重に投与すること。また、血球貪食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制を増強することがある。患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	骨髄抑制を増強することがある。患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	骨髄抑制作用を有する。
	胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に、重篤な皮膚炎、食道炎、嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。患者の状態を観察しながら、肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止すること。	機序不明 動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
パクリタキセル	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。本剤をパクリタキセルの後に投与すること。	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
	末梢神経障害が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質 ストレプトマイシン ゲンタマイシン アミカシン　等 バンコマイシン フロセミド	腎障害及び聴器障害が増強されることがある。	腎障害及び聴覚障害を有する。
アムホテリシンB（注射剤）	腎障害が増強されることがある。	腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強することがある。	機序不明
ピレタニド		聴覚障害を有する。
フェニトイン	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告がある。	機序不明

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 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.2 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、貧血（30.8%）、白血球減少（40.0%）、好中球減少（頻度不明）、血小板減少（19.5%）等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.1%未満）

チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下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。

11.1.4 聴力低下・難聴（2.8%）、耳鳴（3.3%）

高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.5 うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲（すべて頻度不明）

うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがある。

11.1.6 脳梗塞（頻度不明）、一過性脳虚血発作（頻度不明）

11.1.7 溶血性尿毒症症候群（頻度不明）

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.8 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈（すべて頻度不明）

心筋梗塞、狭心症（異型狭心症を含む）、うっ血性心不全、不整脈（心室細動、心停止、心房細動、徐脈等）があらわれることがあるので、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常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。

11.1.9 溶血性貧血（頻度不明）

クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがある。

11.1.10 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.11 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（頻度不明）

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

11.1.12 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（0.1%未満）［8.2 参照］

11.1.13 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔（すべて頻度不明）

11.1.14 急性膵炎（頻度不明）
血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

11.1.15 高血糖（頻度不明）、**糖尿病の悪化**（頻度不明）
昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されている。［8.6 参照］

11.1.16 横紋筋融解症（頻度不明）
CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.17 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）
歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.18 静脈血栓塞栓症（頻度不明）
肺塞栓症、深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐注)（85.3%）、食欲不振（74.6%）	下痢、口内炎	イレウス、腹痛	便秘、腹部膨満感、口角炎
過敏症		発疹		ほてり
精神神経系		末梢神経障害（しびれ、麻痺等）、頭痛	痙攣	言語障害、味覚異常、意識障害、見当識障害、レールミッテ徴候
肝臓		AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇		ビリルビン上昇、γ-GTP上昇
循環器				動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、マグネシウム等の異常		テタニー様症状、血清リン異常
皮膚	脱毛（24.4%）		そう痒、色素沈着	紅斑
その他	全身倦怠感（42.0%）	発熱、悪逆	眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、胸痛	注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、血圧上昇、高尿酸血症、脱水

注）処置として制吐剤等の投与を行う。
副作用の発現頻度は承認外の効能・効果及び用法・用量の症例を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を点滴静注する際、クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液と混和すること。

14.1.2 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。［14.2.3 参照］

14.1.3 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

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

14.1.5 本剤は、生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、光により分解するので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。［20.1 参照］

14.2.2 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

14.2.3 使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。［14.1.2 参照］

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し1歳未満又は体重10kg未満の小児等にはシスプラチンとして1日量を3mg/kgとした報告がある[4~6]。

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、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。

15.1.3 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m^{2}以上で治療した場合には、精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある。［9.4.3 参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

＊**15.2.1** 本剤は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた小核試験及びマウスを用いた染色体異常試験において、遺伝毒性が報告されている。［9.4.2 参照］

15.2.2 マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

癌患者での点滴静注後の血中濃度の推移は、二相性の減衰曲線を示し、そのβ相の半減期は100時間前後と長く、投与後14日目の血中においても白金化合物が検出された[7~9]。

16.5 排泄

主に腎から排泄される。癌患者における尿中排泄は、非常に緩慢であった。その排泄率は、投与後24時間では15.6～51.3%で、投与後5日目でも排泄率の高い例において45～75%であった[7~9]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

本剤単独投与による臨床試験において疾患別奏効率は次のとおりである。効果判定は厚生省班研究報告「固形がん化学療法直接効果判定基準」（小山、斎藤両班）に準じて行った[10~19]。

腫瘍別	奏効率注)
睾丸腫瘍	68.9%（31/45）
膀胱癌	52.9%（27/51）
腎盂・尿管腫瘍	36.4%（4/11）
前立腺癌	19.0%（11/58）
卵巣癌	57.6%（49/85）
頭頸部癌	25.8%（17/66）
非小細胞肺癌	19.4%（21/108）
食道癌	21.3%（10/47）
子宮頸癌	35.9%（14/39）
神経芽細胞腫	37.5%（3/8）
胃癌	17.2%（16/93）

注）承認外の用法・用量の症例も含む

主な副作用は、悪心・嘔吐80.7%（604/748例）、食欲不振71.1%（532/748例）、全身倦怠感39.6%（296/748例）で認められた。また主な臨床検査値異常は、クレアチニン・クリアランス値低下39.5%（168/425例）、貧血（赤血球・ヘモグロビンの低下）32.7%（243/743例）、白血球減少30.2%（223/739例）であった。

17.1.2 海外臨床試験

本剤単独投与による臨床試験において疾患別奏効率は次のとおりである。

腫瘍別	奏効率注)
小細胞肺癌	21.9%（14/64）
骨肉腫	20.4%（34/167）

注）承認外の用法・用量の症例も含む

18．薬効薬理

18.1 作用機序

癌細胞内のDNAと結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている[20]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro*

ヒト膀胱癌由来培養細胞株KK-47及びエールリッヒ腹水癌初代培養細胞に対し、抗腫瘍効果が認められ、その殺細胞作用様式は濃度依存性であった[21]。

18.2.2 *in vivo*

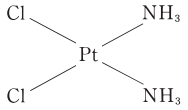
(1) ヌードマウス移植ヒト悪性腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣胎児性癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌）に対する抗腫瘍作用が認められた。マウスのエールリッヒ癌（腹水・固型）、ザルコーマ180（腹水・固型）、L1210又はP388白血病、B16メラノーマ、colon38大腸癌、WHT扁平上皮癌に対する抗腫瘍作用が認められた[21～26]。

(2) ラット腹水肝癌、AH33、AH130、AH272、AH44、AH66及びウサギVX7癌に対する抗腫瘍作用が認められた[26]。

(3) BBN誘発ラット膀胱癌に対し、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物より強い抗腫瘍作用が認められた[27]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シスプラチン（Cisplatin）
化学名：(*SP*-4-2)-Diamminedichloroplatinum
分子式：$Cl_2H_6N_2Pt$
分子量：300.05
化学構造式：



性　状：シスプラチンは、黄色の結晶性の粉末である。*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意

20.1 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。［14.2.1 参照］

20.2 冷蔵庫保存では結晶が析出することがある。

22．包装

〈ランダ注10mg/20mL〉
20mL［1バイアル］
〈ランダ注25mg/50mL〉
50mL［1バイアル］
〈ランダ注50mg/100mL〉
100mL［1バイアル］

＊23．主要文献

1）日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会：がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン
2）日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会：シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き
3）西村一記ほか：日本周産期・新生児医学会雑誌 2015；50：1322-1326
4）Ortega JA, et al.：J Clin Oncol. 2000；18：2665-2675
5）Douglass EC, et al.：J Clin Oncol. 1993；11：96-99
6）Katzenstein HM, et al.：J Clin Oncol. 2002；20：2789-2797
7）岩崎武輝ほか：医学のあゆみ 1982；121：963-965
8）澤田益臣ほか：癌と化学療法 1982；9：55-65
9）堀内正敏ほか：癌と化学療法 1982；9：632-637
10）新島端夫ほか：癌と化学療法 1982；9：46-54
11）川井博ほか：癌と化学療法 1982；9：433-442
12）加藤俊ほか：癌と化学療法 1982；9：694-701
13）細川勉ほか：日本癌治療学会誌 1982；17：31-40
14）犬山征夫ほか：癌と化学療法 1986；13：232-238
15）福岡正博ほか：癌と化学療法 1985；12：471-478
16）松岡緑郎ほか：癌と化学療法 1985；12：1407-1412
17）石引久弥ほか：癌と化学療法 1989；16：3185-3193
18）杉町圭蔵ほか：癌と化学療法 1989；16：341-347
19）西平哲郎ほか：癌と化学療法 1986；13：2939-2946
20）Zwelling LA, et al.：Cancer Treat Rep. 1979；63：1439-1444
21）高橋克俊ほか：癌と化学療法 1982；9：624-631
22）澤田益臣ほか：日本産科婦人科学会雑誌 1981；33：519-524
23）岡田謙一郎ほか：泌尿器科紀要 1979；25：993-1007
24）由井康雄：日本泌尿器科学会雑誌 1979；70：28-45
25）中島均：日本泌尿器科学会雑誌 1979；70：849-866
26）長谷川嘉成ほか：癌と化学療法 1980；7：621-630
27）宮川美栄子ほか：癌と化学療法 1982；9：258-262

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL.0120-505-282（フリーダイヤル）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

Ⓡ 登録商標

Lilly

2022年6月改訂（第1版）

貯　　法:室温保存
有効期間:3年

日本標準商品分類番号
87 4229

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
注射用ペメトレキセドナトリウム水和物

アリムタ®注射用 100mg
アリムタ®注射用 500mg

Alimta® Injection

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	500mg
承認番号	22100AMX00807	21900AMX00002
販売開始	2009年9月	2007年1月

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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。

1.2 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB_{12}の投与のもとに本剤を投与すること。[7.1参照]

1.3 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[9.2参照]

1.4 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。[9.1.3参照]

1.5 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
有効成分	1バイアル中 ペメトレキセドナトリウム水和物151.7mg (ペメトレキセドとして108.5mg)	1バイアル中 ペメトレキセドナトリウム水和物713mg (ペメトレキセドとして510mg)
添加剤	D-マンニトール 106.4mg pH調節剤 適量	D-マンニトール 500mg pH調節剤 適量

3.2 製剤の性状

販売名	アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
性状・剤形	白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末(注射剤)	
pH	6.6～7.8 25mg/mL(生理食塩液)	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1 1mg/mL(生理食塩液)	約1 5mg/mL(生理食塩液)

4. 効能又は効果

○悪性胸膜中皮腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
〈悪性胸膜中皮腫〉
5.2 がん化学療法既治療例における本剤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〉
5.3 扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]

6. 用法及び用量

〈悪性胸膜中皮腫〉
シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB_{12}を投与すること。
・葉酸:本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
・ビタミンB_{12}:本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミンB_{12}として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する。［1.2参照］
7.2 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。
減量に関する推奨事項-次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表1、2、3のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する。

表1）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m^2)
最低好中球数<500/mm^3及び最低血小板数≧50,000/mm^3	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm^3	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数<50,000/mm^3	前回の用量の50%

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-非血液毒性注1）,注2）

	本剤の用量(mg/m^2)	シスプラチンの用量 (mg/m^2)
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75%	前回の用量の75%
入院を要する下痢(グレードは問わない)又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%

注1）米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）

注2）神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表3）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-神経毒性

CTCグレード	本剤の用量(mg/m^2)	シスプラチンの用量 (mg/m^2)
0～1	前回の用量の100%	前回の用量の100%
2	前回の用量の100%	前回の用量の50%

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

〈悪性胸膜中皮腫〉

7.3 シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m^2（体表面積）を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。

7.4 本剤を単剤で使用し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 発疹が高頻度に起こるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。[17.1.1-17.1.5参照]

8.2 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.3 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.5、9.1.2、11.1.3参照]

8.4 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。[9.2.1参照]

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 骨髄抑制のある患者

［8.2参照］

9.1.2 間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者

［8.3参照］

9.1.3 胸水又は腹水が認められる患者

多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されている。[1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤は主として腎より排泄される。腎機能障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニンクリアランスが45mL/min未満の患者は臨床試験では除外されている。[1.3参照]

9.2.1 重度の腎機能障害患者

［8.4参照］

9.3 肝機能障害患者

臨床試験では除外されている。

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。動物実験で雄性生殖器に対する影響（マウス:精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ:精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されている。

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（マウス）で催奇形作用が報告されている。[2.3参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁中への移行については不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

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
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

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 骨髄抑制

白血球減少（71.6%）、好中球減少（64.4%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、リンパ球減少（51.1%）、血小板減少（46.2%）、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症があらわれることがある。［8.2参照］

11.1.2 感染症

敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.3 間質性肺炎（3.6%）

肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。［8.3参照］

11.1.4 ショック、アナフィラキシー

呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感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。

11.1.5 重度の下痢（1.3%）

11.1.6 脱水（1.3%）

異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。

11.1.7 腎不全

クレアチニン上昇（7.1%）、腎不全、クレアチニンクリアランス低下があらわれることがある。

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

11.2 その他の副作用

副作用分類	20%以上	5～20%	5%未満	頻度不明
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性	
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害	
眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎	
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈	
血管障害		ほてり	潮紅	
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎、消化不良	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎	大腸炎
肝臓	ＡＳＴ上昇、ALT上昇、血中LDH上昇、血中Al-P上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	尿中ウロビリン陽性	
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑、蕁麻疹	
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN上昇	総蛋白増加	
その他	倦怠感、発熱、CRP上昇	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、アレルギー反応/過敏症	放射線照射リコール反応、溶血性貧血

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血）、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。

13.2 処置

症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 本剤1バイアルに日局生理食塩液を、アリムタ注射用100mgの場合4.2mL、アリムタ注射用500mgの場合20mLを注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して100mLとして用いる。

14.1.4 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 血漿中濃度

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m²[注]の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は2.74時間（範囲:2.28～3.62時間）であった。このときの血漿クリアランスは61.4～109mL/min、定常状態分布容積は10.6～14.8Lであった。第1コース及び第2コース間で血漿中濃度に差は認められなかった[1]。

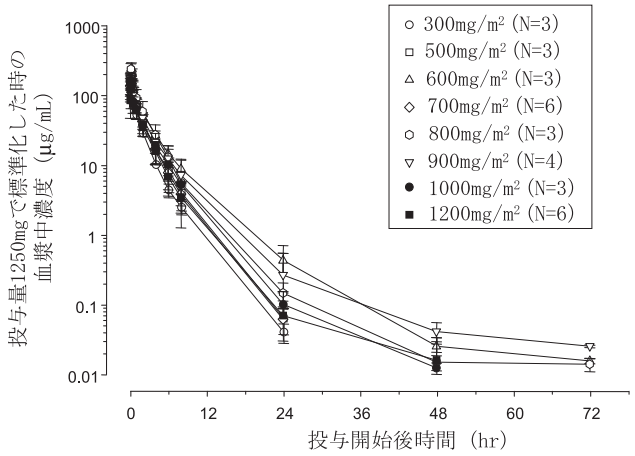


図1）ペメトレキセド投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

16.3 分布

16.3.1 組織分布

（参考）

マウスに^{14}C標識体20mg/kgを単回静注したとき、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布した。投与1時間後には、尿、胆のう内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、本剤が投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された[2]。

16.3.2 蛋白結合率

本剤のヒト蛋白結合率は約81%であった。また、本剤のヒト蛋白結合率は腎機能障害による影響をほとんど受けなかった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから[1]、代謝をほとんど受けないと推察された。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m²[注]の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。本剤は点滴静注後24時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は75.2%（64.5～82.7%）であった[1]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析により、本剤の薬物動態に与える腎機能の影響を評価した。日本人の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス45mL/min）に本剤500mg/m²を投与した場合、腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス90mL/min）に比較して、本剤の血漿クリアランスが32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が48%増大すると予測された[4]。

16.7 薬物相互作用

葉酸とビタミンB_{12}の併用は、本剤の単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時とも本剤の血漿クリアランスに影響を与えないことが示された。また、本剤とシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった[5]（外国人データ）。

注）本剤の承認された1回用量は、500mg/m²（体表面積）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性胸膜中皮腫〉

17.1.1 国内第I/II相試験

悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第I/II相試験[注19]において、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²を投与された症例の奏効率は36.8%（19例中PR7例）であった。

本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心（96.0%）、ヘモグロビン減少（96.0%）、食欲不振（88.0%）、好中球減少（84.0%）、赤血球減少（84.0%）、白血球減少（80.0%）、嘔吐（72.0%）、リンパ球減少（64.0%）、倦怠感（56.0%）、血中尿素増加（52.0%）であった。[8.1参照]

17.1.2 化学療法未治療患者を対象とした外国第III相試験

悪性胸膜中皮腫患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか20ヵ国で実施された第III相試験[注19]における、本剤500mg/m²及びシスプラチン併用投与群75mg/m²及びシスプラチン75mg/m²単独投与群（未承認）[注1]の成績は、次表のとおりであった[6]。なお、本試験は優越性を検証することを主要目的として実施した。

表1）外国第III相試験における悪性胸膜中皮腫患者に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群	シスプラチン単独投与群[注1]
N[注2]	226	222
生存期間中央値(月)	12.1	9.3
	p値=0.020[注3]	

注1）シスプラチン単独投与群（未承認）:21日を1コースとして第1日目に、シスプラチン75mg/m²を投与

注2）薬剤を投与された症例（葉酸、ビタミンB_{12}の併用なし症例を含む）

注3）ログランク検定（優越性に関する検定）

本剤とシスプラチンの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中3例に認められ、いずれも葉酸及びビタミンB_{12}が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象168例（葉酸及びビタミンB_{12}併用群）中に認められた主な副作用は、悪心（82.1%）、嘔吐（56.5%）、好中球減少（56.0%）、白血球減少（53.0%）、疲労（47.6%）、ヘモグロビン減少（26.2%）、血小板減少（23.2%）、口内炎（23.2%）、食欲不振（20.2%）であった。[8.1参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.3 化学療法既治療患者を対象とした国内第II相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に国内で実施した第II相試験[注19]において、本剤500mg/m²を投与された症例の奏効率は18.5%（108例中PR20例）であった。本剤（500mg/m²又は1,000mg/m²[注4]投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は、AST上昇（76.9%）、発疹（73.8%）、白血球減少（71.6%）、ALT上昇（71.6%）、好中球減少（64.4%）、食欲不振（56.9%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、悪心（53.8%）、LDH上昇（52.0%）、リンパ球減少（51.1%）であった。[8.1参照]

注4）本剤の承認された1回用量は、500mg/m²（体表面積）である。

17.1.4 化学療法未治療患者を対象とした外国第III相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか26ヵ国で実施された第III相試験[注19]における、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²併用投与群とゲムシタビン1250mg/m²及びシスプラチン75mg/m²併用投与群の成績は、次表及び図のとおりであった[7]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表2）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群[注5]	ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群[注6]
N[注7]	862	863
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	10.3 (9.8-11.2)	10.3 (9.6-10.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.94(0.84-1.05)[注8] p値<0.0001[注9]	

注5）本剤及びシスプラチン併用投与群:21日を1コースとして第1日目に、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²を投与

注6）ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群:21日を1コースとして第1日目、8日目に、ゲムシタビン1250mg/m²及び第1日目にシスプラチン75mg/m²を投与

注7）すべての無作為割付された症例

注8）共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

注9）ワルド検定（非劣性に関する検定）

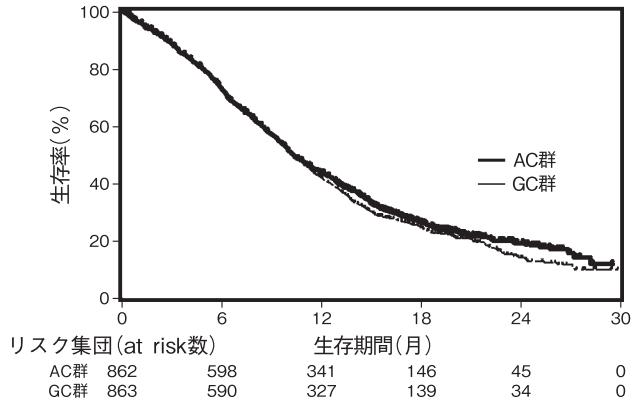


図1）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する生存率の推移
AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[8]。

表3）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別の効果

組織型別部分集団	生存期間中央値(月)(95%信頼区間) 本剤及びシスプラチン併用投与群		ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群		ハザード比[注10),注11)](95%信頼区間)
扁平上皮癌 (N=473)	9.4 (8.4-10.2)	N=244	10.8 (9.5-12.1)	N=229	1.23 (1.00-1.51)
腺癌 (N=847)	12.6 (10.7-13.6)	N=436	10.9 (10.2-11.9)	N=411	0.84 (0.71-0.99)
大細胞癌 (N=153)	10.4 (8.6-14.1)	N=76	6.7 (5.5-9.0)	N=77	0.67 (0.48-0.96)
その他[注12)] (N=252)	8.6 (6.8-10.2)	N=106	9.2 (8.1-10.6)	N=146	1.08 (0.81-1.45)

注10）ハザード比が1を下回る場合は本剤及びシスプラチン群がゲムシタビン及びシスプラチン群に比較して生存期間が長いことを示す

注11）共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

注12）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

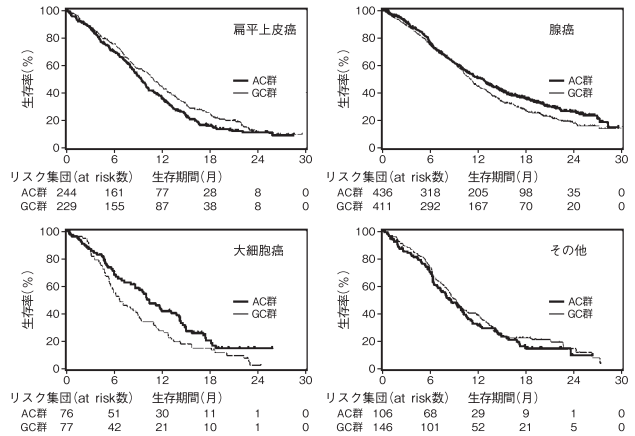


図2）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別生存率の推移
AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

本剤とシスプラチンの併用群839例において、本治療との因果関係を否定できない有害事象は、悪心（56.1%）、嘔吐（39.7%）、ヘモグロビン減少（33.0%）、疲労（42.7%）、好中球減少症（29.0%）であった。[8.1参照]

17.1.5 化学療法既治療患者を対象とした外国第III相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に米国ほか23ヵ国で実施された第III相試験[注19]における、本剤500mg/m²投与群及びドセタキセル75mg/m²投与群[注13]の成績は、次表及び図のとおりであった[9]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表4）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する効果

	本剤投与群	ドセタキセル投与群[注13)]
N[注14)]	283	288
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.3 (7.0-9.4)	7.9 (6.3-9.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.99(0.82-1.20) p値=0.251[注15)]	

注13）ドセタキセル投与群:21日を1コースとして第1日目に、ドセタキセル75mg/m^{2}を投与
注14）すべての無作為割付された症例
注15）ワルド検定（非劣性に関する検定）

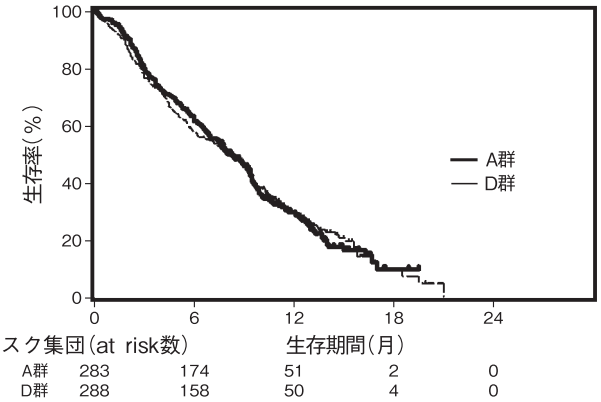


図3）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移
A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[8)]。

表5）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別の効果

組織型別 部分集団	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)				ハザード比[注16),注17)] (95%信頼区間)
	本剤投与群		ドセタキセル群		
扁平上皮癌 (N=172)	6.2 (4.9-8.0)	N=78	7.4 (5.6-9.5)	N=94	1.56 (1.08-2.26)
腺癌 (N=301)	9.0 (7.6-9.6)	N=158	9.2 (7.5-11.3)	N=143	0.92 (0.69-1.22)
大細胞癌 (N=47)	12.8 (5.8-14.0)	N=18	4.5 (2.3-9.1)	N=29	0.27 (0.11-0.63)
その他[注18)] (N=51)	9.4 (6.0-10.1)	N=29	7.9 (4.0-8.9)	N=22	0.57 (0.27-1.20)

注16）ハザード比が1を下回る場合は本剤投与群がドセタキセル群に比較して生存期間が長いことを示す
注17）共変量としてECOG PS、前化学療法からの期間、性、病期を用い調整したハザード比
注18）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

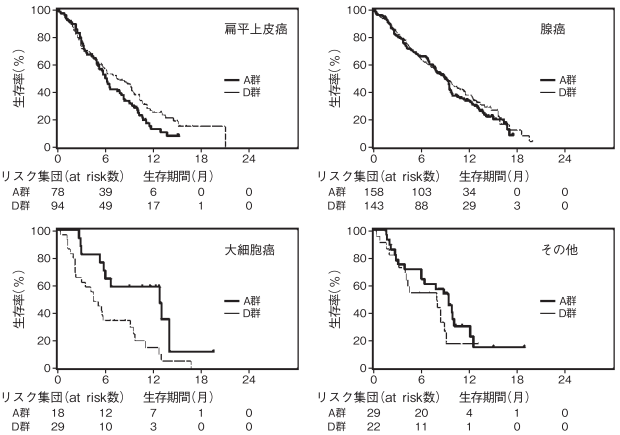


図4）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移
A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

本剤単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は、疲労（34.0%）、悪心（30.9%）、食欲不振（21.9%）であった。[5.3、8.1参照]

注19）発疹の発現及び重症化を軽減するため、外国臨床試験では、本剤投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾンを1回4mg、1日2回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回の本剤投与時から外国臨床試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。[8.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペメトレキセドは、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。本剤は細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け[10),11)]、チミジル酸シンターゼ（TS）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（GARFT）などを阻害する[12)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro* 試験

本剤はヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し[13)]、更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果の増強がみられた。また、各種ヒト由来非小細胞肺癌株（細気管支肺胞上皮癌、腺癌、大細胞肺癌、扁平上皮癌）に対しても濃度に依存して腫瘍増殖抑制作用を示した[14)]。

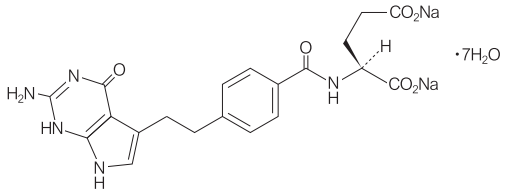
18.2.2 *In vivo* 試験

本剤は、腹側皮下にヒト由来非小細胞肺癌（H2122腺癌）を移植した異所移植ヌードマウスの腫瘍増殖を有意に抑制した。また、同細胞株を左肺に移植した同所移植ヌードラットにおいて延命作用を示した[14)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ペメトレキセドナトリウム水和物（Pemetrexed Sodium Hydrate）[JAN]
化　学　名:Disodium *N*-{4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutamate heptahydrate
分　子　式:$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$
分　子　量:597.48
性　　状:白色の粉末又は塊である。
水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式:



22. 包装

〈アリムタ注射用100mg〉
1バイアル
〈アリムタ注射用500mg〉
1バイアル

23. 主要文献

1）Nakagawa K, et al.: Br. J. Cancer. 2006; 95: 677-682
2）Chay S. H, et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 1998; 39: 524-525
3）社内資料: ヒト血漿における*in vitro* 蛋白結合率(2007年1月4日承認、CTD 2.7.2.3.1.2)
4）社内資料: クリアランスと腎機能との関連(2007年1月4日承認、CTD 2.7.2.3.4.1.4)
5）社内資料: 薬物動態学的相互作用(2007年1月4日承認、CTD 2.7.2.3.5.2.2、2.7.2.3.3.1)
6）Vogelzang N. J, et al.: J. Clin. Oncol. 2003; 21: 2636-2644
7）Scagliotti G. V, et al.: J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3543-3551
8）Scagliotti G. V, et al.: The Oncologist. 2009; 14: 253-263
9）Hanna N, et al.: J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1589-1597
10）Habeck L. L, et al.: Mol. Pharmacol. 1995; 48: 326-333
11）Zhao R, et al.: Clin. Cancer Res. 2000; 6: 3687-3695
12）Shih C, et al.: Cancer Res. 1997; 57: 1116-1123
13）Britten C. D, et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 1999; 44: 105-110
14）Chan D. C, et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2006; 47: 1278

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Ⓡ:登録商標

貯法：2～8℃に保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87424

毒薬、処方箋医薬品注)

ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤
ビノレルビン酒石酸塩注射液

ナベルビン®注10
ナベルビン®注40

Navelbine® Injection

	10mg注	40mg注
承認番号	21100AMY00087	21100AMY00088
販売開始	1999年5月	1999年5月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 骨髄機能抑制に起因すると考えられる死亡症例が認められているので、投与に際しては、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 骨髄機能低下の著しい患者[重症感染症を併発し、致命的となることがある。][9.1.1参照]

2.2 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化し、致命的となるおそれがある。]

2.3 本剤及び他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.4 髄腔内には投与しないこと。[14.2.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ナベルビン注10	ナベルビン注40
容量(1瓶中)		1mL	4mL
有効成分	ビノレルビン酒石酸塩(ビノレルビンとして)	13.85mg(10mg)	55.4mg(40mg)

3.2 製剤の性状

販売名	ナベルビン注10	ナベルビン注40
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液	
pH	3.3～3.8	
浸透圧比	約0.1	

4. 効能又は効果

○非小細胞肺癌
○手術不能又は再発乳癌

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 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

5.2 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による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

5.3 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。

6. 用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして1回20～25mg/m^{2}を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m^{2}とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして1回25mg/m^{2}を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与前の白血球数が2,000/mm^{3}未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm^{3}以上に回復するのを待って投与する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.2 本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行った場合の有効性及び安全性は確立されていない。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄機能抑制、間質性肺炎、イレウス等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、心肺機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、11.1.4参照]

8.2 感染症の発現又は悪化に十分注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者(骨髄機能低下の著しい患者を除く)
骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。[2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者
症状が再発するおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

9.1.3 神経・筋疾患の合併あるいは既往歴のある患者
末梢神経障害(知覚異常、腱反射減弱等)が強くあらわれるおそれがある。

9.1.4 虚血性心疾患又はその既往歴のある患者
症状を誘発若しくは悪化させるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.5 便秘傾向の強い患者
症状を悪化させるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

®登録商標

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が望ましい。動物実験で催奇形性(ラット：頸椎椎弓の癒合、頸椎配列異常等の骨格変異、ウサギ：耳介低形成、側脳室拡張、腰肋等の骨格変異)が報告されている。

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
用量、投与間隔等に注意して、患者の状態を観察し慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、白血球減少、貧血、血小板減少、BUN上昇、発熱、間質性肺炎、便秘等の副作用があらわれやすい。

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
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル等 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム等	他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤との併用で筋神経系の副作用の増強が報告されている。	左記薬剤は肝チトクロームP-450(CYP3A4)を阻害するので、併用によりビンカアルカロイドの代謝を阻害する。
マイトマイシンC [11.1.3参照]	息切れ及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	作用機序は不明。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線療法	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

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 骨髄機能抑制
汎血球減少・無顆粒球症・白血球減少(84.4%)、好中球減少(75.8%)、貧血(74.1%)、血小板減少(28.5%)等があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 間質性肺炎(1.4%)、肺水腫(0.1%未満)
胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2参照]

11.1.3 気管支痙攣(0.1%未満)
息切れ、呼吸困難等の異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。なお、本症状は投与直後から2時間以内に発現する例が多い。[10.2参照]

11.1.4 麻痺性イレウス(0.4%)
[8.1参照]

11.1.5 心不全(0.1%)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(0.1%未満)
[9.1.4参照]

11.1.6 ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(0.1%未満)
発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれることがある。

11.1.7 肺塞栓症(頻度不明)

11.1.8 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH) (0.1%)
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.9 重篤な腎障害
急性腎障害(0.2%)等があらわれることがある。

11.1.10 急性膵炎(0.1%未満)
腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
過敏症			アレルギー様症状	
呼吸器			呼吸困難、喘鳴	
循環器			不整脈、血圧低下、血圧上昇、動悸、頻脈	
神経・筋症状			知覚異常・腱反射減弱、筋肉痛、関節痛、筋力低下、腰背痛、筋痙攣、運動障害、排尿障害	
精神神経系			頭痛、不穏、めまい、不眠	激越
肝臓		ＡＳＴ上昇、ＡＬＴ上昇、Ａl-Ｐ上昇、LDH上昇	肝機能障害、総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、γ-GTP上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	蛋白尿、クレアチニンクリアランス低下	
消化器	食欲不振、嘔気	嘔吐、便秘、下痢	口内炎、腹痛、腹部不快感、腹部膨満感、腹部膨隆、嚥下障害	
皮膚		脱毛	紅斑・丘疹、水疱・落屑、爪の異常、そう痒	
注射部位		静脈炎		
代謝栄養障害	総蛋白低下、血漿中電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム)異常	アルブミン低下	尿糖	
その他		発熱、全身倦怠感、CRP上昇	血尿、体重減少、体重増加、味覚異常、疼痛、出血、胸痛、浮腫、出血性膀胱炎、潮紅、しゃっくり	

注)発現頻度は非小細胞肺癌患者を対象とした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 本剤投与による血管痛、静脈炎及び薬液の血管外漏出による重篤な組織障害を防止する意味で、本剤をあらかじめ日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液約50mLに希釈すること。

14.1.2 他の注射剤と配合した場合ビノレルビンが析出するおそれがあるので、原則として他の注射剤との同時混合投与を避けること。

14.1.3 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.1.4 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。眼に入った場合、激しい刺激や角膜潰瘍が起こることがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。

14.2.2 静脈内注射のみに使用し、髄腔内には投与しないこと。海外で誤ってビンカアルカロイド系薬剤を髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。[2.4参照]

14.2.3 薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

14.2.4 血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、投与後は補液等により薬液を十分洗い流すこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

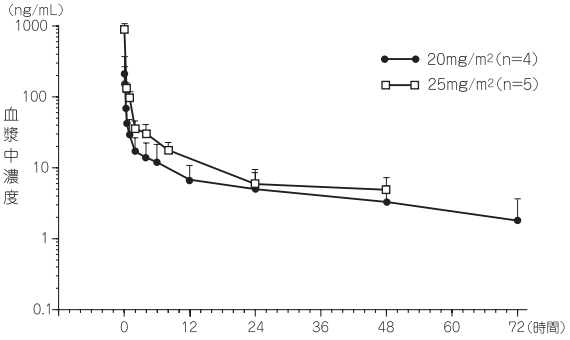
他のビンカアルカロイド系薬剤により脳梗塞等が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者を対象に、ナベルビン20mg/m²ないし25mg/m²を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。



各種悪性腫瘍患者に単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移
(平均値＋標準偏差)

各種悪性腫瘍患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/m²)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m²)	Vdss (L/m²)	MRT (h)
20	553±379	32.5±13.2	56.6±47.5	1790±1450	35.5±15.5
25	1140±550	22.2±8.2	28.5±17.2	419±177	16.6±6.2

平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった[2](*in vitro*)。

標識体濃度(ng eq./mL)	50	1000
ヒト血漿蛋白結合率(%)	89	88

限外ろ過法による

16.4 代謝

*in vitro*試験において、本剤の代謝には、主として肝チトクロームP-450(CYP3A4)が関与することが示された[3,4]。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者を対象に、本剤10～35mg/m² 注)を静脈内投与したときの、24時間までの未変化体の累積尿中排泄率は5.8～12.4%であった[1]。

海外の報告では、30mg/m² 注)を静脈内投与したとき、血清中においてほとんどが未変化体であった。また、主として肝代謝されて、糞中に排泄された[5]。

注)本剤の承認用量は、非小細胞肺癌に対して1回20～25mg/m²、ただし1回最高用量は25mg/m²、手術不能又は再発乳癌に対して1回25mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内早期第Ⅱ相試験

非小細胞肺癌患者を対象に、本剤20mg/m²又は25mg/m²を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は20mg/m²投与群が16.1%(5/31例)、25mg/m²投与群が20.5%(8/39例)であり、そのうち化学療法初回治療例においては、20mg/m²投与群が21.7%(5/23例)、25mg/m²投与群が38.1%(8/21例)の奏効率であった[6]。

副作用発現頻度は、97.1%(66/68例)であった。主な副作用は白血球数減少及び好中球数減少で、20mg/m²投与群では各々80.0%(24/30例)、75.0%(21/28例)、25mg/m²投与群では各々100%(38/38例)、94.7%(36/38例)であった。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤25mg/m²を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は30.7%(23/75例)であった[7]。

副作用発現頻度は、100%(75/75例)であった。主な副作用は白血球数減少96.0%(72/75例)及び好中球数減少93.3%(70/75例)であった。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤25mg/m²又はビンデシン硫酸塩3mg/m²を1週1回反復静脈内投与した。奏効率はビンデシン硫酸塩投与群が9.2%(9/98例)であったのに対して、本剤投与群が31.1%(32/103例)と有意に高い奏効率が得られた($p<0.01$)[8,9]。

本剤投与群の副作用発現頻度は、100.0%(103/103例)であった。主な副作用は白血球数減少95.1%(98/103例)及び好中球数減少92.2%(94/102例)であった。

17.1.4 国内3剤併用後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤25mg/m²又はビンデシン硫酸塩3mg/m²を第1、8日目に、シスプラチン80mg/m²、マイトマイシンC 8mg/m²を第1日目に静脈内投与し、2コース繰り返すことを原則とした。なお、2コースへの移行は4週間隔で行い、それ以降のコースへの移行は6週間隔とした。奏効率はビンデシン硫酸塩群が38.5%(20/52例)であったのに対して、本剤併用投与群が57.4%(31/54例)と有意に高い奏効率であった($p<0.05$)[10]。

本剤併用投与群の副作用発現頻度は、100.0%(54/54例)であった。主な副作用は白血球数減少100.0%(54/54例)及び好中球数減少98.1%(53/54例)であった。

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

進行・再発乳癌における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の既治療例を対象として、3週を1コースとし本剤25mg/m²を第1、8日目に静脈内投与した結果、抗腫瘍効果は次表のとおりであった[11]。

前治療歴	奏効例/評価例 (奏効率)
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤＋タキサン系抗悪性腫瘍剤 1剤	10/34
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤＋タキサン系抗悪性腫瘍剤 2剤	0/16
計	10/50(20.0%)

副作用発現頻度は、100.0%(50/50例)であった。主な副作用は好中球数減少94.0%(47/50例)、白血球数減少92.0%(46/50例)、赤血球数減少78.0%(39/50例)及びヘモグロビン減少76.0%(38/50例)であった。

〈効能共通〉

17.1.6 承認時データにおける白血球数及び好中球数

・白血球減少、好中球減少の発現数と頻度

承認時(非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌)までの国内臨床試験における本剤単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時の白血球減少(2,000/mm³未満)、好中球減少(1,000/mm³未満)の発現数と頻度について、次表に示した。

	単剤投与時	併用投与時[a]	計
白血球減少 (2,000/mm³未満)	55.5% (324/584)	77.1% (162/210)	61.2% (486/794)
好中球減少 (1,000/mm³未満)	68.6% (376/548)	84.6% (176/208)	73.0% (552/756)

a)シスプラチンとの併用投与時
シスプラチン、マイトマイシンCとの併用投与時
フルオロウラシルとの併用投与時
ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物との併用投与時

・白血球数、好中球数の推移

本剤の主たる副作用で用量規制因子である白血球減少、好中球減少について本剤単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における推移を①最低値②白血球数が2,000/mm³未満あるいは好中球数が1,000/mm³未満となるまでの日数③最低値となるまでの日数④白血球数が2,000/mm³未満あるいは好中球数が1,000/mm³未満となった後、それぞれ白血球数が2,000/mm³以上あるいは好中球数が1,000/mm³以上に回復するまでの日数⑤最低値となった後、それぞれ白血球数が2,000/mm³以上あるいは好中球数が1,000/mm³以上に回復するまでの日数について次表に示した。

なお、本剤投与中には白血球減少、好中球減少を繰り返し発現することになるので、最初の最低値を経験して回復するまでの期間について集計を行った。

表に示すとおり、白血球数、好中球数の最低値はGrade3あるいはGrade4で、4から6週で最低値となった。また、回復には1週程度を要した。安全のため、本剤投与時には白血球数2,000/mm³以上、好中球数1,000/mm³以上を確認する必要がある。本剤反復投与によって2ないし3週でこの基準未満まで減少し、回復には1週程度を要した[6-18]。

		最低値 (/mm³)	投与開始から白血球数2,000/mm³未満、あるいは好中球数1,000/mm³未満に減少するまでの日数	投与開始から最低値に至るまでの日数	白血球数2,000/mm³未満、あるいは好中球数1,000/mm³未満からそれぞれ2,000/mm³以上あるいは1,000/mm³以上に回復する日数	最低値から白血球数2,000/mm³以上、あるいは好中球数1,000/mm³以上に回復する日数
単剤投与	白血球数	1,600 (400～1,980) [1,200、1,745]	20 (6～162) [15、29]	27 (7～241) [19、47]	8 (2～57) [5、8]	8 (1～57) [4、8]
	好中球数	531 (0～999) [300、800]	16 (4～143) [15、22]	26 (3～509) [19、47]	8 (2～59) [5、9]	8 (1～337) [7、13]
併用投与	白血球数	1,400 (200～1,900) [1,010、1,700]	15 (8～120) [14、20]	43 (5～145) [15、52]	5 (2～24) [4、8]	5 (2～24) [4、8]
	好中球数	378 (0～987) [162、568]	15 (8～50) [14、17]	43 (11～141) [16、52]	5 (2～24) [4、8]	6 (2～24) [4、8]

a)評価例数：単剤投与[白血球数(n＝473)、好中球数(n＝451)]
　　併用投与[白血球数(n＝210)、好中球数(n＝208)]
b)枠内の数値は、中央値(最小値～最大値)[第1四分位値、第3四分位値]を示す。
注)単剤投与群では約9割がG-CSF製剤未使用例であったが、併用投与群では約6割の症例でG-CSF製剤が使用されており、両群の背景が異なる。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

有糸分裂微小管の構成蛋白質チュブリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を示す[19]。

18.2 抗腫瘍性

18.2.1 実験腫瘍に対する効果

マウス可移植性腫瘍系でB16メラノーマ、FM3A乳癌、Lewis肺癌、Sarcoma180等の固形腫瘍及びP388、L1210白血病等の腹水型腫瘍に対して優れた抗腫瘍作用を示した。また、*in vitro*ヒト腫瘍細胞系及びヌードマウス移植ヒト腫瘍である非小細胞肺癌(Lu-65、Lu-99、LC-6、L-27)、乳癌(MX-1、Br-10)に対しても優れた増殖抑制効果を示した[20]。

18.2.2 細胞学的効果

細胞の有糸分裂中期に作用し、細胞周期のG_2＋M期に細胞が集積した[19,21](*in situ*、*in vitro*)。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

ビノレルビン酒石酸塩(Vinorelbine ditartrate)

化学名

(＋)-Methyl(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(2*R*,6*R*,8*S*)-4-ethyl-1,3,6,7,8,9-hexahydro-8-methoxycarbonyl-2,6-methano-2*H*-azecino[4,3-*b*]indol-8-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate ditartrate

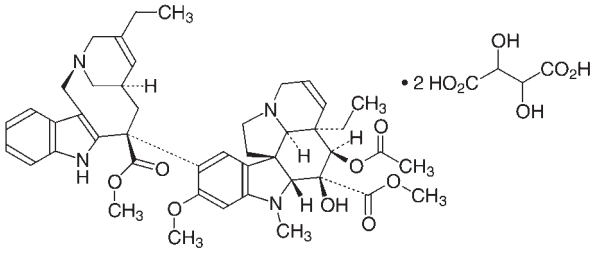
分子式

$C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$

分子量

1079.11

化学構造式



性状

白色～微黄白色の粉末で、においはない。

溶解性

水、メタノール、無水エタノールに極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、エーテル、ヘキサンにはほとんど溶けない。またpH4以下では極めて水に溶けやすいが、pH7以上では急激な溶解度の低下が認められた。

融点

明確な融点はもたないが、約190℃で赤褐色に変色し、約240℃で液化した。

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$＋17.0°

分配係数

$\log P'_{OCT}$＝2.76
(測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7緩衝液)

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

〈ナベルビン注10〉
1mL[1瓶]
〈ナベルビン注40〉
4mL[1瓶]

23．主要文献

1) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験におけるKW-2307単回及び反復静脈内投与時の血漿中動態及び尿中排泄
2) Kobayashi S, et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1993; 43: 1367-1377
3) 社内資料：ヒト肝ミクロゾームによるKW-2307の代謝酵素の推定及びP-450活性に与える影響
4) F. Jehl, et al.：J. Chromatogr. 1990; 525: 225-233
5) P. Bore, et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. 1989; 23: 247-251
6) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 785-793
7) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 1941-1947
8) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1995; 22: 67-76
9) Y. Kusunoki, et al.：Proc. ASCO. 1995; 14: 353(抄録＃1071)
10) 古瀬清行ほか：新薬と臨床. 1998; 47: 1101-1113
11) M. Toi, et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 2005; 35: 310-315
12) 仁井谷久暢ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 177-187
13) 古瀬清行ほか：新薬と臨床. 1998; 47: 1089-1100
14) 冨永健ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 801-808
15) 冨永健ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 809-816
16) T. Tominaga, et al.：17th International Cancer Congress. 1998(抄録＃668)
17) 冨永健ほか：癌と化学療法. 2005; 32: 983-990
18) T. Saeki, et al.：Breast Cancer. 2006; 13: 159-165
19) S. Binet, et al.：Seminars in Oncology. 1989; 16 (Suppl.4): 5-8
20) 芦沢忠ほか：癌と化学療法. 1993; 20: 59-66
21) A. Fellous, et al.：Seminars in Oncology. 1989; 16 (Suppl.4): 9-14

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

26.2 提携

ピエール ファーブル メディカメン-CNRS
フランス

26.3 製造元

ピエール ファーブル メディカメン
フランス

Lilly

*2021年8月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87 4224

貯　　法:室温保存
有効期間:3年

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
注射用ゲムシタビン塩酸塩

ジェムザール®注射用200mg
ジェムザール®注射用1g

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Gemzar® Injection

	200mg	1g
承認番号	21300AMY00405	21300AMY00404
販売開始	1999年8月	

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。

1.3 「2.禁忌」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

1.4 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[2.1、2.4、11.1.1参照]

1.5 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[2.2、11.1.2参照]

1.6 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[2.3、10.1参照]

1.7 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。[8.2、9.2、9.3.1、11.1.9、11.1.10、11.1.12参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］[1.4、2.4、11.1.1参照]
2.2 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者［症状が増悪し、致命的となることがある。］[1.5、11.1.2参照]
2.3 胸部への放射線療法を施行している患者［1.6、10.1参照]
2.4 重症感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］[1.4、2.1、11.1.1参照]
2.5 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.6 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	ジェムザール注射用200mg	ジェムザール注射用1g
有効成分	1バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩228mg (ゲムシタビンとして200mg)	1バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩1140mg (ゲムシタビンとして1000mg)
添加剤	D-マンニトール　200mg 無水酢酸ナトリウム　12.5mg pH調節剤　適量	D-マンニトール　1000mg 無水酢酸ナトリウム　62.5mg pH調節剤　適量

3.2 製剤の性状

販売名	ジェムザール注射用200mg	ジェムザール注射用1g
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)(注射剤)	
pH注)	約3 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液)	
	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)	
浸透圧比注)(生理食塩液に対する比)	約2 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液)	
	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)	

注）ゲムシタビン16mg相当量/mL（生理食塩液）:平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度（ゲムシタビン1600mg相当量/100mL生理食塩液）
ゲムシタビン40mg相当量/mL（生理食塩液）:用法・用量における溶解時最高濃度（ゲムシタビン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタビン1g相当量/25mL生理食塩液）

4. 効能又は効果

○非小細胞肺癌
○膵癌
○胆道癌
○尿路上皮癌
○手術不能又は再発乳癌
○がん化学療法後に増悪した卵巣癌
○再発又は難治性の悪性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈胆道癌〉
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。
〈尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌〉
5.2 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉
5.3 本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

6. 用法及び用量

〈膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫〉

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。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。

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1250mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1250mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈尿路上皮癌〉

7.1 「17.臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。[17.1.6参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

*__7.2__ 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、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。[17.1.7、17.1.8参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。

8.2 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査を行うこと。[1.7、8.2.1、8.2.2、8.3、9.1.1、9.1.2、9.2、9.3.1、11.1.1、11.1.2、11.1.9、11.1.10、11.1.12参照]

8.2.1 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL未満又は血小板数が7万/μL未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。[8.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

8.2.2 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.2参照]

8.3 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[8.2、8.2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.4 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。

〈卵巣癌、悪性リンパ腫〉

8.5 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:ゲムシタビン塩酸塩（卵巣癌）」、「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:ゲムシタビン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（高度を除く）

[8.2、8.2.1、8.3、11.1.1参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者

間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。[8.2、8.2.2、11.1.2参照]

9.1.3 心筋梗塞の既往のある患者

心筋梗塞がみられることがある。[11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用があらわれやすくなることがある。[1.7、8.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害（肝転移、肝炎、肝硬変等）、アルコール依存症の既往又は合併のある患者

肝機能の悪化を引き起こすことがある。[1.7、8.2、11.1.12参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されている。

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]

9.4.3 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。[2.6、9.4.3参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

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

骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 相互作用

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
胸部放射線照射 [1.6、2.3参照]	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m^2/日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

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
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

11. 副作用

次の副作用[注3)]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 骨髄抑制

白血球減少（72.6%、ただし、2000/μL未満の減少は17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、1000/μL未満の減少は32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、5万/μL未満の減少は4.2%）、貧血［ヘモグロビン減少（66.5%、ただし、8.0g/dL未満の減少は13.1%）、赤血球減少（52.6%）］等があらわれることがある。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。［1.4、2.1、2.4、8.2、8.2.1、8.3、9.1.1参照］

11.1.2 間質性肺炎（1.0%）

間質性肺炎の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。［1.5、2.2、8.2、8.2.2、9.1.2参照］

11.1.3 アナフィラキシー（0.2%）

呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状があらわれることがある。

11.1.4 心筋梗塞（0.2%）

［9.1.3参照］

11.1.5 うっ血性心不全（頻度不明）

11.1.6 肺水腫（頻度不明）

11.1.7 気管支痙攣（頻度不明）

11.1.8 成人呼吸促迫症候群（ARDS）（頻度不明）

11.1.9 腎不全（頻度不明）

［1.7、8.2、11.1.10参照］

11.1.10 溶血性尿毒症症候群（0.2%）

血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。［1.7、8.2、11.1.9参照］

11.1.11 皮膚障害（頻度不明）

重篤な皮膚障害（紅斑、水疱、落屑等）があらわれることがある。

11.1.12 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。［1.7、8.2、9.3.1参照］

11.1.13 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）

高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状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。

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)	
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症[注1)]、低酸素血、咳嗽	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ	
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、A/G比低下、γ-GTP上昇、ウロビリン尿		
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常[注2)]	嗜眠、しびれ	
皮膚	発疹	脱毛[注2)]、そう痒感	蕁麻疹	
注射部位		注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)		
血管障害		末梢性血管炎[注2)]	末梢性壊疽	
その他	疲労感、発熱、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛[注2)]、悪寒、味覚異常[注2)]、鼻出血、倦怠感[注2)]、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛[注2)]、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫	インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、放射線照射リコール反応

注1）膵癌の臨床試験11例における発現頻度である。

注2）国内における本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては30%以上の頻度で認められている。

注3）国内の本剤単独投与の臨床試験において認められた副作用の発現頻度を記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。

14.1.2 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温（15～30℃）で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

14.1.3 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。［9.4.2参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

膵癌患者11例に本剤1回1000mg/m^{2}を30分間かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ（HPLC）法にて未変化体（ゲムシタビン）の血漿中濃度を測定した。第1コースの第1投与日に得られたゲムシタビンの血漿中濃度推移を以下の図に示した。

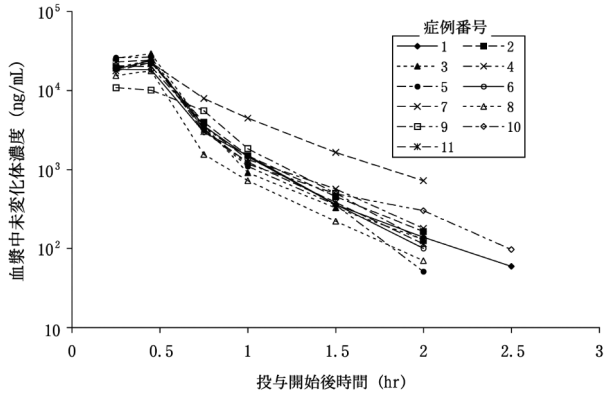


図1）膵癌患者11例での血漿中未変化体濃度推移

2コンパートメントモデル薬物動態解析により算出された未変化体の薬物動態パラメータを以下に示した。

パラメータ	平均±標準偏差
血漿クリアランス(CL)	85.6±17.8(L/hr/m^2)
中心コンパートメントの分布容積(V_1)	8.80±7.49(L/m^2)
末梢コンパートメントの分布容積(V_2)	6.95±2.26(L/m^2)
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	22.3±11.1(L/hr/m^2)
α相の消失半減期($t_{1/2\alpha}$)	3.1±2.0(min)
β相の消失半減期($t_{1/2\beta}$)	18.9±4.0(min)
最高血漿中濃度(C_{max})	21865±4165(ng/mL)
血漿中濃度時間下面積($AUC_{0-\infty}$)	12100±2227(ng・hr/mL)

16.1.2 Population Pharmacokinetics解析

非小細胞肺癌患者45例に本剤1回800～1250mg/m^2[注1)]を、30分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラシル体代謝物（2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロウリジン:dFdU）の血漿中濃度をHPLC法により測定し、本剤の薬物動態に対する症例背景（性・年齢など）の影響をNONMEM法を用いたpopulation pharmacokinetics解析により検討した。

その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

注1）本剤の非小細胞肺癌における承認された1回用量は1000mg/m^{2}である。

パラメータ	母集団平均値の推定値 ＜ ＞:個体間変動、( ):範囲
血漿クリアランス(CL)	187L/hr<35.5%>
中心コンパートメントの分布容積(V_1)	17.1L<69.4%>
末梢コンパートメントの分布容積(V_2)	26.8L
コンパートメント間分布クリアランス(Q) (男性) (女性)	 97.5L/hr 33.2L/hr
消失半減期($t_{1/2}$) (男性) (女性)	 19.7min(15～27min) 40.9min(36～44min)
定常状態における分布容積(V_{ss})	46.1L(36.2～85.3L)

血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも1時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた。なお、1000mg/m^{2}投与時の血漿中濃度時間下面積（$AUC_{0-\infty}$）は血漿クリアランス（CL）から、5347.6ng・hr/mL・m^{2}と算出される。

16.1.3 外国での臨床試験におけるPopulation Pharmacokinetics解析

国内での成績とほぼ同様の結果であったが、外国における試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆されており、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向を認めた。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高値のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた（外国人データ）。

16.3 分布

In vitro におけるヒト血漿中蛋白結合率は約10%であった[1)]。

16.5 排泄

外国で実施した臨床試験において、進行性癌患者5例に^{14}C-ゲムシタビン塩酸塩1000mg/m^{2}を点滴静注した後に、7日間採取した尿・糞中から92～98%の放射活性が回収された。そのうち99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタビンの主な排泄経路は尿とされた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主な代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の10%未満であった（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用

外国で実施した臨床試験において、転移性乳癌患者に本剤とパクリタキセルを併用投与（16例）（3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m^{2}及びパクリタキセル175mg/m^{2}を投与し、8日目に本剤1250mg/m^{2}を投与）した[2)]。本剤とパクリタキセルを併用投与した1日目及び本剤を単独投与した8日目における本剤の未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す（外国人データ）。

パラメータ	併用投与(1日目)	単独投与(8日目)
最高血漿中濃度(C_{max})[注2)]	33500±18700 (ng/mL)	30300±10200 (ng/mL)
血漿中濃度時間下面積($AUC_{0-\infty}$)[注2)]	19100±9300 (ng・hr/mL)	16900±4670 (ng・hr/mL)
血漿クリアランス(CL)	76.4±27.3 (L/hr/m^2)	78.7±19.9 (L/hr/m^2)
定常状態における分布容積(V_{ss})	17.4±9.44 (L/m^2)	15.9±10.1 (L/m^2)
消失半減期($t_{1/2}$)	0.276±0.0531 (hr)	0.318±0.103 (hr)

平均±標準偏差

注2）投与量を1250mg/m^{2}に基準化した値

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内後期第II相試験（試験A及び試験B）

本剤単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第II相試験2試験（試験A及びB）における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの期間は以下のとおりであった[3),4)]。

試験	適格例数	奏効例数 (奏効率:%)	効果が認められる[注1)]までの期間[日] 中央値(範囲)
A	73	19 (26.0)	33(4～82)
B	67	14 (20.9)	34.5(20～76)
合計	140	33 (23.6)	34(4～82)

注1）この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における有効性については十分確認されておらず前期第II相試験での16例の検討においては、奏効例は認められなかった[5)]。

試験A及びBにおいて認められた副作用は以下のとおりであった。

重篤な副作用は心筋梗塞、アルカリフォスファターゼ上昇が各1例に認められた。

グレード3以上の主な臨床検査値異常変動は、白血球数減少10.0%（14/140例）、好中球数減少28.3%（39/138例）、ヘモグロビン減少17.1%（24/140例）、血小板数減少2.9%（4/140例）であった。また、グレード3以上の主な自他覚的副作用は、食欲不振5.0%（7/140例）、悪心・嘔吐2.9%（4/140例）、疲労感5.0%（7/140例）であった。

17.1.2 国内臨床試験における骨髄抑制発現及び回復の期間

本剤の投与後に認めた白血球減少、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を下表に示す。本データは国内で実施された臨床試験での肺癌204例でのデータであり、それぞれの副作用を認めた症例における1コース目の数値である。4コース目まで同様の解析を行ったが、いずれの副作用もコースを経るに従い増悪する傾向を認めなかった。

項目	発現例数 (%)	投与前値 [/μL][注2)] 中央値(範囲)	最低値 [/μL][注2)] 中央値(範囲)	最低値までの期間[日] 中央値(範囲)	最低値からの回復期間[注3)][日] 中央値(範囲)
白血球減少	131 (64.2)	6700 (4200～23800)	2800 (700～3900)	17 (3～31)	7 (1～42)
好中球減少	128 (62.7)	4060 (1872～21182)	1202.2 (49～1989)	19 (3～31)	7 (1～24)
血小板減少	42 (20.6)	22.7万 (10.0万～51.8万)	7万 (1.2万～9.9万)	14 (7～50)	7 (2～13)
ヘモグロビン減少	126 (61.8)	11.7 (9.0～15.0)	9.55 (6.3～10.9)	20 (5～48)	7 (1～65)

注2）「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）

注3）回復は各副作用において、日本癌治療学会の「副作用様式」グレード0又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

これらの副作用で最低値に至るまでの日数は14～20日（中央値）であり、回復までの期間はいずれも7日（中央値）であった。

〈膵癌〉

17.1.3 国内第I相試験

本邦における本剤単独投与による膵癌の化学療法初回治療例に対する第I相試験（レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与[注5)]）において、疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status（KPS）を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6%（2/7例）であった[6)]。

また本試験では、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができた。

本試験における副作用（臨床検査値異常変動を含む）は11例中11例（100.0%）に認められた。主な臨床検査値異常変動は、白血球減少90.9%（10/11例）、好中球減少72.7%（8/11例）、ヘモグロビン減少、γ-GTP上昇、アルカリフォスファターゼ上昇がそれぞれ63.6%（7/11例）、血小板減少、ALT上昇、AST上昇がそれぞれ54.5%（6/11例）、CRP上昇、LDH上昇がそれぞれ45.5%（5/11例）であった。また、主な自他覚的副作用は、悪心・嘔吐90.9%（10/11例）、食欲不振72.7%（8/11例）であった。

17.1.4 海外第II相試験、海外第III相試験

外国における本剤単独投与による膵癌の5-FU無効例に対する第II相試験及び化学療法初回治療例に対する第III相試験において（いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与[注5)]）、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は下表のとおりであった[7),8)]。

試験	症状緩和効果における有効率[注4)]	生存期間 中央値	6ヵ月生存率	9ヵ月生存率	1年生存率
第II相試験 (n=63)	27.0% (17/63)	3.85ヵ月	31%	15%	4%
第III相試験 (n=63)	23.8% (15/63)	5.7ヵ月	46%	24%	18%

注4）海外での症状緩和効果（Clinical Benefit Response）は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status（KPS）及び体重を総合的に評価する評価方法である。

外国における本剤単独投与による化学療法初回治療例に対する第III相試験において本剤群（第1コースのみ週1回最長7週連続投与[注5]）に認められた副作用は以下のとおりであった。
副作用（臨床検査値異常変動を含む）は63例中63例（100.0%）に認められた。主な事象は白血球減少（44例）、ALT上昇（44例）、AST上昇（44例）であった。
主な重篤な有害事象としてインフルエンザ様症状（10例）、末梢性浮腫（25例）、全身性浮腫（1例）、浮腫（4例）が認められた。

注5）本剤の膵癌における承認用法・用量は、ゲムシタビンとして1回1000mg/m²週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

〈胆道癌〉

17.1.5 国内第II相試験

本剤単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第II相試験において、適格例での奏効率[注6]及び生存期間は以下のとおりであった[9]。

試験	奏効率[注6] (例数)	生存期間 中央値	1年 生存率
第II相試験 (n=40)	17.5%(7/40) 内訳 初発例1/23(乳頭部癌0/0、胆嚢癌1/18、肝外胆管癌0/5)術後再発例6/17(乳頭部癌3/6、胆嚢癌2/4、肝外胆管癌1/7)	7.6ヵ月	25.0%

注6）腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

本試験において認められた副作用は以下のとおりであった。
副作用（臨床検査値異常変動を含む）は40例中40例（100.0%）に認められた。主な副作用は、悪心及び食欲不振がそれぞれ52.5%（21/40例）、発熱37.5%（15/40例）、疲労35.0%（14/40例）、嘔吐32.5%（13/40例）であった。重篤な副作用として、ALT増加及びAST増加が1例、胆管炎及び嘔吐が1例、吐血及び出血性ショックが1例、嘔吐及び悪心が1例のほか、脱水、浮動性めまい、溶血性尿毒症症候群、食欲不振がそれぞれ1例に認められた。
主な臨床検査値異常変動は、好中球数減少及び白血球数減少がそれぞれ75.0%（30/40例）、ヘモグロビン減少62.5%（25/40例）、血小板数減少及び血小板数増加がそれぞれ55.0%（22/40例）、ALT増加及びAST増加がそれぞれ32.5%（13/40例）、血中アルカリホスファターゼ増加22.5%（9/40例）、総蛋白減少20.0%（8/40例）であった。

〈尿路上皮癌〉

17.1.6 海外第III相試験

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例（Stage IV）に対して、本剤とシスプラチンとの併用投与（GC療法:4週間を1コースとして、本剤1000mg/m²を1日目、8日目及び15日目に、シスプラチン70mg/m²を2日目に投与）をM-VAC療法（メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法）と比較した第III相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった[10]。

	GC群	M-VAC群	HR(95%CI)	p値
生存期間 中央値	12.8ヵ月	14.8ヵ月	1.08(0.84-1.40)	0.55[注7]
腫瘍増大までの 期間中央値	7.4ヵ月	7.6ヵ月	1.02(0.82-1.28)	0.84[注7]
奏効率(例数)	49.4% (81/164例)	45.7% (69/151例)	−	0.51[注8]

注7）log-rank検定
注8）カイ2乗検定

また、本剤群（本剤とシスプラチンの併用投与）に認められた副作用は以下のとおりであった。
副作用（臨床検査値異常変動を含む）は203例中191例（94.1%）に認められた。主な副作用はヘモグロビン減少（188例）、白血球数減少（184例）、好中球数減少（176例）であった。重篤な副作用は、貧血38例（18.7%）、血小板減少症32例（15.8%）及び発熱22例（10.8%）等であった。[7.1参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.7 海外第III相試験［JHQG試験］

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象[注9]に本剤とパクリタキセルとの併用投与（GT群:3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1250mg/m²を投与）をパクリタキセル単独投与（T群:3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m²を投与）と比較した第III相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった[11]。

注9）臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

	GT群	T群	HR(95%CI)	p値
生存期間	18.6ヵ月[注10]	15.8ヵ月[注10]	0.817 (0.667-1.000)	0.0489[注11]
無増悪 生存期間	5.3ヵ月[注10]	3.4ヵ月[注10]	0.74 (0.62-0.88)	0.0008[注11]
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差[注12]:15.1% (95%CI:7.1-23.2)	

注10）中央値
注11）log-rank検定
注12）GT群-T群

本試験の本剤群における副作用（臨床検査値異常変動を含む）は262例中256例（97.7%）に認められた。主な副作用は脱毛症（231例）、ニューロパチー（167例）、ヘモグロビン減少（158例）であった。重篤な副作用は発熱性好中球減少症8例（3.1%）、好中球数減少6例（2.3%）、ヘモグロビン減少、発熱4例（1.5%）等であった。[7.2参照]

***17.1.8 国際共同第III相試験（KEYNOTE-355試験）**

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ200mg3週間間隔投与+化学療法（本剤［3週を1コースとし、本剤1000mg/m²を各コースの1日目、8日目に投与］及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法[注14]の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法（本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法[注15]を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブの投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性（CPS[注13] ≧10）の患者323例（日本人28例を含む）においてPFSを有意に延長した（表1及び図1）[12]。
PD-L1陽性（CPS≧10）のペムブロリズマブ＋本剤及びカルボプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例125例中122例（97.6%）（日本人14例中14例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血75例（60.0%）、悪心64例（51.2%）、好中球減少症63例（50.4%）、好中球数減少44例（35.2%）、疲労42例（33.6%）、血小板数減少41例（32.8%）、血小板減少症40例（32.0%）、白血球減少症35例（28.0%）、ALT増加35例（28.0%）、嘔吐30例（24.0%）、白血球数減少30例（24.0%）及びAST増加27例（21.6%）であった。[7.2参照]

注13）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

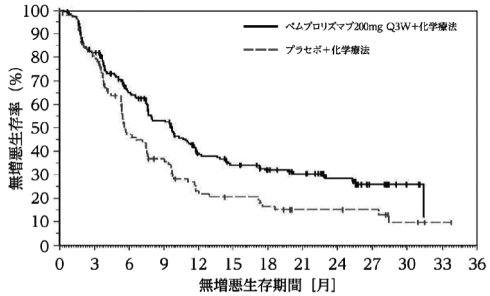
表1）有効性成績（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］

		ペムブロリズマブ 200mg Q3W +化学療法[注14] (220例)	プラセボ +化学療法[注15] (103例)
PFS†	中央値[月] (95%信頼区間)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.65 (0.49, 0.86) 0.0012	−

†:RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
‡:層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較
§:層別ログランク検定
Q3W:3週間間隔投与

注14）ペムブロリズマブ200mg Q3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［本剤1000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。

注15）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［本剤1000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。



at risk数

ペムブロリズマブ200mg Q3W＋化学療法	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
プラセボ＋化学療法	103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

図1）PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゲムシタビン（dFdC）は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物（dFdCDP）及び三リン酸化物（dFdCTP）となり[13]、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す[14]。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸（dCTP）と競合しながら[14]DNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死（アポトーシス）を誘発する[15]。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより[16),17]、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が増強される。

18.2 抗腫瘍効果

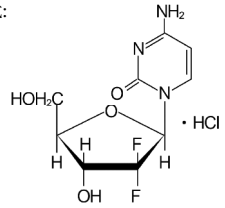
ゲムシタビン（dFdC）は、非小細胞肺癌や乳癌をはじめとする第1継代ヒト固形腫瘍細胞、並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示し[18)-25)]、その作用は濃度及び時間依存的であった[19),21)]。dFdCは、異種移植ヒト固形腫瘍モデル

を用いた試験においても、非小細胞肺癌細胞（CALU-6）、乳癌細胞（H-31、H-71）及び他の様々な腫瘍細胞に対してスケジュール依存的に[2,3]抗腫瘍効果を示した[24),26)-29)]。

すなわち、3～4日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞（H-74及びCPH SCLC54B）にも有効性がみられた[27),28)]。また、ヒト膵癌細胞（MIA PaCa-2及びPANC-1）[30)]、ヒト胆道癌細胞（TGBC2TKB及びHuCCT1）及びヒト尿路上皮癌細胞（639-V、BFTC-909、RT-4、RT-112）においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ゲムシタビン塩酸塩（Gemcitabine Hydrochloride）[JAN]
略　　号:GEM
化 学 名:(+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride
分 子 式:$C_9H_{11}F_2N_3O_4$・HCl
分 子 量:299.66
性　　状:白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
　水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
化学構造式:



融　　点:約237℃（分解）

22. 包装

〈ジェムザール注射用200mg〉
1バイアル
〈ジェムザール注射用1g〉
1バイアル

23. 主要文献

1）Esumi Y, et al.: Xenobiotica. 1994; 24(10): 957-964
2）社内資料: 転移性乳癌患者におけるゲムシタビンとパクリタキセル併用投与時の薬物動態
3）福岡正博 他: 癌と化学療法. 1996; 23(13): 1825-1832
4）横山晶 他: 癌と化学療法. 1996; 23(12): 1681-1688
5）福岡正博 他: 癌と化学療法. 1996; 23(13): 1813-1824
6）Okada S, et al.: Japanese Journal of Clinical Oncology. 2001; 31(1): 7-12
7）Rothenberg M. L, et al.: Annals of Oncology.1996; 7(4): 347-353
8）Burris H. A, et al.: Journal of Clinical Oncology. 1997; 15(6): 2403-2413
9）Okusaka T, et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2006; 57(5): 647-653
10）Von der Maase H, et al.: Journal of Clinical Oncology. 2000; 18(17): 3068-3077
11）Albain K. S, et al.: Journal of Clinical Oncology. 2008; 26(24): 3950-3957
*12）Cortes J, et al.: Lancet. 2020; 396: 1817-28
13）Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1988; 48(14): 4024-4031
14）Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1991; 51(22): 6110-6117
15）Plunkett W, et al.: Seminars in Oncology. 1995; 22(4 Suppl II): 19-25
16）Plunkett W, et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. 1991; Part A: 125-130
17）Plunkett W, et al.: Molecular Pharmacology. 1990; 38(4): 567-572
18）Von Hoff D. D, et al.: Anti-Cancer Drugs. 1992; 3(2): 143-146
19）Peters G. J, et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. 1991; Part A, 57-60
20）Bhalla K, et al.: Gynecologic Oncology. 1992; 45(1): 32-39
21）Momparler R. L, et al.: Anti-Cancer Drugs. 1991; 2(1): 49-55
22）Weber G, et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992; 184(2): 551-559
23）Rockwell S, et al.: Oncology Research. 1992; 4(4-5): 151-155
24）Hertel L. W, et al.: Cancer Research. 1990; 50(14): 4417-4422
25）Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1990; 50(12): 3675-3680
26）Braakhuis B. J. M, et al.: Cancer Research. 1991; 51(1): 211-214
27）Kristjansen P. E. G, et al.: Annals Oncology. 1993; 4(2): 157-160
28）藤田昌英 他: 癌と化学療法. 1994; 21(4): 517-523
29）Peters G. J, et al.: Seminars in Oncology. 1995; 22(4 Suppl II,): 72-79
30）Schultz R. M, et al.: Oncology Research. 1993; 5(6-7): 223-228

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

＊＊2024年6月改訂（第4版、効能変更、用法変更及び用量変更）
＊2023年5月改訂（第3版）

貯　　法：室温保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号
874291

	注射液50 mg	注射液150 mg	注射液450 mg
承認番号	21800AMX10584	21800AMX10583	21800AMX10588
販売開始	1990年5月	1990年5月	1990年5月

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方　カルボプラチン注射液
毒薬、処方箋医薬品[注)]

パラプラチン®注射液50mg
パラプラチン®注射液150mg
パラプラチン®注射液450mg
PARAPLATIN® INJECTION

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。］

2.2 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名		パラプラチン注射液50 mg	パラプラチン注射液150 mg	パラプラチン注射液450 mg
成　　分		1バイアル中の分量		
		5 mL	15 mL	45 mL
有効成分	カルボプラチン	50 mg	150 mg	450 mg

3.2 製剤の性状

販　売　名	パラプラチン注射液50 mg	パラプラチン注射液150 mg	パラプラチン注射液450 mg
色・剤形	無色～微黄色澄明の注射液		
pH	5.0～7.0		
浸透圧比	約0.1（日局生理食塩液に対する比）		

＊＊4. 効能又は効果

○頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌、子宮体癌

○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

＊＊6. 用法及び用量

〈頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌〉

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400 mg/m^2（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

〈乳癌〉

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400 mg/m^2（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

〈小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635 mg/m^2（体表面積）を1日間点滴静注又は400 mg/m^2（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

また、1歳未満もしくは体重10 kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560 mg/m^2（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6 mg/kgとする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

〈子宮体癌〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回AUC5～6 mg・min/mL相当量を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

〈効能共通〉
本剤投与時、投与量に応じて250 mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

**7. 用法及び用量に関連する注意
〈子宮体癌〉
AUC目標値及び腎機能に基づく本剤の投与量については、関連する学会の最新のガイドライン等を参考に設定すること。

**8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9.1.1-9.1.2、11.1.1、11.1.4-11.1.5、11.1.12 参照]
8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.18 参照]
8.3 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
8.4 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
8.5 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

〈小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉
8.6 関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」等）を熟読すること。

〈乳癌〉
8.7 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：カルボプラチン（乳癌）」等）を熟読すること。

〈子宮体癌〉
8.8 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：カルボプラチン（子宮体癌）」等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 骨髄抑制のある患者
骨髄抑制を増悪させることがある。[8.1、11.1.1 参照]
9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。[8.1、11.1.1 参照]
9.1.3 水痘患者
致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者
腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。
9.2.1 前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者
初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。骨髄抑制が強くあらわれることがある。
9.2.2 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者
骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標としてGFR（Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値）等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。

9.3 肝機能障害患者
代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。

9.4 生殖能を有する者
9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]
9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。[2.3、9.4.2 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等
9.7.1 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
9.7.2 外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

9.8 高齢者
用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
	本剤と放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意すること[1)]。	機序不明
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により､肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告があるので、十分注意すること[1)]。	機序不明
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

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 骨髄抑制

汎血球減少（0.1%未満)､貧血（ヘモグロビン減少（40.1%)、赤血球減少（36.1%)、ヘマトクリット値減少（31.7%))、白血球減少（56.4%)、好中球減少（7.4%)、血小板減少（42.7%)､出血（0.1%未満）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1-9.1.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）

チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣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。なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる。[15.1.3 参照]

11.1.3 間質性肺炎（0.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 急性腎障害（0.1%未満)、**ファンコニー症候群**（頻度不明）

急性腎障害、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止し､適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

11.1.5 肝不全、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.6 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍（いずれも頻度不明）

11.1.7 出血性腸炎、偽膜性大腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、偽膜性大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。

11.1.8 麻痺性イレウス（0.1%未満）

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

11.1.9 脳梗塞（0.1%未満)、**肺梗塞**（頻度不明）

11.1.10 血栓・塞栓症（頻度不明）

血栓・塞栓症（肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等）があらわれることがある。

11.1.11 心筋梗塞、うっ血性心不全（頻度不明）

11.1.12 溶血性尿毒症症候群（頻度不明）

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.13 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）

急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.14 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

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。

11.1.15 急性膵炎（頻度不明）

血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

11.1.16 難聴（0.1%未満）

難聴、耳鳴等があらわれることがある。

11.1.17 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）

歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.18 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し､適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.2 参照]

11.1.19 うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲（頻度不明）

うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがある。

11.1.20 溶血性貧血（頻度不明）

クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心･嘔吐[注1)]（50.5%)、食欲不振（45.4%）	下痢、口内炎、腹痛、便秘	口渇	
腎臓		血尿、蛋白尿	乏尿	
過敏症[注2)]		発疹	瘙痒感	蕁麻疹
精神神経系		末梢神経障害（しびれ等)、頭痛	耳鳴､聴力低下、視力障害､眩暈、痙攣､異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安、不眠	
肝臓	ALT上昇（10.2%）	AST上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇		

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
循環器			心電図異常（期外収縮）、心悸亢進、血圧上昇、血圧低下、不整脈（頻脈、徐脈、心房細動、心房粗動、房室ブロック）	
電解質		血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群	
皮膚	脱毛(18.3%)		色素沈着、爪の変色、皮膚疾患	
その他	全身倦怠感(18.6%)	発熱、浮腫	疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)、低蛋白血症	無力症、尿酸上昇、悪寒、脱水、体重減少、アルブミン低下、呼吸困難

注1）処置として制吐剤等の投与を行う。
注2）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。
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時までの国内臨床試験620例に製造販売後の使用成績調査5,598例を含めた総症例6,218例による

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、イオウを含むアミノ酸（メチオニン及びシスチン）輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。

14.1.2 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。［14.2.1 参照］

14.1.3 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

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

14.1.5 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。［14.1.2 参照］

14.2.2 本剤は、生理食塩液等の無機塩類（NaCl、KCl、$CaCl_2$等）を含有する輸液に混和するときは、8時間以内に投与を終了すること。

14.2.3 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、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。

15.1.3 本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。［11.1.2 参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。

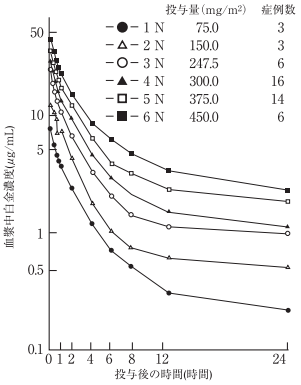
15.2.2 ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

癌患者にパラプラチンをカルボプラチンとして75～450 mg/m^{2}注)を1回点滴静注したときの血中濃度の推移は3相性の減衰曲線を示し、α相の半減期は0.16～0.32時間、β相は1.29～1.69時間、γ相は22～32時間であり、大部分のカルボプラチンは投与後速やかに、また、時間の経過とともに緩慢に血中より消失した[2)～4)]。

注）本剤の承認された用量は300～400 mg/m^{2}である。



カルボプラチン投与後の血漿中白金濃度

16.5 排泄

本剤の癌患者における尿中排泄は、投与後比較的速く、投与後24時間に57～82%が排泄された[2),3)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験成績

臨床第Ⅱ相試験（本剤単独療法）による疾患別奏効率（寛解率）は次のとおりである。

疾患名	解析対象症例数	著効(CR)	有効(PR)	不変(NC)	進行(PD)	奏効率%(CR+PR)
頭頸部癌[5)]	67	1	13	35	18	20.9
肺小細胞癌[6)～9)]	116	1	30	56	29	26.7
睾丸腫瘍[10)]	21	1	9	7	4	47.6
卵巣癌[11)]	50	5	14	22	9	38.0
子宮頸癌[12)]	32	2	5	16	9	21.9
悪性リンパ腫[13)]	33	2	11	20		39.4

*）著効=完全寛解、有効=不完全寛解、不変・進行=無寛解

また、頭頸部癌及び卵巣癌を対象とした本剤を含む併用化学療法とシスプラチンを含む併用化学療法との臨床第Ⅲ相比較試験でも本剤の有用性が認められている[14),15)]。

臨床第Ⅱ相試験及び臨床第Ⅲ相試験の安全性評価症例620例（承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の223例を含む）において報告された副作用及び臨床検査値異常の発現率は88.7%であり、主なものは悪心・嘔吐49.2%、食欲不振40.0%、全身倦怠感19.7%、発熱4.2%、血小板減少49.7%、白血球減少49.5%、ヘモグロビン減少37.4%、赤血球減少20.7%、ヘマトクリット値減少14.5%、AST上昇9.7%、ALT上昇9.5%、BUN上昇4.0%、クレアチニン・クリアランス低下2.7%、血中クレアチニン上昇2.3%等であった。

なお、パラプラチンはシスプラチンの臨床第Ⅱ相試験成績と比べ奏効率において統計学的に有意差は認められなかったが、シスプラチンの治療に耐えられない患者（腎機能が低下している患者、大量の水分負荷により心・循環器に障害を及ぼす患者、腎、尿路、膀胱の排尿経路に閉塞性障害を有する患者、悪心・嘔吐等の消化器症状が強くあらわれ治療に支障をきたす患者）に選択投与が可能であり、また、末梢神経障害、聴器毒性の発現率はシスプラチンより低かった。

17.1.2 海外臨床試験成績

海外における非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法による奏効率及び生存期間は次のとおりである。

研究者	解析対象症例数	奏効例（CR＋PR）	奏効率（%）	生存期間（中央値）
Kreisman et al.[16]	70	11	16	6.5カ月
Kramer et al.[17]	50	6	12	–
Bonomi et al.[18]	88	8	9	31.7週

また、近年、非小細胞肺癌に対して本剤を含む併用化学療法が汎用されており、これら併用化学療法における奏効率及び生存期間は次のとおりである。

併用療法	解析対象症例数	奏効例（CR＋PR）	奏効率（%）	生存期間（中央値）
カルボプラチン＋エトポシド[19]	102	16	16	27週
カルボプラチン＋パクリタキセル[20]	190	43	23	233日

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

癌細胞内のDNA鎖と結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている[21)~23)]。

18.2 抗腫瘍作用

マウスのL1210白血病、P388白血病、B16メラノーマ、colon26結腸癌、M5076卵巣癌、Lewis肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。シスプラチン耐性卵巣癌細胞株KFr及びTYK-nu(R)細胞に対しカルボプラチンは交叉耐性を示したが、その程度はシスプラチンの1/2又は1/4であった[24)~30)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カルボプラチン（Carboplatin）

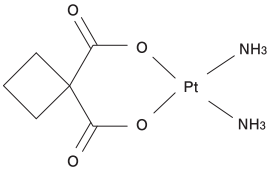
化学名：(*SP*-4-2)-Diammine[cyclobutan-1, 1-dicarboxylato(2-)-*O*, *O'*]platinum

分子式：$C_6H_{12}N_2O_4Pt$

分子量：371.25

性状：カルボプラチンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。
水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 冷蔵庫保存では、結晶が析出することがある。

22. 包装

〈パラプラチン注射液50 mg〉
5 mL［1バイアル］

〈パラプラチン注射液150 mg〉
15 mL［1バイアル］

〈パラプラチン注射液450 mg〉
45 mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）F.Pein,et al.：J.Clin.Oncol. 1994; 12(5): 931-936
2）木村禧代二他：Oncologia. 1988; 21(4): 88-94
3）藤原恵一他：癌と化学療法. 1988; 15(6): 1943-1948
4）佐々木康綱他：Chemotherapy. 1989; 37(3): 280-284
5）犬山征夫他：癌と化学療法. 1988; 15(7): 2131-2138
6）木村禧代二他：癌と化学療法. 1988; 15(7): 2139-2144
7）小松彦太郎他：癌と化学療法. 1988; 15(8): 2313-2318
8）T.Tamura,et al.：Jpn.J.Clin.Oncol. 1988; 18(1): 27-32
9）木村禧代二他：癌と化学療法. 1988; 15(9): 2781-2785
10）新島端夫他：癌と化学療法. 1988; 15(8): 2305-2311
11）加藤　俊他：癌と化学療法. 1988; 15(8): 2291-2296
12）野田起一郎他：癌と化学療法. 1988; 15(11): 3067-3072
13）内藤和行他：癌と化学療法. 1988; 15(7): 2145-2151
14）犬山征夫他：耳鼻と臨床. 1988; 34(6): 1511-1519
15）加藤　俊他：癌と化学療法. 1988; 15(8): 2297-2304
16）H.Kreisman,et al.：Cancer Treat.Rep. 1987; 71(11): 1049-1053
17）B.S.Kramer,et al.：Am.J.Clin.Oncol. 1988; 11(6): 643-645
18）P.D.Bonomi,et al.：J.Clin.Oncol. 1989; 7(11): 1602-1613
19）J.Klastersky,et al.：J.Clin.Oncol. 1990; 8(9): 1556-1562
20）C.P.Belani,et al.：Ann.Oncol. 2005; 16(7): 1069-1075
21）吉谷徳夫他：日本産科婦人科学会雑誌. 1989; 41(1): 7-14
22）K.C.Micetich,et al.：Cancer Res. 1985; 45(9): 4043-4047
23）R.J.Knox,et al.：Cancer Res. 1986; 46(4): 1972-1979
24）W.C.Rose,et al.：Cancer Treat.Revi. 1985; 12(Suppl.A): 1-19
25）K.R.Harrap,et al.：Cisplatin,Current Status and New Developments.A.W.Prestayko,et al.ed.,Academic Press, 1980; 193-212
26）W.T.Brader,et al.：Cisplatin,Current Status and New Developments.A.W.Prestayko,et al.ed.,Academic Press, 1980; 171-182
27）W.C.Rose,et al.：Cancer Treat.Rep. 1982; 66(1): 135-146
28）F.H.Lee,et al.：Cancer Treat.Revi. 1983; 10(1): 39-51
29）善積　昇他：Human Cell. 1988; 1(3): 301-307
30）菊池義公他：癌と化学療法. 1988; 15(10): 2895-2898

24. 文献請求先及び問い合わせ先

クリニジェン株式会社　カスタマーセンター
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3
TEL 0120-192-109（フリーダイヤル）

*26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3
www.clinigen.co.jp

CLINIGEN
製造販売元
クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3

®：登録商標
PAR240601

＊＊2024年1月改訂（第6版）
＊2022年5月改訂（第5版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1[注1)]ヒト化モノクローナル抗体
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

テセントリク®点滴静注840mg
テセントリク®点滴静注1200mg
TECENTRIQ® for Intravenous Infusion

	点滴静注840mg	点滴静注1200mg
承認番号	30100AMX00261	23000AMX00014
販売開始	2019年11月	2018年4月

最適使用推進ガイドライン対象品目

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）PD-L1：Programmed Death-Ligand 1
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤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（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、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	テセントリク点滴静注840mg	テセントリク点滴静注1200mg
有効成分	1バイアル（14.0mL）中 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）[注)] 840mg	1バイアル（20.0mL）中 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）[注)] 1200mg
添加剤	1バイアル（14.0mL）中 L-ヒスチジン 43.4mg 氷酢酸 11.5mg 精製白糖 575.1mg ポリソルベート20 5.6mg	1バイアル（20.0mL）中 L-ヒスチジン 62.0mg 氷酢酸 16.5mg 精製白糖 821.6mg ポリソルベート20 8.0mg

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。

3.2 製剤の性状

販売名	テセントリク点滴静注840mg	テセントリク点滴静注1200mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	澄明～乳白光を呈する無色～帯褐黄色の液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧比	0.45～0.80	

＊4．効能又は効果

〈テセントリク点滴静注1200mg〉
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○進展型小細胞肺癌
○切除不能な肝細胞癌
〈テセントリク点滴静注840mg〉
○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

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 化学療法未治療のPD-L1陰性の扁平上皮癌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。

5.2 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して本剤を単独で投与する場合には、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.2参照]

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

〈PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉
＊5.4 腫瘍細胞におけるPD-L1発現率について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.6参照]

＊5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。また、本剤の延命効果は、PD-L1発現率（TC）により異なる傾向が示唆されていることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

〈進展型小細胞肺癌〉
5.6 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉
5.7 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。

5.8 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8参照]

〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉
5.9 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.10 PD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、

承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：*c-erb*B-2）

*6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	化学療法未治療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 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
進展型小細胞肺癌	カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
切除不能な肝細胞癌	ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回840mgを60分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患等の呼吸器障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の場合	本剤を中止する。
肝機能障害（切除不能な肝細胞癌を除く）	Grade 2（AST若しくはALTが基準値上限の3倍超かつ5倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超かつ3倍以下の増加）が5日を超えて継続する場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上（AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加）の場合	本剤を中止する。
肝機能障害（切除不能な肝細胞癌の場合）	・ベースラインのAST又はALTが基準値内の患者では、AST又はALTが基準値上限の3倍超かつ10倍以下に増加した場合 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の1倍超かつ3倍以下の患者では、AST又はALTが基準値上限の5倍超かつ10倍以下に増加した場合 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の3倍超かつ5倍以下の患者では、AST又はALTが基準値上限の8倍超かつ10倍以下に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	AST若しくはALTが基準値上限の10倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。

副作用	程度	処置
膵炎	・Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 ・Grade 2又は3の膵炎	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性の膵炎	本剤を中止する。
内分泌障害	Grade 3以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	・症候性の甲状腺機能低下症 ・症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値0.1mU/L未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。
	Grade 2以上の副腎機能不全	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	・Grade 2又は3の下垂体炎 ・Grade 2又は3の下垂体機能低下症	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	・Grade 4又は再発性の下垂体炎 ・Grade 4又は再発性の下垂体機能低下症	本剤を中止する。
脳炎、髄膜炎	全Grade	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
	全Gradeのギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
重症筋無力症	全Grade	本剤を中止する。
皮膚障害	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
腎炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3の再発又はGrade 4の場合	本剤を中止する。
＊心筋炎	Grade 2以上の場合	本剤を中止する。
＊血球貪食症候群	全Grade	本剤を中止する。
眼障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。
	Grade 3以上の場合	本剤を直ちに中止する。

GradeはNCI-CTCAE（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

〈化学療法未治療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〉

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.3-17.1.5参照]

〈化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.3 扁平上皮癌の場合、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。

〈化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

＊**7.4** 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。

〈進展型小細胞肺癌〉

7.5 カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては「17. 臨床成績」の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.7参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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。患者の状態を十分に観察し、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た場合には、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、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること。

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、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。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 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎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肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［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。［11.1.5参照］

8.5 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能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）等を行うこと。また、必要に応じて、画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.6-11.1.8参照］

8.6 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。［11.1.11参照］

8.7 腎機能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。［11.1.13参照］

8.8 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.14参照］

8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.15参照］

〈化学療法未治療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〉

8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、投与中は定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.18参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1参照］

＊＊9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。［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性については不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 間質性肺疾患（2.8%）

［1.2、8.2、9.1.2参照］

＊11.1.2 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST増加（5.8%）、ALT増加（5.8%）、Al-P増加（1.8%）、γ-GTP増加（0.8%）、ビリルビン増加（1.4%）等を伴う肝機能障害、肝炎（0.8%）、硬化性胆管炎（頻度不明）があらわれることがある。［8.3参照］

＊11.1.3 大腸炎（1.2%）**、重度の下痢**（1.3%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 膵炎（0.1%）

11.1.5 1型糖尿病（0.1%）

糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。［8.4参照］

＊11.1.6 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.0%）、甲状腺機能亢進症（3.3%）、甲状腺炎（0.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.5参照］

＊11.1.7 副腎機能障害

副腎機能不全（0.5%）、急性副腎皮質機能不全（0.1%未満）等の副腎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（0.2%）、下垂体機能低下症（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 脳炎（0.2%）**、髄膜炎**（0.2%）**、脊髄炎**（頻度不明）

＊11.1.10 神経障害

末梢性ニューロパチー（3.3%）、多発ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.11 重症筋無力症（頻度不明）

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。［8.6参照］

11.1.12 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）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

＊11.1.13 腎機能障害

急性腎障害（0.4%）、腎不全（0.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、腎炎（0.2%）等の腎機能障害があらわれることがある。［8.7参照］

＊11.1.14 筋炎（0.2%）**、横紋筋融解症**（0.1%）

［8.8参照］

11.1.15 心筋炎（0.1%）

［8.9参照］

11.1.16 血球貪食症候群（0.1%未満）

＊11.1.17 Infusion reaction（2.6%）

アナフィラキシーを含むInfusion reactionがあらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.1.18 発熱性好中球減少症（2.8%注））

本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症があらわれることがある。［8.10参照］

11.2 その他の副作用

		5%以上	1%以上～5%未満	1%未満
	精神神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	意識レベルの低下、回転性めまい、感覚鈍麻、失神
	眼			結膜炎、霧視、眼乾燥、流涙増加
*	消化器	下痢(11.2%)、悪心(10.2%)、食欲減退、便秘	嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	腹部膨満、消化不良、嚥下障害、リパーゼ増加、アミラーゼ増加
	循環器		高血圧	低血圧、頻脈、ほてり、潮紅
*	呼吸器		呼吸困難、咳嗽、気道感染、肺炎、鼻出血	発声障害、鼻炎、胸水、口腔咽頭痛、しゃっくり、喀血、鼻閉、低酸素症
*	皮膚	発疹、そう痒症	脱毛症、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、乾癬、紅斑性皮疹、寝汗
*	筋骨格系	関節痛	筋肉痛、筋骨格痛	筋力低下、筋痙縮、関節炎
*	泌尿器		高クレアチニン血症、蛋白尿	尿路感染
	血液	貧血、血小板減少、好中球減少	白血球減少、リンパ球減少	
*	代謝		低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低アルブミン血症、高血糖、脱水	血中甲状腺刺激ホルモン減少、高カリウム血症、低カルシウム血症、低リン酸血症
*	その他	疲労(14.5%)、無力症、発熱	浮腫、体重減少、倦怠感、悪寒、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	腫脹、過敏症、疼痛、胸痛、血中乳酸脱水素酵素増加

注）発現頻度は、IMpower150試験から集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.4 投与時には本剤を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加し、最終濃度を3.2～12.0mg/mLとした上で点滴静注する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルに本剤50mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

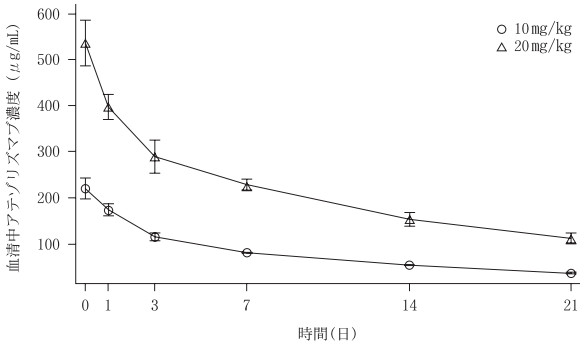
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20mg/kg[注1)]を90分（±15分）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。両用量群の全身クリアランスは同程度の値を示し、分布容積はほぼ血漿容量に相当した[1)]。

注1）承認された用法及び用量：1200mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

単回投与時の血清中濃度推移（各用量N=3、平均値±標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ（各用量N=3、平均値±標準偏差）

投与量 (mg/kg)	C_{max}* (μg/mL)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	$V_{d,ss}$ (L)	CL (L/day)	$t_{1/2}$ (day)
10	220± 21.9	2290± 101	3.72± 1.14	0.236± 0.0572	11.7± 0.969
20	536± 49.4	6630± 668	3.82± 0.718	0.213± 0.0609	13.0± 1.32

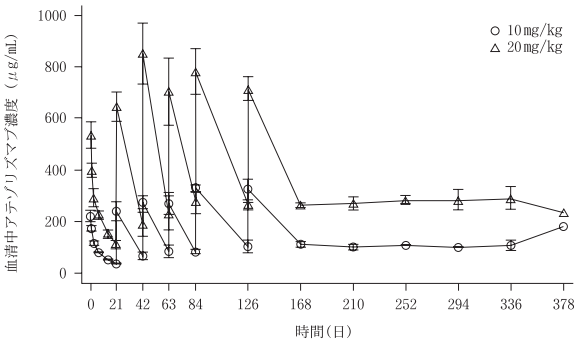
*C_{max}：初回投与時（Cycle 1 Day 1）の投与後30分の採血

16.1.2 反復投与

(1) 日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20mg/kg[注2)]を3週間間隔で90分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数の平均値は1.25～3.06であった[1)]。

注2）承認された用法及び用量：1200mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

反復投与時の血清中濃度推移（各用量N=1～3、平均値＋標準偏差）



(2) 非小細胞肺癌患者613例（日本人患者56例）を対象に本剤1200mgを3週間間隔で60分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。（1サイクル：21日）[2)]

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値±標準偏差（例数））

サイクル	採血時点	血清中濃度（μg/mL）
Cycle1 Day1	投与30分後	452±107（N=56）
Cycle2 Day1	投与前	98.2±32.4（N=46）
Cycle3 Day1	投与前	162±40.8（N=40）
Cycle4 Day1	投与前	188±55.6（N=35）
Cycle8 Day1	投与前	224±99.1（N=18）

(3) 乳癌患者451例（日本人患者34例）を対象に本剤840mgを2週間間隔で60分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。（1サイクル：28日）[3)]

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値±標準偏差（例数））

サイクル	採血時点	血清中濃度（μg/mL）
Cycle1 Day1	投与30分後	411±98.9（N=34）
Cycle2 Day1	投与前	178±67.5（N=32）
Cycle3 Day1	投与前	264±95.0（N=32）
Cycle4 Day1	投与前	293±116（N=29）
Cycle8 Day1	投与前	316±162（N=17）

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）

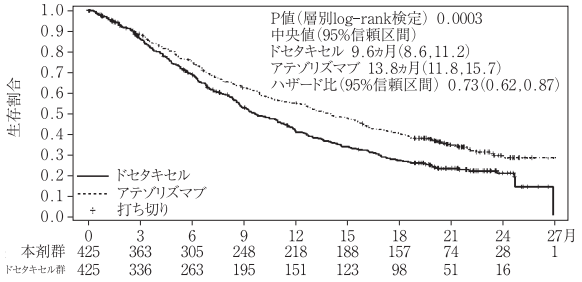
プラチナ製剤を含む化学療法歴[注1)]のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1225例（本剤群613例、ドセタキセル群612例）を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。

本剤1200mg又はドセタキセル75mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された850例（日本人64例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目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］：0.73［0.62,0.87］、P=0.0003［層別log-rank検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で13.8［11.8，15.7］カ月、ドセタキセル群で9.6［8.6，11.2］カ月であった[4)]。

本剤が投与された609例（日本人56例を含む）において390例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労87例（14.3%）、悪心53例（8.7%）、食欲減退52例（8.5%）、無力症51例（8.4%）、発熱49例（8.0%）、下痢47例（7.7%）、発疹42例（6.9%）、そう痒症38例（6.2%）等であった[5)]。

注1）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

OAK試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験(IMpower110試験)

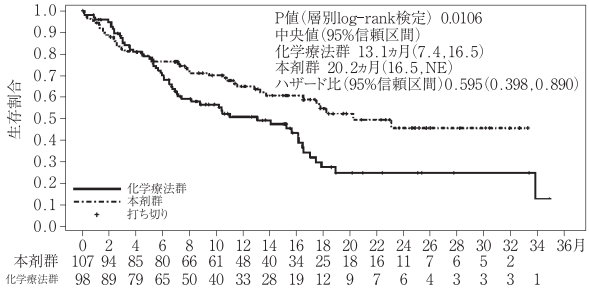
化学療法歴のない[注2)]、PD-L1陽性（腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率が1%以上）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者572例（日本人51例を含む）を対象に、本剤1200 mg（本剤群）の有効性及び安全性を、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びペメトレキセド又はゲムシタビンの併用投与（化学療法群）と比較する第Ⅲ相試験を実施した。中間解析の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く554例のITT-WT集団のうちTC3/IC3-WT[注3)]集団205例（日本人24例を含む）において、本剤群（107例）で化学療法群（98例）と比較して主要評価項目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］0.595［0.398，0.890］、P = 0.0106［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0413）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で20.2［16.5，推定不能］カ月、化学療法群で13.1［7.4，16.5］カ月であった[6)]。

本剤が投与された286例（日本人28例を含む）において173例（60.5%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労22例（7.7%）、無力症21例（7.3%）、悪心20例（7.0%）、食欲減退20例（7.0%）、甲状腺機能低下症19例（6.6%）、発疹19例（6.6%）、ALT増加18例（6.3%）、下痢17例（5.9%）等であった[7)]。

注2）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注3）腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率がそれぞれ50%以上又は10%以上と判定された患者。

IMpower110試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（TC3/IC3-WT集団）



17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）

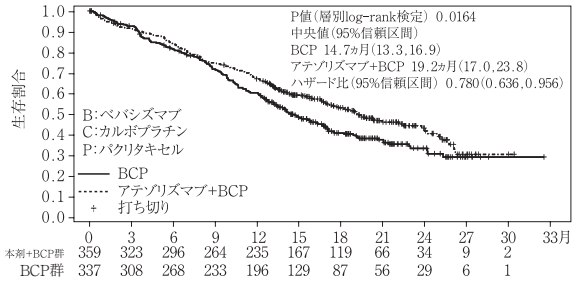
化学療法歴のない[注4)]、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1202例（日本人93例を含む）を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル［A群、402例］、又はカルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［B群、400例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［C群、400例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注5)]。2018年1月22日の中間解析の結果、*EGFR*遺伝子

変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く1045例（日本人67例を含む）のITT-WT集団において、本剤併用群（B群359例）で対照群（C群337例）と比較して主要評価項目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］：0.780［0.636，0.956］、P=0.0164［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0184）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群B群で19.2［17.0，23.8］カ月、対照群C群で14.7［13.3，16.9］カ月であった。なお、本剤併用群（A群349例）は対照群C群と比較して全生存期間において有意な延長は認められなかった[8]。また、日本人患者におけるITT-WT集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群（B群32例）で19.8［14.1，24.2］カ月、対照群（C群14例）で推定不能［13.2，推定不能］であった（ハザード比［95%信頼区間］：1.311［0.498，3.446］）[9]。本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え））が投与されたB群393例（日本人36例を含む）において370例（94.1%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症185例（47.1%）、悪心135例（34.4%）、疲労104例（26.5%）、貧血97例（24.7%）、食欲減退89例（22.6%）、末梢性ニューロパチー88例（22.4%）、下痢84例（21.4%）等であった。また、B群の日本人36例において7例（19.4%）に発熱性好中球減少症が認められた[9]。

注4）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注5）本剤1200mg、カルボプラチンAUC6、パクリタキセル200mg/m^2、ベバシズマブ（遺伝子組換え）15mg/kgを3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を3週間間隔で投与した。

IMpower150試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT-WT集団）



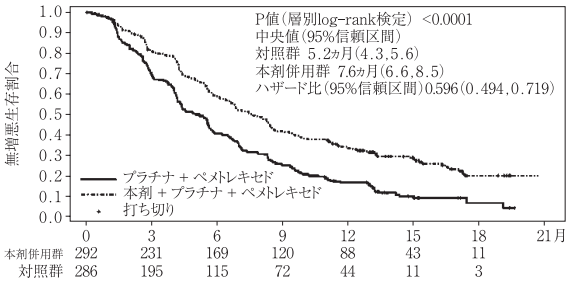
17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower132試験）

化学療法歴のない、扁平上皮癌を除く、*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者578例（日本人101例を含む）を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン＋ペメトレキセド［本剤併用群292例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン又はシスプラチン＋ペメトレキセド［対照群286例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注6]。全患者集団において、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］：0.596［0.494，0.719］、P<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準両側0.004）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で7.6［6.6，8.5］カ月、対照群で5.2［4.3，5.6］カ月であった。

本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン＋ペメトレキセド）が投与された291例（日本人48例を含む）において267例（91.8%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血113例（38.8%）、悪心96例（33.0%）、無力症59例（20.3%）等であった[10]。

注6）本剤1200mg、カルボプラチンAUC6又はシスプラチン75mg/m^2、ペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤及びペメトレキセドを3週間間隔で投与した。

IMpower132試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（IMpower130試験）

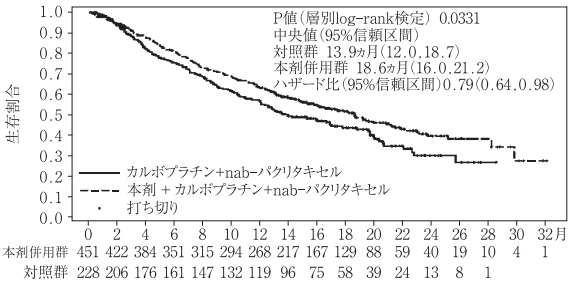
化学療法歴のない[注7]、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者724例を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、nab-パクリタキセル）［本剤併用群484例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋nab-パクリタキセル［対照群240例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注8]。中間解析の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く679例のITT-WT集団において、本剤併用群（451例）で対照群（228例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.791［0.637，0.982］、P=0.0331［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0425）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で18.6［16.0，21.2］カ月、対照群で13.9［12.0，18.7］カ月であった[11]。

本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋nab-パクリタキセル）が投与された473例において455例（96.2%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血248例（52.4%）、好中球減少症218例（46.1%）、悪心207例（43.8%）、疲労185例（39.1%）、下痢150例（31.7%）、脱毛症145例（30.7%）、血小板減少症127例（26.8%）、食欲減退107例（22.6%）、血小板数減少105例（22.2%）、嘔吐99例（20.9%）等であった[12]。

注7）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注8）本剤1200mg及びカルボプラチンAUC6を各サイクルの1日目に、nab-パクリタキセル100mg/m^{2}を各サイクルの1、8、15日目に3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤を3週間間隔で投与した。

IMpower130試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT-WT集団）



〈PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

＊17.1.6 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower010試験）

プラチナ製剤を含む術後補助療法後の術後病理病期IB（腫瘍径≥4cm）～ⅢA（UICC/AJCC病期分類第7版）の非小細胞肺癌患者1005例（日本人117例を含む）を対象に、本剤1200mgの有効性及び安全性を支持療法（BSC）[注9]と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注10]。中間解析の結果、PD-L1陽性（腫瘍細胞におけるPD-L1発現率（TC）が1%以上）のⅡ又はⅢA期集団において、本剤群（248例）でBSC群（228例）と比較して主要評価項目である無病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］0.659［0.495，0.877］、P=0.0039［層別log-rank検

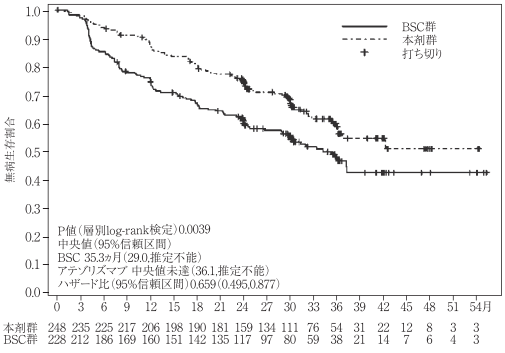
定]、有意水準両側0.0370)、中央値［95%信頼区間］は本剤群で中央値未達［36.1，推定不能］、BSC群で35.3［29.0，推定不能］カ月であった[13)]。

本剤が投与された495例（日本人56例を含む）において335例（67.7%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、甲状腺機能低下症53例（10.7%）、そう痒症43例（8.7%）、発疹40例（8.1%）、AST増加37例（7.5%）、ALT増加36例（7.3%）、甲状腺機能亢進症29例（5.9%）、発熱27例（5.5%）、関節痛26例（5.3%）等であった[14)]。

注9）プラチナ製剤を含む術後補助療法後に治験薬の投与はされず、観察のみ行った。

注10）本剤1200mgを3週間間隔で最大16回投与した。

IMpower010試験の無病生存期間のKaplan-Meier曲線（PD-L1陽性（TC≧1%）のⅡ又はⅢA期集団）



なお、副次的又は探索的解析のPD-L1発現状況別の無病生存期間及び全生存期間の結果は以下のとおりであった[14)]。

IMpower010試験のPD-L1発現状況別の無病生存期間*1（Ⅱ又はⅢA期集団）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［95%CI］（月）	ハザード比［95%CI］
1≦TC<50%	本剤	133	32.8［29.4，NE］	0.868*2
	BSC	114	31.4［24.0，NE］	［0.600，1.256］
TC≧50%	本剤	115	NE［42.3，NE］	0.432*2
	BSC	114	35.7［29.7，NE］	［0.272，0.684］

＊1：中間解析時のデータ：2021年1月21日カットオフ

＊2：非層別Cox比例ハザードモデル

CI：信頼区間、NE：未達又は推定不能

IMpower010試験のPD-L1発現状況別の全生存期間*1（Ⅱ又はⅢA期集団）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［95%CI］（月）	ハザード比［95%CI］
TC≧1%	本剤	248	NE［NE，NE］	0.772*2
	BSC	228	NE［NE，NE］	［0.509，1.170］
1≦TC<50%	本剤	133	NE［NE，NE］	1.218*3
	BSC	114	NE［NE，NE］	［0.705，2.104］
TC≧50%	本剤	115	NE［NE，NE］	0.366*3
	BSC	114	NE［NE，NE］	［0.181，0.742］

＊1：中間解析時のデータ：2021年1月21日カットオフ

＊2：層別Cox比例ハザードモデル

＊3：非層別Cox比例ハザードモデル

CI：信頼区間、NE：未達又は推定不能

〈進展型小細胞肺癌〉

17.1.7 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験（IMpower133試験）

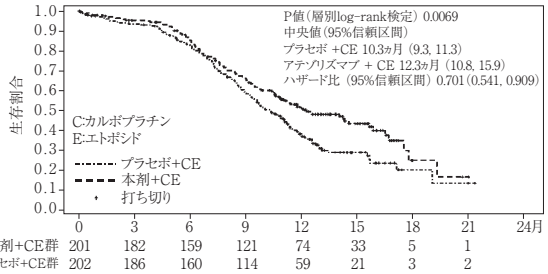
化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[注11)]403例（日本人42例を含む）を対象に、本剤1200mgとカルボプラチン＋エトポシドの併用療法（本剤群、201例）の3週間間隔投与の有効性及び安全性をプラセボとカルボプラチン＋エトポシドの併用療法（プラセボ群、202例）と比較する第Ⅰ/Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注12)]。中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.701［0.541，0.909］、P=0.0069［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0193）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で12.3［10.8，15.9］カ月、プラセボ群で10.3［9.3，11.3］カ月であった[15)]。

本剤とカルボプラチン＋エトポシドが投与された198例（日本人20例を含む）において188例（94.9%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血77例（38.9%）、好中球減少症72例（36.4%）、脱毛症69例（34.8%）、悪心63例（31.8%）、疲労42例（21.2%）、食欲減退41例（20.7%）等であった[16)]。

注11）進展型の基準はVeterans Administration Lung Study Group（VALG）staging system for SCLCに基づいて判断された。また、限局型小細胞肺癌に対する根治的化学放射線療法（CRT）を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又はCRTから6カ月以上経過した後に進展型小細胞肺癌と診断された患者も組み入れられた。

注12）本剤1200mg（又はプラセボ）及びカルボプラチンAUC5を各サイクルの1日目に、エトポシド100mg/m^{2}を各サイクルの1、2、3日目に3週間間隔で4サイクル投与後、本剤1200mg（又はプラセボ）を3週間間隔で投与した。

IMpower133試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



〈切除不能な肝細胞癌〉

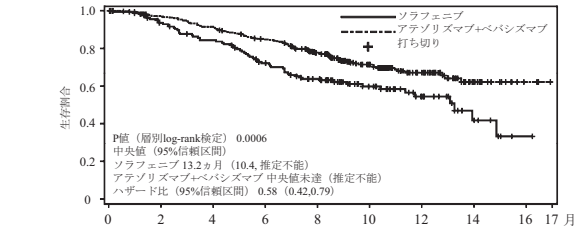
17.1.8 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMbrave150試験）

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13)]501例（日本人61例を含む）を対象に、本剤1200mgとベバシズマブ（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14)]。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[17)]。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］）。

本剤とベバシズマブ（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[17)]。

注13）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14）本剤併用群では本剤1200mg及びベバシズマブ（遺伝子組換え）15mg/kg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。

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



ソラフェニブ	165	143	127	105	86	45	24	7	1
アテゾリズマブ+ベバシズマブ	336	320	302	275	222	118	64	20	3

〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

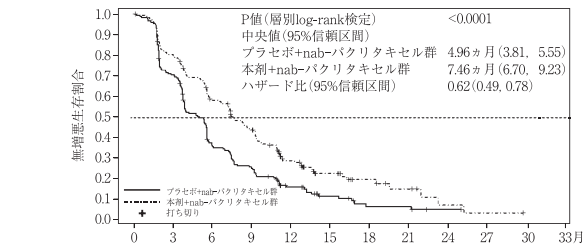
17.1.9 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpassion130試験）

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者902例（日本人65例を含む）を対象に、本剤＋nab-パクリタキセル併用療法（本剤群451例）とプラセボ＋nab-パクリタキセル併用療法（プラセボ群451例）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤840mgは2週間間隔、nab-パクリタキセル100mg/m^{2}は週1回（28日を1サイクルとし、第1、8、15日目に投与）で点滴静注した。なお、本剤群では、有害事象又はその他の理由によりどちらかの薬剤を中止した後は、本剤又はnab-パクリタキセルを同一の用法及び用量で病勢進行まで投与継続した。ランダム化された患者のうち、PD-L1陽性患者集団369例（日本人25例を含む）において、本剤群（185例）でプラセボ群（184例）と比較して主要評価項目[注15)]の一つ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］：0.62［0.49，0.78］、P<0.0001［層別log-rank検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で7.46［6.70，9.23］カ月、プラセボ群で4.96［3.81，5.55］カ月であった[18)]。

PD-L1陽性患者集団のうち、本剤とnab-パクリタキセルが投与された185例（日本人12例を含む）において180例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症109例（58.9%）、疲労85例（45.9%）、悪心83例（44.9%）、貧血49例（26.5%）、下痢41例（22.2%）、好中球減少症41例（22.2%）、末梢性ニューロパチー39例（21.1%）等であった[19)]。

注15）主要評価項目はランダム化されたすべての患者集団及びPD-L1陽性患者集団における無増悪生存期間及び全生存期間とした。

IMpassion130試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（PD-L1陽性患者集団）



プラセボ+nab-パクリタキセル群	184	127	62	44	22	11	5	5	1		
本剤+nab-パクリタキセル群	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アテゾリズマブは、ヒトPD-L1に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的なT細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[20)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
（Atezolizumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：H鎖（$C_{2191}H_{3362}N_{580}O_{665}S_{15}$）
L鎖（$C_{1032}H_{1593}N_{273}O_{334}S_6$）
分子量：144,610.56
構造式：アミノ酸214個のL鎖2本とアミノ酸448個のH鎖2本からなるタンパク質

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

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。

22．包装

〈テセントリク点滴静注840mg〉
14mL×1バイアル
〈テセントリク点滴静注1200mg〉
20mL×1バイアル

＊23．主要文献

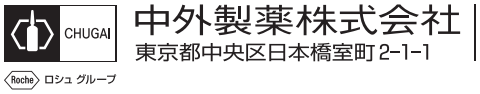
1）Mizugaki H，et al．Invest New Drugs．2016;34（5）:596-603
2）国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）（2018年1月19日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.4）
3）社内資料：薬物動態解析報告書（IMpassion130試験）
4）Rittmeyer A，et al．Lancet．2017;389（10066）:255-265
5）国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）（2018年1月19日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1.3）
6）Herbst R，et al．N Engl J Med．2020;383（14）:1328-1339
7）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower110試験）
8）Socinski MA，et al．N Engl J Med．2018;378（24）:2288-2301
9）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）
10）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower132試験）
11）West H，et al．Lancet Oncol．2019;20（7）:924-937
12）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（IMpower130試験）
13）Felip E，et al．Lancet．2021;398（10308）:1344-1357
14）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower010試験）
15）Horn L，et al．N Engl J Med．2018;379（23）：2220-2229
16）国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験（IMpower133試験）（2019年8月22日承認、申請資料概要 2.7.4.2.1.1）
17）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMbrave150試験）
18）Schmid P，et al．N Engl J Med．2018;379（22）：2108-2121
19）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpassion130試験）
20）効力を裏付ける試験（2018年1月19日承認、申請資料概要2.6.2.2）

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



Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

**2024年6月改訂（第6版）
*2022年8月改訂（第5版、効能変更、用法変更）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤
オシメルチニブメシル酸塩錠

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

タグリッソ®錠40mg
タグリッソ®錠80mg
TAGRISSO® Tablets 40mg・80mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
承認番号	22800AMX00385	22800AMX00386
販売開始	2016年5月	

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、電子添文を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌の治療法等を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、投与期間中にわたり、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。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。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

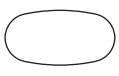
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
有効成分	1錠中 オシメルチニブ 40mg （オシメルチニブメシル酸塩として 47.7mg）	1錠中 オシメルチニブ 80mg （オシメルチニブメシル酸塩として 95.4mg）
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名		タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
剤形		明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠	明るい灰みの黄赤の楕円形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	約9mm	約14.5mm x 約7.3mm
	厚さ	約4.0mm	約5.3mm
重量		約0.26g	約0.52g
識別コード		AZ40	AZ80

*4. 効能又は効果

○*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
○*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

*5.1 *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用い、*EGFR*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。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。[17.1.1-17.1.4参照]

〈*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌〉

5.3 他のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者では、EGFR T790M変異が確認された患者に投与すること。

〈*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

*5.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応となる場合には、当該治療を終了した患者を対象とすること。

*5.5 病理病期IB期（AJCC/UICC 第7版）の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

*6. 用法及び用量

通常、成人にはオシメルチニブとして80mgを1日1回経口投与する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は36カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

**7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.4参照]

7.2 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤を減量する場合には、40mgを1日1回投与すること。

本剤の休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度	処置
間質性肺疾患/肺臓炎	－	本剤の投与を中止する。
QT間隔延長	500msecを超えるQTc値が認められる	481msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481msec未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3週間以内に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。
	重篤な不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	本剤の投与を中止する。

副作用	程度	処置
その他の副作用	Grade3以上	Grade2以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3週間以内にGrade2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

GradeはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に基づく。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧(PaO_2)、動脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。[9.1.2、11.1.2参照]

8.3 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

8.4 肝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投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患の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し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

**9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。

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。ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膣の上皮菲薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であるが、動物実験(ラット)で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はBreast Cancer Resistance Protein(BCRP)及びP糖蛋白質(P-gp)を阻害することが示されている。[16.4、16.7.2、16.7.3参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)等 [16.7.1参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 フェキソフェナジン、ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、アリスキレン等 [16.7.2参照]	副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のP-gp阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン等 [16.7.3参照]	副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等	QT間隔延長を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

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 **間質性肺疾患(3.3%)

間質性肺炎、肺臓炎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、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 **QT間隔延長(7.4%)[8.2、9.1.2参照]

11.1.3 **血小板減少(9.2%)、**好中球減少**(8.1%)、**白血球減少**(10.0%)、**貧血**(4.6%)[8.3参照]

11.1.4 **肝機能障害(8.5%)

ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

*11.1.5 **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明)、**多形紅斑**(0.3%)

11.1.6 うっ血性心不全(頻度不明)、**左室駆出率低下**(頻度不明)

**11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満1%以上	1%未満	頻度不明
** 皮膚	発疹・ざ瘡等(40.8%)、皮膚乾燥・湿疹等(26.2%)、爪の障害(爪囲炎を含む)(30.6%)、そう痒症(13.6%)	脱毛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、じん麻疹	皮膚潰瘍、多毛症、爪痛、皮膚疼痛、皮膚変色、皮膚感染、皮脂欠乏性湿疹、過角化、光線過敏性反応、毛細血管拡張症、蜂巣炎、皮膚反応、黄色板腫	毛髪障害、毛質異常、皮膚嚢腫、斑、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑、皮膚血管炎

		10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
**	消化器	下痢(38.7%)、口内炎(23.6%)	嘔吐、食欲減退、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良	口唇炎、舌痛、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、口腔咽頭痛、鼓腸、心窩部不快感、胃腸炎	口唇びらん、口腔知覚不全、食道痛、呼気臭、便意切迫、肛門周囲痛、痔出血
*	血液			リンパ球減少症	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、内出血発生の増加傾向、播種性血管内凝固、血球減少症、脾臓梗塞
*	神経		味覚異常、頭痛	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、脳梗塞、めまい、回転性めまい、異常感覚、感覚鈍麻	振戦、体位性めまい、記憶障害、構語障害、知覚過敏
**	眼		眼乾燥、結膜炎、霧視	眼瞼炎、角膜炎、白内障、流涙増加、眼刺激、羞明、視力低下、視力障害、眼そう痒症、眼精疲労、眼感染	黄斑浮腫、網膜出血、夜盲、眼の異物感
**	呼吸器		鼻乾燥、鼻出血、咳嗽	呼吸困難、気管支炎、肺感染、ウイルス性上気道感染、肺塞栓症、インフルエンザ、鼻漏、鼻の炎症、咽頭炎、気胸、湿性咳嗽、発声障害、鼻炎、咽喉乾燥、喉頭痛、しゃっくり、労作性呼吸困難	細菌性肺炎、鼻粘膜障害、咽頭出血、咽頭潰瘍、気縦隔症、胸膜炎
*	循環器		駆出率減少	非心臓性胸痛、動悸	房室ブロック
**	腎臓		クレアチニン増加	頻尿、尿路感染、腎機能障害、血尿、排尿困難、膀胱炎	腎結石症
**	全身		疲労、無力症、末梢性浮腫	発熱、四肢膿瘍、顔面浮腫、倦怠感	悪寒、ほてり
*	筋骨格系		筋痙縮、筋肉痛、四肢痛、関節痛	背部痛、筋骨格硬直、頚部痛	筋骨格痛、足変形、骨盤痛
**	感染症			耳感染	外耳炎、乳頭炎
**	代謝及び栄養障害		低カリウム血症	高カリウム血症、脱水、高血糖、低リン酸血症、高コレステロール血症	
	精神障害				うつ病、錯乱状態、幻覚、易刺激性
	血管障害			深部静脈血栓症、高血圧	静脈炎
	泌尿器・生殖器				外陰膣痛

		10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
**	その他		体重減少、ALP増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、アミラーゼ増加	高リパーゼ血症、血中コレステロール増加

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15. その他の注意

*15.1 臨床使用に基づく情報

国内で実施したEGFRチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査(全例調査)における多変量解析(主要解析)の結果、間質性肺疾患の病歴、ニボルマブ前治療歴は間質性肺疾患の発現因子となることが示唆されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管(舌を含む)及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。

***15.2.2** ラット及びイヌを用いた長期の反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量に相当する又は未満に相当する用量から瞼板腺の潰瘍形成、リンパ球浸潤及び導管拡張が認められた。

***15.2.3** ラットを用いた104週間がん原性試験において、AUC比較で臨床曝露量の0.2倍に相当する用量で水晶体線維の変性が認められた。また、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量で腸間膜リンパ節の血管腫が認められ、雌では血管腫様過形成の発生頻度の上昇が認められた。

****15.2.4** ラット及びイヌにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器の変化(精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等)が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者(11例)に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は中央値で約6時間(範囲:2～24時間)であり、終末相における消失半減期は平均で48.6時間(標準偏差:6.5時間)であった。なお、本剤投与時のオシメルチニブの最高血漿中濃度(C_{max})及び投与後0時間から72時間までの血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{(0\text{-}72)}$)は20～240mg[注)]の用量範囲で用量に比例して増加した。外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りである[1)]。

注)本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

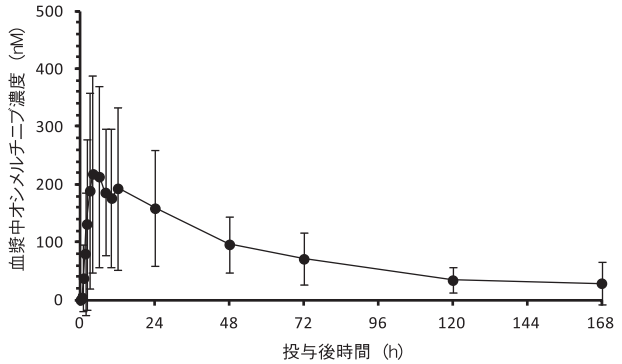


図1　外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときの血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=11）

表1　外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=11）

C_{max}（nM）	t_{max}（h）[a]	AUC（nM・h）[b]	$t_{1/2}$（h）[b]
247.2±173.6	6（2.07～23.83）	12170±7340	48.6±6.5

C_{max}　最高血漿中濃度
t_{max}　最高血漿中濃度到達時間
AUC　投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$t_{1/2}$　終末相における消失半減期
a　中央値（範囲）
b　n=9

16.1.2 反復投与

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第II相部分において、日本人進行非小細胞肺癌患者（32例）に本剤80mgを1日1回反復経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間（$t_{ss,max}$）は中央値で約6時間（範囲：2～11時間）であった。日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移並びにオシメルチニブ及びその活性代謝物（AZ5104及びAZ7550）の薬物動態パラメータは以下の通りである[1]。

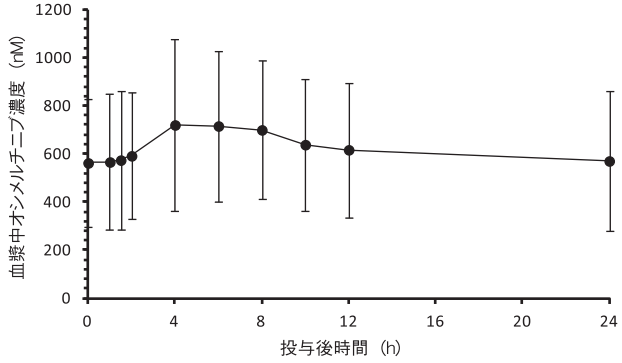


図2　日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目における血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=32）

表2　日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目におけるオシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550の薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=32）

	$C_{ss,max}$（nM）	$t_{ss,max}$（h）[a]	AUC_{ss}（nM・h）
オシメルチニブ	782.4±333	6（2～11.05）	14980±6809
AZ5104	80.43±46.83	6.04（0～23.93）	1619±972.3
AZ7550	60.75±17.09	8（0～11.95）	1260±378.5

$C_{ss,max}$　定常状態における最高血漿中濃度
$t_{ss,max}$　定常状態における最高血漿中濃度到達時間
AUC_{ss}　定常状態における投与間隔での血漿中濃度時間曲線下面積
a　中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康被験者（10例）に本剤80mgを単回経口投与及び^{14}Cで標識した本剤100μgを単回静脈内投与したとき、オシメルチニブの絶対バイオアベイラビリティは約70%であった[2]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

進行非小細胞肺癌患者（34例）に本剤80mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に食事による影響は認められなかった[3]（外国人データ）。

16.3 分布

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者（11例）に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの定常状態におけるみかけの分布容積は約1200Lであり、全身の組織に広く分布することが示唆された[1]。*In vitro* 試験において、オシメルチニブの血漿蛋白結合率は約95%であった[4]。

16.4 代謝

In vitro 試験において、オシメルチニブの代謝には主にCYP3A4及びCYP3A5が関与することが示唆された[5]。
血漿中に2種の活性代謝物（AZ5104及びAZ7550：ともにN-脱メチル体。ただし、代謝部位が異なる）が認められたが、これら代謝物の曝露量はオシメルチニブの約10%であった[1]。ヒトの尿及び糞便には12種以上の成分が検出されたが、そのうちの5種の成分が投与量の1%以上の割合で存在しており、オシメルチニブ（1.9%）、AZ5104（6.6%）及びAZ7550（2.7%）が含まれていた[6]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康被験者に^{14}Cで標識した本剤20mgを単回経口投与したとき、84日間までに放射能（投与量の67.8%）は主に糞便中に未変化体又は代謝物として排泄され、尿中排泄率は約14.2%であった。尿中に排泄された未変化体は投与量の2%未満であった[5]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害者

肝機能が正常な進行固形癌患者（10例）、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する進行固形癌患者（それぞれ7例及び5例）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC_{max}及びAUCは軽度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ51%（90%信頼区間：37%～72%）及び63%（90%信頼区間：47%～85%）、中等度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ61%（90%信頼区間：42%～89%）及び68%（90%信頼区間：50%～94%）であり、肝機能正常者に比べ軽度及び中等度肝機能障害者においてオシメルチニブの曝露量が高値を示すことはなかった[7]（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.6.2 腎機能障害者

腎機能が正常（クレアチニンクリアランスが90mL/min以上）な進行固形癌患者（8例）及び重度（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）の腎機能障害を有する進行固形癌患者（7例：透析患者は含まれていない）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC_{max}及びAUCは腎機能正常者に比べ重度腎機能障害者においてそれぞれ19%（90%信頼区間：-31%～107%）及び85%（90%信頼区間：-6%～264%）高値を示した[8]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

進行非小細胞肺癌患者（41例）に本剤80mg/日を強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシン（600mg/日を21日間投与）と併用投与したとき、オシメルチニブのAUC_{ss}は78%（90%信頼区間：76%～81%）、$C_{ss,max}$は73%（90%信頼区間：70%～76%）低下した[9]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 フェキソフェナジン

進行非小細胞肺癌患者（24例）を対象に本剤80mgをP-gpの基質であるフェキソフェナジン（120mg）と併用して単回投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC_{max}はそれぞれ56%（90%信頼区間：35%～79%）及び76%（90%信頼区間：49%～108%）増加した。また、本剤80mg/日を反復投与した後、フェキソフェナジン（120mg）を併用投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC_{max}はそれぞれ27%（90%信頼区間：11%～46%）及び25%（90%信頼区間：6%～48%）増加した[10]（外国人データ）。[10.、10.2参照]

16.7.3 ロスバスタチン

進行非小細胞肺癌患者（44例）を対象に本剤80mg/日を反復投与した後、BCRPの基質であるロスバスタチン（20mg）を併用投与したとき、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}はそれぞれ35%（90%信頼区間：15%～57%）及び72%（90%信頼区間：46%～103%）増

加した[11](外国人データ)。[10.、10.2参照]

16.7.4 その他の薬剤

(1) 健康被験者(57例)にオメプラゾールを5日間投与し、胃内pHを上昇させた条件にて、5日目に本剤80mgを併用投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に臨床上問題となる影響は認められなかった[3](外国人データ)。

(2) 進行非小細胞肺癌患者(36例)に本剤80mgを強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール(200mgを1日2回)と併用投与したとき、オシメルチニブの曝露量に臨床上問題となる影響は認められなかった(C_{max}は20%[90%信頼区間：13%～27%]低下、AUCは24%[90%信頼区間：15%～35%]増加)[9](外国人データ)。

(3) 進行非小細胞肺癌患者(49例)に本剤80mg/日を反復投与した後、CYP3Aの基質であるシンバスタチン(40mg)を併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量に臨床上問題となる影響は認められなかった(AUC及びC_{max}はそれぞれ9%[90%信頼区間：-8%～23%]及び23%[90%信頼区間：6%～37%]低下)[11](外国人データ)。

(4) *In vitro* 試験成績から、オシメルチニブはCYP1A2及びCYP3A4を誘導すること、並びにオシメルチニブがP-gp及びBCRPの基質であることが示された[12),13)]。

16.8 その他

16.8.1 薬物動態とQT間隔との関連性

国際共同第II相試験(AURA2試験)において、本剤を80mgの用量で1日1回反復投与された210例の進行非小細胞肺癌患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。単回投与時及び反復投与後の定常状態時にデジタルECGを頻回測定し、血漿中未変化体濃度とQT間隔との関連性を評価した。血漿中未変化体濃度とQTc間隔との関係を解析したところ、本剤の投与に起因するQTc間隔の延長は平均で14ms、その90%信頼区間の上限は16msと予測された[14]。

17. 臨床成績

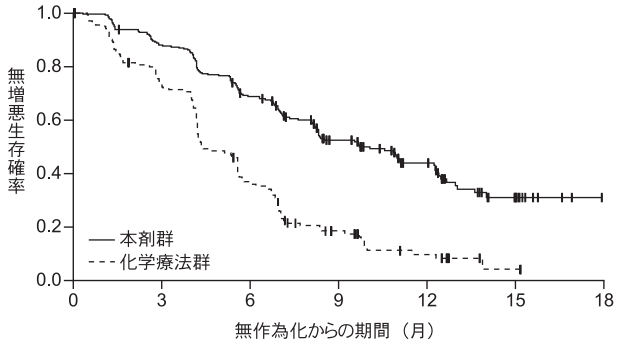
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相試験(AURA3試験)[15]

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異[注1]陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注2]419例(本剤群279例、化学療法群140例)(日本人63例[本剤群41例、化学療法群22例])を対象として、本剤80mgと化学療法(ペメトレキセドナトリウム水和物及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与)の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相非盲検無作為化試験が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で10.1[8.3～12.3]カ月、化学療法群で4.4[4.2～5.6]カ月であった(ハザード比[95%信頼区間]：0.30[0.23～0.41]、p<0.001)(2016年4月15日カットオフデータに基づく集計)。

注1) *EGFR* 遺伝子の活性型変異が腫瘍組織検体で確認され、かつ、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による一次治療後に病勢進行が確認された後に、エクソン20の変異(T790M)が認められた患者が組み入れられた。

注2)非小細胞肺癌のうち、扁平上皮癌が除外基準とされた。



Number at risk

本剤群	279	240	162	88	50	13	0
化学療法群	140	93	44	17	7	1	0

図1　AURA3試験における無増悪生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線

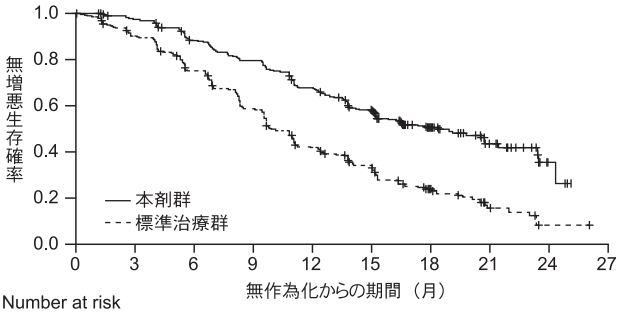
安全性評価対象症例279例(日本人41例を含む)中236例(84.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等87例(31.2%)、下痢86例(30.8%)、爪の障害(爪囲炎を含む)63例(22.6%)、皮膚乾燥・湿疹等53例(19.0%)等であった。また、日本人集団では41例中39例(95.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、爪の障害(爪囲炎を含む)20例(48.8%)、下痢14例(34.1%)、発疹・ざ瘡等14例(34.1%)、間質性肺疾患3例(7.3%)等であった。(2016年9月までの集計)[5.2参照]

17.1.2 国際共同第III相試験(FLAURA試験)[16]

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子の活性型変異[注3]陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注4]556例(本剤群279例、標準的な治療群277例)(日本人120例[本剤群65例、標準的な治療群55例])を対象として、本剤80mgと標準的な治療(ゲフィチニブ又はエルロチニブ塩酸塩)の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相二重盲検無作為化試験が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で18.9[15.2～21.4]カ月、標準的な治療群で10.2[9.6～11.1]カ月であった(ハザード比[95%信頼区間]：0.46[0.37～0.57]、p<0.0001)(2017年6月12日カットオフデータに基づく集計)。

注3) *EGFR* 遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失(Ex19del)又はエクソン21の変異(L858R)が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

注4)非小細胞肺癌のうち、腺癌又は腺癌が優勢の混合性の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。



Number at risk

本剤群	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
標準治療群	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

図2　FLAURA試験における無増悪生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線

安全性評価対象症例279例(日本人65例を含む)中253例(90.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等152例(54.5%)、下痢138例(49.5%)、皮膚乾燥・湿疹等93例(33.3%)、爪の障害(爪囲炎を含む)91例(32.6%)等であった。また、日本人集団では65例中64例(98.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等45例(69.2%)、下痢37例(56.9%)、爪の障害(爪囲炎を含む)35例(53.8%)、間質性肺疾患8例(12.3%)等であった。(効能・効果の一部変更承認時)[5.2参照]

*17.1.3 国際共同第III相試験(ADAURA試験)[17]

病理病期IB～IIIA期[注5](本邦では病理病期II～IIIA期の患者のみが組み入れられた)の *EGFR* 遺伝子変異[注3]陽性の非小細胞肺癌の術後患者[注6]682例を対象として、本剤80mgとプラセボの有効性及び安全性を比較する国際共同第III相二重盲検無作為化試験が実施された。事前に治験実施計画書に規定されていない時点の解析[注7]であるが、主要評価項目であるII～IIIA期[注8]の患者における主治医判定による無病生存期間の結果は、下表のとおりであった。

注5)切除検体の病理診断においてAJCC/UICC病期分類(第7版)に基づくStage IB、Stage II、又はStage IIIAに該当する患者が対象とされた。

注6)白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後化学療法歴の有無にかかわらず、非小細胞肺癌のうち、非扁平上皮癌の患者が組み入れられた。

注7)2020年1月17日及び2021年2月1日をデータカットオフとして2回の解析が実施された。

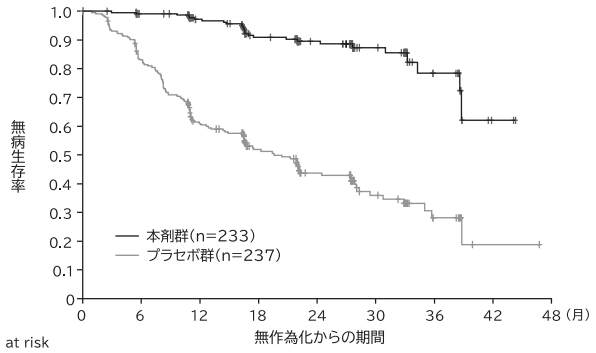
注8)AJCC/UICC病期分類(第7版)に基づくStage II、又はStage IIIAに該当する患者が対象とされた。

表1　II/IIIA期集団における無病生存期間の解析結果

	2020年1月17日データカットオフの解析		2021年2月1日データカットオフの解析	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
症例数(日本人症例数)	233(46)	237(53)	233(46)	237(53)
イベント数	26	130	48	154
無病生存期間(月)(中央値[95%信頼区間])	到達せず[38.8、算定不能]	19.6[16.6、24.5]	49.9[49.5、算定不能]	21.9[16.6、27.5]
ハザード比[a][95%信頼区間]	0.17[0.12、0.23]		0.18[0.14、0.25]	

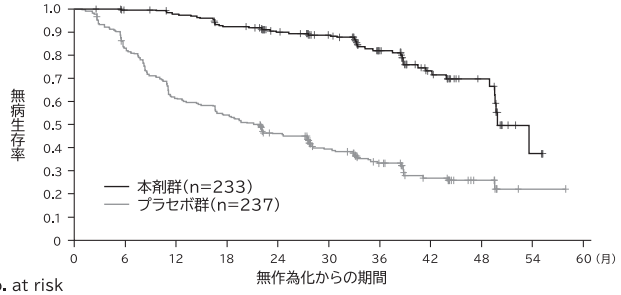
a　人種(アジア人、アジア人以外)、変異型(Ex19del、L858R)及び病理病期

（II期、IIIA期）で層別化した



No. at risk									
本剤群	233	219	189	137	97	52	18	2	0
プラセボ群	237	190	127	82	51	27	9	1	0

図3　ADAURA試験のII～IIIA期の患者における無病生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線（2020年1月17日データカットオフ）



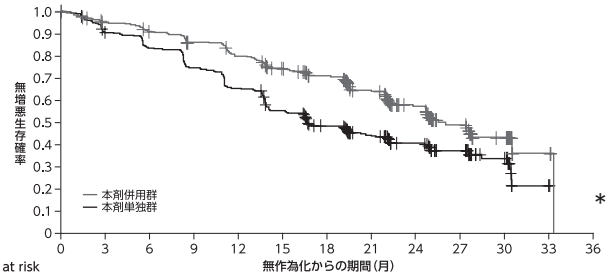
No. at risk											
本剤群	233	221	215	201	179	139	90	45	21	3	0
プラセボ群	237	191	141	124	97	69	41	23	9	1	0

図4　ADAURA試験のII～IIIA期の患者における無病生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線（2021年2月1日データカットオフ）

安全性評価対象症例337例（日本人46例を含む）中308例（91.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢135例（40.1%）、爪囲炎83例（24.6%）、皮膚乾燥71例（21.1%）、そう痒症60例（17.8%）、口内炎53例（15.7%）、ざ瘡様皮膚炎35例（10.4%）等であった。また、日本人集団では46例中45例（97.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢21例（45.7%）、爪囲炎21例（45.7%）、皮膚乾燥19例（41.3%）、口内炎13例（28.3%）、ざ瘡様皮膚炎12例（26.1%）、間質性肺疾患6例（13.0%）等であった。（2021年2月1日カットオフデータに基づく集計）［5.2参照］

**17.1.4 国際共同第III相試験（FLAURA2試験）[18)]

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子の活性型変異[注3)]陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注4)]557例（本剤併用群279例、本剤単独群278例）（日本人94例［本剤併用群47例、本剤単独群47例］）を対象として、本剤80mg及び化学療法（ペメトレキセドナトリウム水和物及び白金系抗悪性腫瘍剤）[注9)]の併用治療と本剤80mgによる単独治療の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相非盲検無作為化試験が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）の結果は、本剤併用群で25.5［24.7～算出不能］カ月、本剤単独群で16.7［14.1～21.3］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.62［0.49～0.79］、p＜0.0001）（2023年4月3日カットオフデータに基づく集計）。



Number at risk												
本剤併用群	279	254	241	225	207	187	165	133	84	42	21	3	0
本剤単独群	278	246	227	203	178	148	119	94	67	48	21	1	0

図5　FLAURA2試験における無増悪生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線（2023年4月3日データカットオフ）

安全性評価対象症例のうち、本剤併用群の276例（日本人47例を含む）中241例（87.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢85例（30.8%）、発疹・爪囲炎 各62例（22.5%）、口内炎56例（20.3%）等であった。また、日本人集団では47例中46例（97.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢29例（61.7%）、爪囲炎28例（59.6%）、口内炎27例（57.4%）、間質性肺疾患5例（10.6%）等であった。本剤単独群の275例（日本人46例を含む）中241例（87.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢94例（34.2%）、爪囲炎71例（25.8%）、皮膚乾燥59例（21.5%）等であった。また、日本人集団では46例中全例に副作用が認められ、主な副作用は、下痢31例（67.4%）、爪囲炎28例（60.9%）、口内炎23例（50.0%）、間質性肺疾患2例（4.3%）等であった（2023年4月3日カットオフデータに基づく集計）。［5.2、7.1参照］

注9）ペメトレキセド500mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC5mg・min/mL相当量を3週間間隔で4回投与後、ペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔で投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型変異（L858R等）を有するEGFRチロシンキナーゼ並びに活性型変異及びT790M変異を有するEGFRチロシンキナーゼに対して阻害作用を示すことにより、*EGFR*遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[19)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro* 試験

本剤は、EGFR活性型変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）由来PC9細胞株（Ex19del）、EGFR活性型変異及びT790M変異を有するNSCLC由来H1975（L858R/T790M）及びPC9VanR（Ex19del/T790M）細胞株の増殖を抑制した[20)]。

18.2.2 *in vivo* 試験

本剤は、EGFR活性型変異を有するNSCLC由来H3255（L858R）及びPC9細胞株、並びにH1975及びPC9VanR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[21)]。また、EGFR活性型変異及びT790M変異を肺で発現させたトランスジェニックマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[22)]。さらに、本剤は、PC9細胞株を脳内[23)]及び軟膜腔[24)]に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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オシメルチニブメシル酸塩（Osimertinib Mesilate）（JAN）

化学名

N-(2-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamide monomethanesulfonate

分子式

$C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$

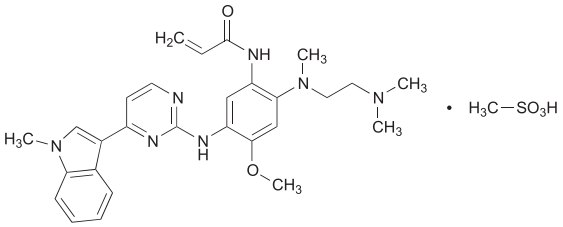
分子量

595.71

性状

本品は白色～褐色の粉末である。

化学構造式



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈タグリッソ錠40mg〉

28錠［14錠（PTP）×2］

〈タグリッソ錠80mg〉

14錠［14錠（PTP）×1］

**23. 主要文献

1）社内資料：非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験（AURA試験）及び国際共同第II相試験（AURA2試験）で認められた体内動態，2015

2）Vishwanathan K, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2019;8(2):198-207

3）Vishwanathan K, et al. J Clin Pharmacol. 2018;58(4) 474-484

4）社内資料：オシメルチニブのヒト血漿蛋白結合率，2016

5）Dickinson PA, et al. Drug Metab Dispos 2016;44(8):1201-1212

6）社内資料：ヒトに［^{14}C］-オシメルチニブを投与したマスバランス試験，2015（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3）

7）Grande E, et al. J Pharmacol Exp Ther 2019;369(2):291-299

8）Vishwanathan K, et al. Pharmacol Res Perspect. 2020;8(4):e00613. DOI: 10.1002/prp2.613

9）Vishwanathan K, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1156-

1169
10)Calvo E, et al. J Clin Pharmacol. 2019;59(8):1099-1109
11)Harvey RD, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(12):2877-2888
12)社内資料：CYPに対する誘導作用[*in vitro* 試験]，2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.7.5）
13)社内資料：P-gp及びBCRPの関与[*in vitro* 試験]，2013（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.7.6.1）
14)社内資料：血漿中濃度とQT間隔との関連性，2015（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.5.2.3）
15)Mok TS, et al. N Engl J Med. 2017;376(7):629-640
16)Soria JC, et al. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125
17)Wu YL, et al. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-1723
18)Planchard D, et al. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-1948
19)Cross DA, et al. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061
20)社内資料：*In vitro* における細胞増殖抑制作用，2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
21)社内資料：EGFR依存性腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍作用，2013～2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
22)社内資料：EGFRm/T790M変異を有するトランスジェニックモデルにおける抗腫瘍作用，2012（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
23)社内資料：脳転移異種移植モデルにおける抗腫瘍作用，2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.6）
24)Nanjo S, et al. Oncotarget. 2016;7(4):3847-3856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2016

AstraZeneca

PI590@A

TAG

2022年 3 月改訂（第 1 版、再審査結果）

日本標準商品分類番号	874229

貯　　法：室温保存
有効期間：カプセル：5年
　　顆粒：3年

	ユーエフティ配合カプセルT100	ユーエフティE配合顆粒T100	ユーエフティE配合顆粒T150	ユーエフティE配合顆粒T200
承認番号	22100AMX00783000	22100AMX00782000	22100AMX00781000	22100AMX00803000
販売開始	1984年 3 月	1992年 7 月	1992年 7 月	1992年 7 月

代謝拮抗剤

テガフール・ウラシル配合カプセル剤、テガフール（腸溶）・ウラシル配合顆粒剤
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）

ユーエフティ® 配合カプセル T100
ユーエフティ® E 配合顆粒 T100
ユーエフティ® E 配合顆粒 T150
ユーエフティ® E 配合顆粒 T200

UFT® combination capsules · UFT® E combination granules

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 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。[2.5、10.1 参照]

〈テガフール・ウラシル通常療法〉

1.2 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（特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上）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。[1.5、8.2、11.1.2 参照]

〈ホリナート・テガフール・ウラシル療法〉

1.3 本療法は、テガフール・ウラシル配合剤の細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められているので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、「2.禁忌」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。

1.4 本療法において重篤な下痢が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、患者の状態を十分観察し、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。[8.3、11.1.4、11.1.5 参照]

1.5 本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上）に臨床検査（肝機能検査、血液検査等）を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、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。[1.2、8.1、8.4、11.1.1、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発することがある。］

2.2 重篤な下痢のある患者［下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こすことがある。］

2.3 重篤な感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪することがある。］

2.4 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.5 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者［1.1、10.1 参照］

2.6 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	ユーエフティ配合カプセルT100	ユーエフティE配合顆粒T100	ユーエフティE配合顆粒T150	ユーエフティE配合顆粒T200
有効成分	1カプセル中 テガフール 100mg ウラシル 224mg	1包（0.5g）中 テガフール 100mg ウラシル 224mg	1包（0.75g）中 テガフール 150mg ウラシル 336mg	1包（1.0g）中 テガフール 200mg ウラシル 448mg
添加剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン	結晶セルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、タルク、ステアリン酸ポリオキシル40、マクロゴール6000、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン		

3.2 製剤の性状

販売名	ユーエフティ配合カプセルT100			
性状	白色の顆粒及び粉末を含む白色の不透明硬カプセル剤である。			
外形	2号カプセル TC434 / TC434			
大きさ・質量	全長（mm）	長径（mm）	短径（mm）	質量（mg）
	17.6	6.3	6.0	414.2
識別コード	TC434			

販売名	ユーエフティE配合顆粒T100	ユーエフティE配合顆粒T150	ユーエフティE配合顆粒T200
性状	テガフール（腸溶）顆粒とウラシル顆粒を配合した白～黄白色の顆粒剤である。		
識別コード	TC437	TC438	TC439

4. 効能又は効果

〈テガフール・ウラシル通常療法〉

次の疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解：
頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌

〈ホリナート・テガフール・ウラシル療法〉

結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈ホリナート・テガフール・ウラシル療法〉

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。

6. 用法及び用量

〈テガフール・ウラシル通常療法〉

通常、1日量として、テガフール300～600mg相当量を1日2～3回に分割経口投与する。

子宮頸癌については通常、1日量として、テガフール600mg相当量を1日2～3回に分割経口投与する。

他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は上記に準じて投与する。

製剤換算表

販売名		1日量（通常）	
		テガフール 300～600mg 相当量	（子宮頸癌の場合）テガフール 600mg相当量
ユーエフティ配合カプセルT100		3～6カプセル	6カプセル
ユーエフティE配合顆粒T100	0.5g分包	1.5～3.0g	3.0g
ユーエフティE配合顆粒T150	0.75g分包		
ユーエフティE配合顆粒T200	1.0g分包		

〈ホリナート・テガフール・ウラシル療法〉

結腸・直腸癌に対して通常、1日量として、テガフール300～600mg相当量（300mg/m^{2}を基準）を1日3回に分けて（約8時間ごとに）、食事の前後1時間を避けて経口投与する。

ホリナートの投与量は通常、成人にはホリナートとして75mgを、1日3回に分けて（約8時間ごとに）、テガフール・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈ホリナート・テガフール・ウラシル療法〉

7.1 食事の影響を受けるので、食事の前後1時間を避けて投与すること。[16.2.1 参照]

7.2 1日の投与スケジュールは以下を参考とする。

体表面積 (m^2)	UFT (mg/日)	1日の投与スケジュール（mg）		
		午前	午後	夜間
＜1.17	300	100	100	100
1.17-1.49	400	200	100	100
1.50-1.83	500	200	200	100
＞1.83	600	200	200	200

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[1.5、9.1.2 参照]

〈テガフール・ウラシル通常療法〉

8.2 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的（特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上）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。[1.2、9.1.1、9.1.2 参照]

〈ホリナート・テガフール・ウラシル療法〉

8.3 重篤な下痢・腸炎等が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.4、11.1.4、11.1.5 参照]

8.4 劇症肝炎、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上）に臨床検査（肝機能検査、血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.5、11.1.1、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制を除く）

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者（重篤な感染症を除く）

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.1、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 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。[11.1.7 参照]

9.1.4 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。[11.1.12 参照]

9.1.5 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[1)]。

9.1.6 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.1.7 前化学療法を受けていた患者

下痢、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者

肝障害が悪化するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤を投与された女性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（妊娠ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている）がある[2)]。[2.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[3)]。

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。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ので、特に消化器障害（下痢、口内炎等）、骨髄抑制があらわれやすい。

10. 相互作用

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）[1.1、2.5 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少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

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
フェニトイン[4)]	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。必要に応じてフェニトインの血中濃度を測定し、フェニトインの用量調節を行い、注意して投与すること。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	テガフールが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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。

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 骨髄抑制、溶血性貧血等の血液障害

汎血球減少（0.1%未満）、無顆粒球症（0.1%未満）（症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）、白血球減少（3.1%）、血小板減少（1.1%）、貧血（0.8%）、出血傾向（0.1%未満）、溶血性貧血（0.1%未満）等があらわれることがある。［1.5、8.4、9.1.1、9.1.2 参照］

11.1.2 劇症肝炎等の重篤な肝障害[5]（頻度不明）

［1.2、1.5、8.4 参照］

11.1.3 肝硬変（頻度不明）

長期投与においてAST、ALTの明らかな上昇を伴わずに肝硬変があらわれることがあるので、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、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。

11.1.4 脱水症状（頻度不明）

激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、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。［1.4、8.3 参照］

11.1.5 重篤な腸炎

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等（頻度不明）があらわれることがあるので、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]。［1.4、8.3 参照］

11.1.6 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）[7]（頻度不明）や意識障害（頻度不明）、失見当識（0.1%未満）、傾眠（0.1%未満）、記憶力低下（0.1%未満）、錐体外路症状（0.1%未満）、言語障害（0.1%未満）、四肢麻痺（頻度不明）、歩行障害（0.1%未満）、尿失禁（頻度不明）、知覚障害（0.1%未満）等があらわれることがある。

11.1.7 狭心症、心筋梗塞、不整脈

狭心症（0.1%未満）、心筋梗塞（頻度不明）、不整脈（心室頻拍等を含む）（頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常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[8,9]。［9.1.3 参照］

11.1.8 急性腎障害（0.1%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）

11.1.9 嗅覚脱失

嗅覚障害（0.1%未満）（長期投与症例に多い）があらわれ、嗅覚脱失（頻度不明）まで至ることがある。

11.1.10 間質性肺炎

間質性肺炎（0.1%未満）（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、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の投与など適切な処置を行うこと。

11.1.11 急性膵炎（頻度不明）

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 重篤な口内炎（頻度不明）、消化管潰瘍（0.1%）、消化管出血（0.1%未満）

［9.1.4 参照］

11.1.13 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液			赤血球減少、血色素減少、ヘマトクリット値減少、好中球減少、好酸球増多、リンパ球減少、好塩基球増多、平均赤血球容積（MCV）増加
肝臓注1)	肝機能障害（AST、ALTの上昇等）、黄疸	脂肪肝、Al-P上昇	総ビリルビン上昇
腎臓	腎機能障害（BUN、クレアチニンの上昇等）	蛋白尿、血尿	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口内炎、腹痛、味覚異常、心窩部痛、胸やけ	便秘、腹部膨満感、舌炎、口角炎、口渇、胃炎、嚥下困難、腹鳴	胃不快感、胃重感、口唇炎
精神神経系	倦怠感、眩暈、しびれ	頭痛、耳鳴	興奮、頭重感、末梢性ニューロパチー
皮膚注2)	色素沈着、爪の異常、脱毛、浮腫	びらん・皮膚炎、角化、紅潮、光線過敏症[10]、水疱	DLE様皮疹[11,12]、皮膚の乾燥、手足症候群
過敏症	発疹、そう痒	蕁麻疹	発赤
循環器		動悸、胸痛、胸内苦悶感、心電図異常（ST上昇等）	
その他	LDH上昇、発熱	関節痛、糖尿、血糖値上昇、灼熱感、結膜充血、咳・痰、血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛	血痰、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、無月経、CK（CPK）上昇、総蛋白低下、血清ナトリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下

・頻度は承認時、再審査終了時及びその後の市販後調査（カプセル、細粒、E顆粒）における副作用評価可能症例29586例より算出[13～18]。

注1）肝臓・胆管系障害としての頻度は1.8%であった。

注2）色素沈着、皮膚炎等の皮膚障害は手のひら、足裏等に発現しやすいとの報告がある[19]。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈顆粒剤〉

原則としてヒートシール包装のまま調剤すること。ヒートシール包装を開封して調剤すると、2種類（テガフールとウラシル）顆粒が不均一となり、配合比率が変化することがあるので注意すること。

14.2 薬剤交付時の注意

〈カプセル剤〉

14.2.1 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。

〈顆粒剤〉

14.2.2 テガフール顆粒が腸溶性なので、かまずに服用するように注意すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤を投与した患者に、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。

15.1.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

癌患者12例にユーエフティ（テガフール300mg相当量）を単回経口投与し、血中テガフール、5-FU及びウラシル濃度を測定した結果、テガフール濃度は投与後2時間で最高値13.7±1.1μg/mLを示し、以後漸次減少し、24時間後では3.6±0.8μg/mLであった。5-FU及びウラシル濃度はいずれも投与後30分にそれぞれ0.21±0.094μg/mL、3.0±1.8μg/mLの最高値を示し、以後低下して5-FUは3時間後で0.05±0.019μg/mL、ウラシルは6時間後で0.30±0.23μg/mLの値を示した[20]。

一方、ユーエフティ投与後における5-FUの血中、腫瘍周辺正常組織及び腫瘍内濃度を比較すると、腫瘍内濃度が高値を示した[21~27]。

16.2 吸収

〈ホリナート・テガフール・ウラシル療法〉

16.2.1 食事の影響

癌患者25例にクロスオーバー法で、空腹時及び食後（高脂肪食摂取後）にホリナート30mg及びテガフール・ウラシル配合剤（テガフール200mg相当量）を投与した場合、空腹時に比べて食後投与時のウラシルのAUC、テガフールから変換されたフルオロウラシルのAUCはそれぞれ66%、37%減少し、ホリナートのAUCは61%上昇した。一方、テガフールのAUCには著明な変化は認められなかった[28]。[7.1 参照]

16.4 代謝

テガフールから5-FUへの代謝に関与するヒト肝チトクロームP-450分子種としてCYP2A6が主であるとの報告がある[29]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈テガフール・ウラシル通常療法〉

17.1.1 国内臨床試験

ユーエフティ（テガフール300～600mg相当量）、1日2～3回分割経口投与による臨床成績を集計した結果、効果判定可能例数は699例であり、奏効率は23.3%（163/699例）であった[15~17,20,25,30~39]。

癌種別奏効率は次のとおりであった。

癌種	奏効率
頭頸部癌	31.0%（ 22/ 71）
胃癌	25.4%（ 58/228）
結腸・直腸癌	18.3%（ 15/ 82）
肝臓癌	16.7%（ 6/ 36）
胆のう・胆管癌	18.8%（ 3/ 16）
膵臓癌	17.4%（ 4/ 23）
肺癌	8.7%（ 4/ 46）
乳癌	30.2%（ 29/ 96）
膀胱癌	30.6%（ 11/ 36）
前立腺癌	14.7%（ 5/ 34）
子宮頸癌	19.4%（ 6/ 31）
合計	23.3%（163/699）

〈非小細胞肺癌〉

17.1.2 術後補助化学療法の大規模比較試験

Ⅰ期の原発性肺腺癌（完全切除例）を対象とし、ユーエフティ（テガフール250mg/m²相当量）の2年間経口投与による術後補助化学療法群と手術単独の経過観察群を比較（評価対象症例：それぞれ491例及び488例、追跡期間の中央値：それぞれ72ヵ月及び73ヵ月）した結果、生存期間のハザード比は0.71（95%信頼区間0.52-0.98、層別ログランク検定P=0.04）で、特にpT2（ユーエフティ群129例、経過観察群134例）において、生存期間のハザード比0.48（95%信頼区間0.29-0.81、ログランク検定P=0.005）と、ユーエフティは死亡リスクを低下させた[40]。

〈ホリナート・テガフール・ウラシル療法〉

本療法は国内外のブリッジング試験（国内：44例、外国：45例）及び外国臨床試験で検討されたものである。

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（ブリッジング試験）

結腸・直腸癌患者44例を対象に本療法※1を実施した結果、奏効率は36.4%（16/44例）であった[41]。

副作用評価可能症例数は44例であり、副作用発現率は95.5%（42/44例）であった。主な副作用は次のとおりであった。

副作用	発現率	副作用	発現率
下痢（グレード3）注1)	38.6%（9.1%）	口内炎（グレード3）	34.1%（4.5%）
食欲不振	31.8%	悪心	29.5%
倦怠感	29.5%	色素沈着	18.2%
白血球減少	25.0%	好中球減少	27.3%
赤血球減少（グレード3）	50.0%（4.5%）	ヘマトクリット値減少	40.9%
血小板減少（グレード3）	4.5%（2.3%）	AST（GOT）上昇（グレード3以上）	29.5%（2.3%）
ALT（GPT）上昇（グレード3以上）	36.4%（2.3%）	総ビリルビン上昇（グレード3）	47.7%（2.3%）

注1）グレード分類は、NCI-CTC（1998年）を基準とした。

※1：LV：75mg/日とUFT：300mg/m²/日（テガフール相当量）を併用連日28日間経口投与し、その後7日間休薬を1クールとする

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（ブリッジング試験）

結腸・直腸癌患者45例を対象に本療法※1を実施した結果、奏効率は34.1%（15/44例）であった[41]。

副作用評価可能症例数は45例であり、副作用発現率は100%（45/45例）であった。主な副作用は、下痢68.9%（31/45例）、倦怠感66.7%（30/45例）、悪心64.4%（29/45例）、嘔吐31.1%（14/45例）、腹痛26.7%（12/45例）であった。このうちグレード3以上の副作用は、下痢22.2%（10/45例）、腹痛6.7%（3/45例）、悪心及び嘔吐4.4%（2/45例）であった。

※1：LV：75mg/日とUFT：300mg/m²/日（テガフール相当量）を併用連日28日間経口投与し、その後7日間休薬を1クールとする

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

結腸・直腸癌を対象にホリナート・フルオロウラシル療法（ホリナート注射剤とフルオロウラシル注射剤の併用療法、5-FU/LV）と本療法（ホリナート・テガフール・ウラシル療法、UFT/LV）との生存期間の同等性検証を主目的とした非盲検デザインの比較試験を実施した。結果は以下のとおりで、生存期間はUFT/LVと5-FU/LVで同等であった[42]。

	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV※1	5-FU/LV※2	UFT/LV	5-FU/LV
例数	409	407	409	407
中央値（月）［95%信頼区間］	12.4［11.2, 13.6］	13.4［11.6, 15.4］	3.5［3.0, 4.4］	3.8［3.6, 5.0］
ハザード比※3［95%信頼区間］	0.964［0.826, 1.125］※4		0.823［0.708, 0.958］※5	
層併合ログランク検定※6	p=0.630		p=0.011	

※1 LV：75mg又は90mg/日とUFT：300mg/m²/日（テガフール相当量）を併用連日28日間経口投与し、その後7日間休薬を1クールとする

※2 LV：20mg/m²/日と5-FU：425mg/m²/日を週5日間連日静脈内投与し、その後23日間休薬を1クールとする注2)

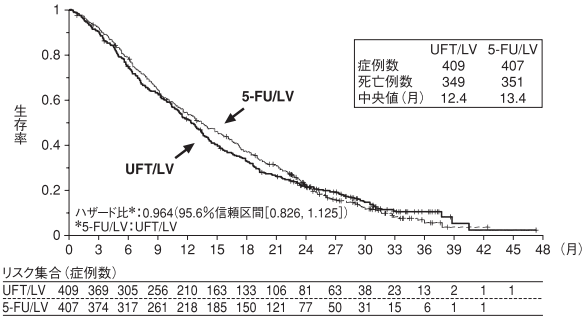
※3 ハザード比（5-FU/LV：UFT/LV）

※4 95.6%信頼区間

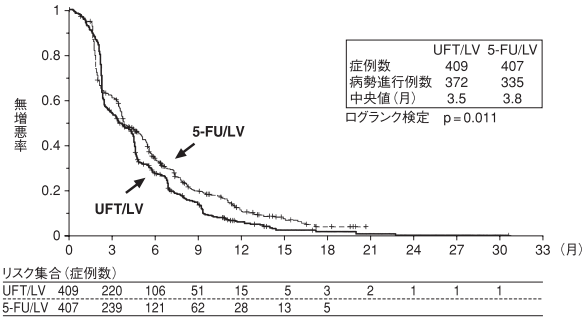
※5 95.1%信頼区間

※6 層別因子：前補助療法の有無、ECOG PSの0,1対2、測定可能病変の有無

注2）本試験における5-FU/LV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の用法・用量と異なる



生存曲線



無増悪生存曲線

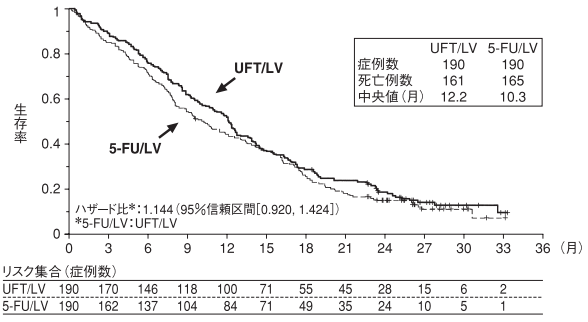
17.1.6 海外第Ⅲ相試験

結腸・直腸癌を対象にホリナート・フルオロウラシル療法（ホリナート注射剤とフルオロウラシル注射剤の併用療法、5-FU/LV）と本療法（ホリナート・テガフール・ウラシル療法、UFT/LV）との病勢進行までの期間の優越性検証を主目的とした非盲検デザインの比較試験を実施した。結果は以下のとおりで、病勢進行までの期間はUFT/LVと5-FU/LVで有意差は認められなかった[43]。

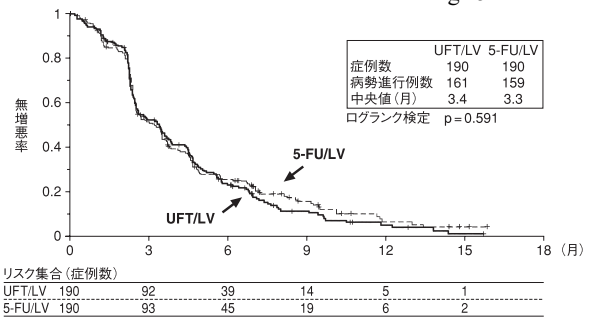
	生存期間		病勢進行までの期間	
	UFT/LV※1	5-FU/LV※2	UFT/LV	5-FU/LV
例数	190	190	190	190
中央値（月） [95%信頼区間]	12.2 [10.4, 13.8]	10.3 [8.2, 13.0]	3.4 [2.6, 3.8]	3.3 [2.5, 3.7]
ハザード比※3 [95%信頼区間]	1.144［0.920, 1.424］		0.941［0.753, 1.175］	
層併合ログランク検定※4	p＝0.227		p＝0.591	

※1 LV：90mg/日とUFT：300mg/m²/日（テガフール相当量）を併用連日28日間経口投与し、その後7日間休薬を1クールとする
※2 LV：20mg/m²/日と5-FU：425mg/m²/日を週5日間連日静脈内投与し、その後30日間休薬を1クールとする注3)
※3 ハザード比（5-FU/LV：UFT/LV）
※4 層別因子：前補助療法の有無、ECOG PSの0対1,2

注3）本試験における5-FU/LV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の用法・用量と異なる



生存曲線



無増悪生存曲線

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ユーエフティの抗腫瘍効果は体内でテガフールから徐々に変換される5-FUに基づいている。

5-FUの作用機序は活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthaseを抑制することによるDNAの合成阻害と、FUTPがRNAに取込まれることによるRNAの機能障害に起因するものと考えられている（*in vitro*）。

ユーエフティに含有されるウラシルによるテガフールの抗腫瘍効果の増強はリン酸化及び分解酵素に対する5-FUとウラシルの酵素親和性の差により5-FUの分解が抑制されることに起因し、特に腫瘍内において5-FUとそのリン酸化活性代謝物が高濃度に維持されることによるものと考えられている[44~51]（*in vitro*）。

18.2 抗腫瘍効果

Walker-256、吉田肉腫、腹水肝癌（ラット）及びSarcoma-180、Ehrlich腫瘍、Lewis肺癌、B-16メラノーマ（マウス）等の各種皮下移植腫瘍、また、ヒト胃癌、乳癌、膵癌皮下移植腫瘍（ヌードマウス）に対して腫瘍増殖抑制効果を示し、さらにL-1210移植担癌動物（マウス）に対しても延命効果を示した[52~57]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 テガフール

一般的名称：テガフール（Tegafur）

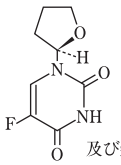
化学名：5-Fluoro-1-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil

分子式：$C_8H_9FN_2O_3$

分子量：200.17

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。

化学構造式：



及び鏡像異性体

融　点：166～171℃

19.2 ウラシル

一般的名称：ウラシル（Uracil）

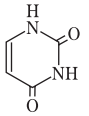
化学名：2,4(1*H*,3*H*)-Pyrimidinedione

分子式：$C_4H_4N_2O_2$

分子量：112.09

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。水に溶けにくく、メタノール、エタノール（95）又はアセトンに極めて溶けにくく、酢酸エチル又はクロロホルムにはほとんど溶けない。

化学構造式：



融　点：約335℃（分解）

22. 包装

〈ユーエフティ配合カプセルT100〉

PTP包装：60カプセル（10カプセル×6）、
120カプセル（10カプセル×12）、
840カプセル（21カプセル×40）

バラ包装：120カプセル（プラスチックボトル）

〈ユーエフティE配合顆粒T100〉

ヒートシール：0.5g×105包

〈ユーエフティE配合顆粒T150〉

ヒートシール：0.75g×105包

〈ユーエフティE配合顆粒T200〉

ヒートシール：1.0g×105包

23. 主要文献

1) 高橋達雄　他：外科. 1983；45（9）：955-959
2) 淺野間光治　他：応用薬理. 1981；22（1）：85-107
3) 川口安郎　他：応用薬理. 1981；21（3）：389-403
4) 原富英　他：九州神経精神医学. 1992；38（1）：36-41
5) 大元謙治　他：臨牀消化器内科. 1995；10（5）：705-709
6) 向井正哉　他：日本癌治療学会誌. 1993；28（6）：942-948
7) 長沼睦雄　他：臨床神経学. 1988；28（9）：1058-1064
8) 河田典子　他：心臓. 1990；22（12）：1401-1405
9) 中川義久　他：呼吸と循環. 1988；36（11）：1265-1268
10) Horio, T. et al.：Arch. Dermatol. 1978；114（10）：1498-1500
11) 田中信　他：皮膚科の臨床. 1983；25（4）：383-386
12) 荒瀬誠治　他：皮膚科の臨床. 1987；29（10）：951-957
13) 野口勇　他：ユーエフティ・ユーエフティ細粒の使用成績調査―副作用に関する集計―，社内資料，研究報告書No.52
14) 広岡禎　他：新薬と臨牀. 1997；46（6）：733-759
15) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1990；17（7）：1295-1301
16) 高橋秀夫　他：癌と化学療法. 1990；17（10）：2043-2049
17) 菊地金男　他：癌と化学療法. 1990；17（11）：2183-2190
18) 大山勝　他：癌と化学療法. 1990；17（6）：1211-1216
19) 都留紀子　他：皮膚科の臨床. 1977；19（13）：1157-1166
20) 中島修　他：癌と化学療法. 1980；7（9）：1558-1568
21) 木村禧代二　他：癌と化学療法. 1979；6（2）：237-243
22) Kimura, K. et al.：Gastroenterol. Jpn. 1980；15（4）：324-329
23) 前田迪郎　他：医学のあゆみ. 1981；116（2）：97-100
24) 秋谷清　他：日本産科婦人科学会雑誌. 1981；33（9）：1328-1335
25) 朝日俊彦　他：癌と化学療法. 1982；9（3）：503-507
26) 末益公人　他：癌と化学療法. 1982；9（4）：667-671
27) 辻本俊弥　他：癌と化学療法. 1983；10（1）：78-83
28) Damle, B. et al.：Clin. Cancer. Res. 2001；7（3）：517-523
29) Ikeda, K. et al.：Clin. Cancer. Res. 2000；6（11）：4409-4415
30) 太田和雄　他：癌と化学療法. 1987；14（9）：2749-2757
31) 志田圭三　他：癌と化学療法. 1984；11（6）：1307-1314
32) 野代忠宏　他：基礎と臨床. 1984；18（7）：3433-3438
33) 波多江正紀　他：癌と化学療法. 1984；11（11）：2386-2392
34) 犬山征夫　他：癌と化学療法. 1985；12（3I）：479-484
35) 野田起一郎　他：癌と化学療法. 1985；12（4）：900-906
36) 内藤克輔　他：癌と化学療法. 1985；12（7）：1440-1444
37) 向井洋　他：臨牀と研究. 1985；62（11）：3717-3721
38) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1987；14（10）：2936-2943
39) 二ッ木浩一　他：癌と化学療法. 1987；14（5I）：1274-1280
40) Kato, H. et al.：N. Engl. J. Med. 2004；350（17）：1713-1721
41) Shirao, K. et al.：J. Clin. Oncol. 2004；22（17）：3466-3474
42) Douillard, J.-Y. et al.：J. Clin. Oncol. 2002；20（17）：3605-3616
43) Carmichael, J. et al.：J. Clin. Oncol. 2002；20（17）：3617-3627
44) Heidelberger, C. et al.：Cancer Res. 1960；20（6）：903-909
45) Hartmann, K-U. et al.：J. Biol. Chem. 1961；236（11）：3006-3013
46) Heidelberger, C. et al.：Cancer Res. 1963；23（8I）：1226-1243
47) Wilkinson, D. S. et al.：J. Biol. Chem. 1973；248（1）：63-68
48) Wilkinson, D. S. et al.：Cancer Res. 1975；35（11）：3014-3020
49) 中村秀次　他：癌と化学療法. 1984；11（5）：1049-1055
50) Ikenaka, K. et al.：Gann. 1979；70（3）：353-359
51) Unemi, N. et al.：Chemotherapy. 1981；29（2）：176-184
52) Fujii, S. et al.：Gann. 1978；69（6）：763-772
53) Fujii, S. et al.：Gann. 1979；70（2）：209-214
54) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1978；5（6）：1161-1165
55) Unemi, N. et al.：Chemotherapy. 1981；29（2）：164-175
56) 大山公三　他：癌と化学療法. 1982；9（12）：2168-2174
57) 藤田昌英：癌と化学療法. 1980；7（6）：949-956

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

アレセンサカプセル 150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

[*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法]

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

中外製薬株式会社

目次

1.8　添付文書（案）..... 2
1.8.1　効能・効果，用法・用量の設定の根拠..... 2
1.8.1.1　効能・効果及びその設定理由..... 2
1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由..... 5
1.8.2　使用上の注意の設定の根拠..... 7
添付文書（案）..... 15

1.8　添付文書（案）
1.8.1　効能・効果，用法・用量の設定の根拠
1.8.1.1　効能・効果及びその設定理由
1.8.1.1.1　効能又は効果
○*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

＜下線部分を追加＞

1.8.1.1.2　効能又は効果の設定根拠
本剤は「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として製造販売承認されている。

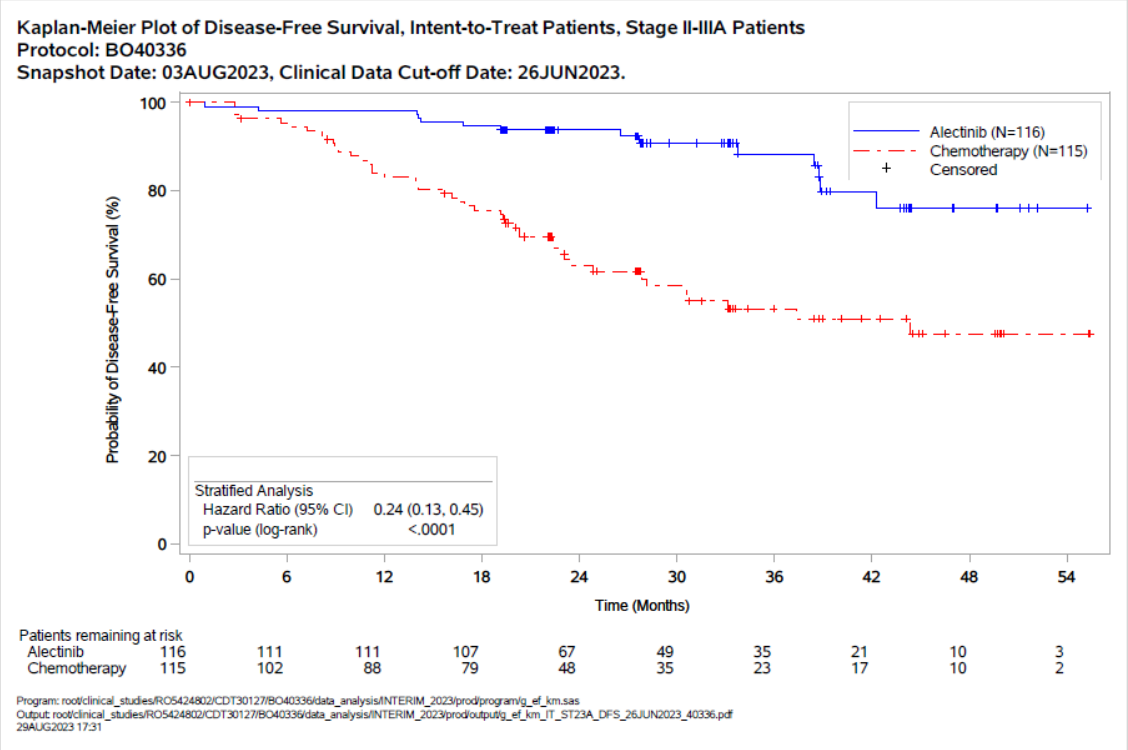
今回，以下に示すように，国際共同第 III 相臨床試験である BO40336試験（ALINA 試験）の結果より，完全切除後の *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者に対して，本剤の有用性が示されたことから，「*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」の効能・効果を追加するものである。

BO40336試験

IB（腫瘍径≧4 cm）～IIIA 期（Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer 病期分類第7版）の *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の完全切除患者を対象に，術後補助療法としての本剤の有効性及び安全性を，プラチナ製剤併用化学療法と比較することを目的とした第 III 相非盲検ランダム化試験を，本邦を含む26カ国で実施した。

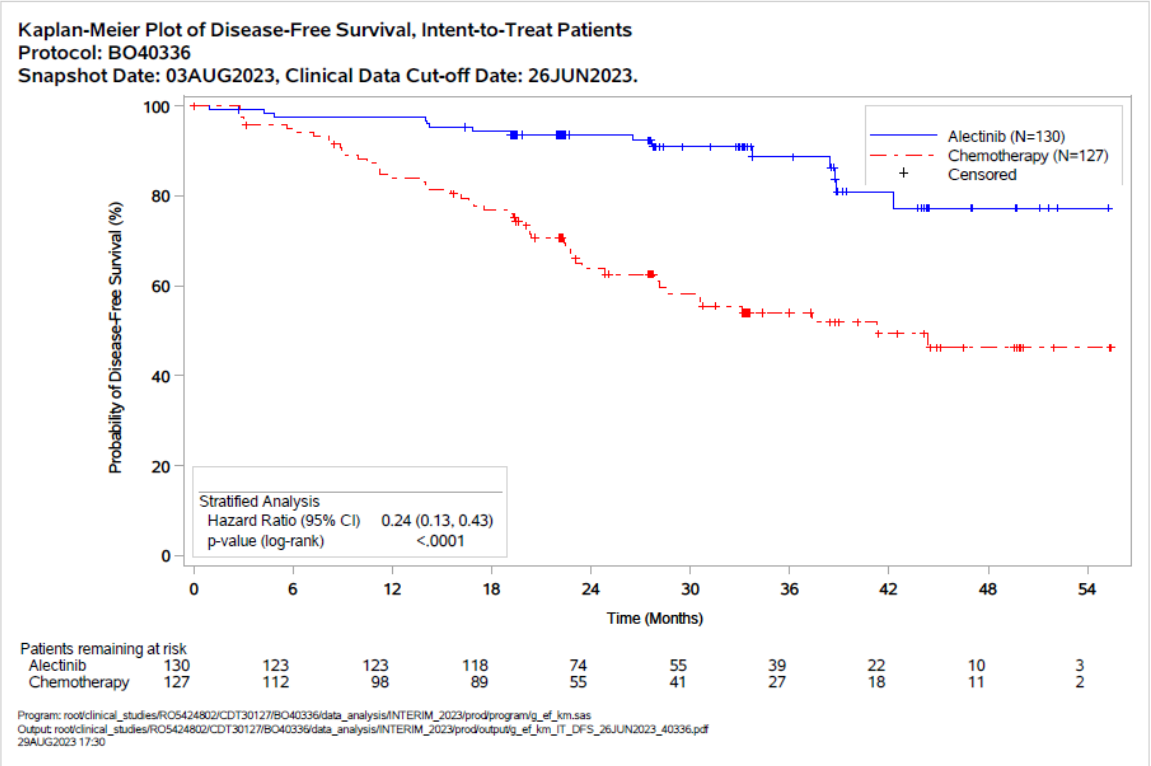
本試験では，主要評価項目である DFS について，II～IIIA 期集団で優越性が検証された場合のみ ITT 集団を対象とした優越性仮説の検定を行うこととしていた。DFS（II～IIIA 期集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13，0.45）であり，両側有意水準0.0118の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が検証された（層別 log-rank 検定，P ＜ 0.0001）。データカットオフ時点で DFS イベントが認められた被験者の割合は，本剤群12.1%（再発14例），プラチナ製剤併用化学療法群39.1%（死亡1例，再発44例）であり，DFS（II～IIIA 期集団）中央値は本剤群が推定不能（NE）（95%CI：NE，NE），プラチナ製剤併用化学療法群が44.4カ月（95%CI：27.8，NE）であった。DFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1.8.1.1.2-1に示す。

図 1.8.1.1.2-1　DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，II～IIIA 期集団）



DFS（II～IIIA 期集団）において優越性が検証されたため，その後，DFS（ITT 集団）の優越性仮説の検定が実施された。DFS（ITT 集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13，0.43）であり，両側有意水準0.0077の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が検証された（層別 log-rank 検定，P < 0.0001）。データカットオフ時点で DFS イベントが認められた被験者の割合は，本剤群11.5%（再発15例），プラチナ製剤併用化学療法群39.4%（死亡1例，再発49例）であり，DFS（ITT 集団）中央値は本剤群が NE（95%CI：NE，NE），プラチナ製剤併用化学療法群が41.3カ月（95%CI：28.5，NE）であった。DFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1.8.1.1.2-2に示す。

図 1.8.1.1.2-2　DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団）



また，安全性解析対象集団のフォローアップ期間の中央値は，本剤群24.84カ月（範囲：1.1～26.2カ月），プラチナ製剤併用化学療法群3.71カ月（範囲：1.6～5.3カ月）と本剤群が長かった。安全性フォローアップ期間が本剤群の方が長かったものの，有害事象が1件以上発現した被験者の割合は本剤群 98.4%（126例），プラチナ製剤併用化学療法群 93.3%（112例）と同程度であった。ほとんどの有害事象は Grade 1か2であり，Grade 3以上の有害事象が1件以上発現した被験者の割合は本剤群29.7%（38例）とプラチナ製剤併用化学療法群30.8%（37例）で同程度であった。Grade 5の有害事象は両群ともに認められなかった。重篤な有害事象が発現した患者の割合は本剤群 13.3%（17例），プラチナ製剤併用化学療法群 8.3%（10例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は，本剤群 5.5%（7例）に対し，プラチナ製剤併用化学療法群 12.5%（15例）であり，本剤は，プラチナ製剤併用化学療法と比較して 忍容性が高いと考えられた。治験薬の減量又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は本剤群［それぞれ25.8%（33例）及び27.3%（35例）］の方が，プラチナ製剤併用化学療法群［それぞれ10.0%（12例）及び18.3%（22例）］よりも高かったが，これは両群の安全性フォローアップ期間が本剤群で長いこと及び投与スケジュールが本剤群で頻回であること（本剤は1日2回，プラチナ製剤併用化学療法は21日ごと）を反映したものと考えられた。

日本部分集団安全性プロファイルは，BO40336試験全体のものと大きく異なるものではないと考えられた。本剤の主な有害事象の種類，重症度，重篤度及び発現頻度は，使用経験から予測されるものであり，特異的な有害事象が発現する可能性は低いと考えられ，本剤は忍容性があると判断した。

以上，BO40336試験で得られた有効性及び安全性の結果から，日本人を含む，完全切除後の *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者に対して本剤の高い有効性が示され，忍容性も示されたことから，効能・効果に「*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」を設定した。

1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意

〈*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

**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、*ALK* 融合遺伝子陽性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[注)]を用いること。

**5.2　本剤の術前補助療法における安全性及び有効性は確立していない。

**5.3　術後補助療法として本剤を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞性リンパ腫〉

**5.4　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、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。

注）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/reviewinformation/cd/0001.html

~~〈*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉~~

~~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、*ALK* 融合遺伝子陽性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等を用いて測定すること。~~

~~5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

~~〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉~~

~~5.3 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、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。~~

＜下線部分を追加＞

＜取り消し線部分を削除＞

1.8.1.1.4　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

BO40336試験の結果より，完全切除後の *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者に対して，本剤の有効性及び安全性が示されたことから，「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。」の文言を削除した。

また，BO40336試験で得られた結果は，UICC/AJCC 病期分類第7版に基づく，IB 期（腫瘍径≧4 cm）～IIIA 期の患者に対してである。そのため，適応患者の適切な選択の注意喚起のために，［術後補助療法として本剤を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。］と文言を追加した。

1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1　用法及び用量

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回300 mg を1日2回経口投与する。

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回600mg を1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24 カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

通常、成人及び体重35 kg 以上の小児にはアレクチニブとして1回300 mg を1日2回、体重35 kg 未満の小児には1回150 mg を1日2回経口投与する。

＜下線部分を追加＞

1.8.1.2.2 用法及び用量の設定根拠

本剤は，*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において，300 mg 1日2回経口投与の用法・用量で承認を取得している。

今回，BO40336試験で，本剤600 mg 1日2回食後経口投与（最大24カ月間の投与期間）の日本人患者における忍容性及び有効性が示されたことから，完全切除後の *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法に対する用法・用量を別途設定することとした。

事前に治験実施計画書において規定された日本人患者6例における本剤の用量制限毒性の評価の結果，600 mg 1日2回食後経口投与の初期忍容性が確認されたことに加えて，その後の最大2年間における投与においても，本剤の主な有害事象の種類，重症度，重篤度及び発現頻度は，これまでの使用経験から予測されるものであり，特異的な有害事象が発現する可能性は低いと考えられることから，本剤の用法・用量の設定は忍容性があると判断した。

なお，本剤600 mg 1日2回食後経口投与時における曝露量と DFS 及び安全性の関係は plateau であり，それぞれ曝露量依存的な DFS の変化及び曝露量依存的な有害事象の発現は認められなかった。

以上より，完全切除後の *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法に対する用法・用量として「通常、成人にはアレクチニブとして1回600mg を1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24 カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。」とすることが適切と判断した。

1.8.2　使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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，本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など，観察を十分に行うこと。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。また，治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で，間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［8.1, 9.1.1, 11.1.1 参照］	変更なし。
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］	変更なし。

7.用法及び用量に関連する注意

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

副作用により休薬する場合，回復後は休薬前と同一用量で投与を再開できる。忍容性が得られない場合は，投与を中止すること。

<*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法>

副作用が発現した場合には，以下の基準を考慮して，休薬，減量又は中止すること。

減量の目安

減量レベル	1回投与量
通常投与量	600 mg
1段階減量	450 mg
2段階減量	300 mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準副作用	程度注)	処置
間質性肺疾患	全 Grade	投与を中止する。
肝機能障害	総ビリルビンが基準値上限の2倍以下でALT 又は AST が基準値上限 の5倍を超える上昇	ALT 又は AST がベースライン又は基準値上限の3倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
	総ビリルビンが基準値上限の2倍を超えALT 又は AST が基準値上限の3倍を超える上昇	投与を中止する。

本剤の CDS 及び BO40336 試験の治験実施計画書で規定した基準を参考にして主な副作用に対する休薬，減量及び中止基準を設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>副作用発現時の用量調節基準（続）
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度注</th><th>処置</th></tr>
<tr><td rowspan="2">徐脈</td><td>Grade 2又は Grade 3</td><td>Grade 1以下又は心拍数が60回/分以上に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>副作用発現時の用量調節基準（続）
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度注1</th><th>処置</th></tr>
<tr><td rowspan="2">血中 CK 増加</td><td>CK が基準値上限の5倍を超えた場合</td><td>ベースライン又は基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量又は同一用量で投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>CK 上昇が基準値上限の10倍を超えた場合</td><td>ベースライン又は基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>溶血性貧血</td><td>ヘモグロビン 10 g/dL 未満</td><td>ヘモグロビン 10 g/dL 以上に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。</td></tr>
</table>
注） Grade は NCI-CTCAEv5.0に準じる。</td><td></td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
8.重要な基本的注意 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので，息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等の初期症状があらわれた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また，胸部CT検査等の実施など，患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2），動脈血酸素飽和度（SpO_2），肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［1.2，9.1.1，11.1.1参照］ 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，患者の状態を十分に観察すること。［9.3，11.1.2参照］ 8.3 好中球減少，白血球減少等があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定，白血球分画等）を行い，患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3参照］ 8.4 腎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。［11.1.6参照］	8.4 600mg1日2回投与の用量追加に伴い，CDS，国内外の製造販売後における集積状況及びBO40336試験結果を踏まえ追記した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1　合併症・既往歴等のある患者 9.1.1　間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2，8.1，11.1.1参照］ 9.3　肝機能障害患者 〈効能共通〉 9.3.1　肝機能障害が増悪するおそれがある。［8.2，11.1.2参照］ アレクチニブの血漿中濃度が上昇するとの報告がある。［16.6.1参照］ <*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法> 9.3.2　重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 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。アレクチニブの血漿中濃度が上昇し，副作用が増強されるおそれがある。［16.6.1参照］ 9.4　生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び最終投与後1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5，15.2 参照］ 9.5　妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット，ウサギ）において，胚・胎児の死亡，流産，内臓異常，骨格変異等が報告されている。［2.2，9.4参照］ 9.6　授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。 9.7　小児等 〈*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉 低体重児，新生児，乳児又は6歳未満の幼児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。	9.3 中等度及び重度の肝機能障害患者(Child-Pugh B 及び C)における本剤及び本剤の活性代謝物であるM4の合算の暴露量は健康成人に比べ上昇したという海外薬物動態試験の結果に基づき追記。 9.4 薬生薬審発0216 第1号（令和5年2月16日）を参考に具体的避妊期間を追記。 9.7 小児の術後補助療法に関する追記。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10.相互作用
アレクチニブは，チトクローム P450（主に CYP3A4）によって代謝される。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール 等
［16.7.2参照］</td><td>アレクチニブの血漿中濃度が上昇し，副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから，CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること。</td><td>アレクチニブの代謝には主に CYP3A4が関与しているため，CYP3A 阻害剤との併用により，アレクチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A 誘導剤
リファンピシン 等
［16.7.1参照］</td><td>アレクチニブの血漿中濃度が低下し，本剤の有効性が減弱するおそれがあることから，CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</td><td>アレクチニブの代謝には主に CYP3A4が関与しているため，CYP3A 誘導剤との併用により，アレクチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>16.7.2 (2)に記載整備。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 間質性肺疾患（4.0%）
［1.2，8.1，9.1.1参照］
11.1.2 肝機能障害（頻度不明）
AST，ALT，ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.2，9.3参照］
11.1.3 好中球減少（8.0%），白血球減少（5.4%）
［8.3参照］
11.1.4 消化管穿孔（頻度不明）
異常が認められた場合には，内視鏡，腹部 X 線，CT 等の必要な検査を行い，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1.5 血栓塞栓症（頻度不明）
肺塞栓症等があらわれることがある。
11.1.6 腎機能障害（1.0%）［8.4参照］

11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>15%以上</th><th>5%以上～15%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>味覚障害</td><td>頭痛</td><td>末梢性ニューロパチー，不眠症，傾眠，浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘（30.8%）</td><td>悪心，下痢，口内炎</td><td>嘔吐，腹痛，胃腸炎，歯周病，消化不良，腹部不快感，胃食道逆流性疾患，口内乾燥</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>徐脈</td><td>心電図T波逆転</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>上気道感染</td><td>咳嗽，呼吸困難，気管支炎，肺炎，気胸</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td>溶血性貧血，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，リンパ球数減少</td><td>血小板数減少</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹（20.4%）</td><td></td><td>皮膚乾燥，ざ瘡様皮膚炎，そう痒症，光線過敏性反応，湿疹，爪の障害，爪囲炎，乾癬，色素沈着障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群，脱毛症</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td>血中CK増加(27.4%)，筋肉痛</td><td></td><td>関節痛，筋痙縮，筋力低下，四肢痛，背部痛</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>11.1, 11.2
AF-001JP 試験，JO28928試験，ALC-ALCL 試験及び BO40336試験に基づき発現頻度を更新した。
11.1.6 600mg1日2回投与の用量追加に伴い，CDS，国内外の製造販売後における集積状況及び BO40336試験結果を踏まえ追記した。</td></tr>
</table>

11.2 その他の副作用（続き） |	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明 | |---|---|---|---|---| | 肝臓 | AST増加（27.1%），高ビリルビン血症（26.8%），ALT増加（21.7%） | 血中Al-P増加 | LDH増加，γ-GTP増加，硬化性胆管炎 | | | 腎臓 | 高クレアチニン血症 | | 血尿，蛋白尿，尿路感染 | | | 眼 | | | 結膜炎，ドライアイ，霧視，麦粒腫，黄斑症 | | | 代謝 | | | 高尿酸血症，高トリグリセリド血症，食欲減退，血中甲状腺刺激ホルモン増加，高カリウム血症，低マグネシウム血症，高血糖，高リン酸塩血症 | | | その他 | | 浮腫，倦怠感 | 疲労，無力症，体重増加，発熱，インフルエンザ様疾患，中耳炎，回転性めまい，腫脹，体重減少，膀胱炎，細菌性前立腺炎，腫瘍出血 | |	
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。	変更なし。
15.その他の注意 15.2　非臨床試験に基づく情報 遺伝毒性試験において，異数性誘発作用が認められたが，遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった[1]。［9.4参照］ ~~ラットを用いた反復投与毒性試験において，切歯への影響（白色化及び短縮）並びに大腿骨及び胸骨への影響（活性化破骨細胞の増加及び骨梁の減少）が認められたが，臨床推奨用量での曝露量の1.9倍相当では認められなかった[2]。~~	15.2 ラットにおける切歯への影響並びに大腿骨及び胸骨への影響については，適応追加にあたり，臨床安全性データも含めて毒性を再評価した結果，関連する所見が臨床で認められなかったことから，削除することが適当と考えた。

*2020 年 2 月改訂（第 1 版、効能変更）
**20xx 年 xx 月改訂（第 x 版、効能変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存
有効期間：3 年

抗悪性腫瘍剤/ALK 注1) 阻害剤
アレクチニブ塩酸塩カプセル
劇薬、処方箋医薬品注2)

アレセンサ®カプセル 150mg

ALECENSA® Capsules

承認番号	22700AMX00997
販売開始	2015 年 12 月

注 1）ALK：Anaplastic Lymphoma Kinase（未分化リンパ腫キナーゼ）
注 2）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2　本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。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。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2　妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1　組成

販売名	アレセンサカプセル 150mg
有効成分	1 カプセル中 アレクチニブ塩酸塩 161.33mg （アレクチニブとして 150mg）
添加剤	内容物：乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン

3.2　製剤の性状

販売名	アレセンサカプセル 150mg
剤形	硬カプセル
色調	白色～黄みの白色
外形	
号数	1 号
質量	400mg
識別コード	ALE/150mg

4. 効能又は効果

○*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
**○*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
*○再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

**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、*ALK* 融合遺伝子陽性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注)を用いること。

**5.2　本剤の術前補助療法における安全性及び有効性は確立していない。

**5.3　術後補助療法として本剤を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した

上で、適応患者の選択を行うこと。

〈*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞性リンパ腫〉

**5.4　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、*ALK*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。

注)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/reviewinformation/cd/0001.html

6.用法及び用量

〈*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。

****〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉**

通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

＊〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。

****7.用法及び用量に関連する注意**

〈*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

副作用により休薬する場合、回復後は休薬前と同一用量で投与を再開できる。忍容性が得られない場合は、投与を中止すること。

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

減量の目安

減量レベル	**1回投与量**
通常投与量	600 mg
1段階減量	450 mg
2段階減量	300 mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	**程度**注)	**処置**
間質性肺疾患	全Grade	投与を中止する。
肝機能障害	総ビリルビンが基準値上限の2倍以下でALT又はASTが基準値上限の5倍を超える上昇	ALT又はASTがベースライン又は基準値上限の3倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
	総ビリルビンが基準値上限の2倍を超えALT又はASTが基準値上限の3倍を超える上昇	投与を中止する。
徐脈	Grade 2 又はGrade 3	Grade 1以下又は心拍数が60回/分以上に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
血中CK増加	CKが基準値上限の5倍を超えた場合	ベースライン又は基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量又は同一用量で投与再開できる。
	CK上昇が基準値上限の10倍を超えた場合	ベースライン又は基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
溶血性貧血	ヘモグロビン10 g/dL未満	ヘモグロビン10 g/dL以上に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。

注)　GradeはNCI-CTCAEv5.0に準じる。

8.重要な基本的注意

8.1　間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部

CT 検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［1.2、9.1.1、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、患者の状態を十分に観察すること。［9.3、11.1.2 参照］

8.3　好中球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］

**8.4　腎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。［11.1.6 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1　間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

**9.3　肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 肝機能障害が増悪するおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

アレクチニブの血漿中濃度が上昇するとの報告がある。［16.6.1 参照］

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

9.3.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

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。アレクチニブの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。［16.6.1 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、本剤投与中及び最終投与後 1 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2 参照］

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。［2.2、9.4 参照］

9.6　授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。

9.7　小児等

**〈*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

*〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

低体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児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。

10. 相互作用

アレクチニブは、チトクローム P450（主に CYP3A4）によって代謝される。

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール 等 ［16.7.2 参照］	アレクチニブの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	アレクチニブの代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 阻害剤との併用により、アレクチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン 等 ［16.7.1 参照］	アレクチニブの血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	アレクチニブの代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 誘導剤との併用により、アレクチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

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 間質性肺疾患**（4.0%）

［1.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.2、9.3 参照］

****11.1.3 好中球減少**（8.0%）**、白血球減少**（5.4%）

［8.3 参照］

11.1.4 消化管穿孔（頻度不明）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 血栓塞栓症（頻度不明）

肺塞栓症等があらわれることがある。

****11.1.6 腎機能障害**（1.0%）

［8.4 参照］

****11.2 その他の副作用**

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系	味覚障害	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠、浮動性めまい	
消化器	便秘（30.8%）	悪心、下痢、口内炎	嘔吐、腹痛、胃腸炎、歯周病、消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、口内乾燥	
循環器		徐脈	心電図 T 波逆転	
呼吸器		上気道感染	咳嗽、呼吸困難、気管支炎、肺炎、気胸	
血液		貧血	溶血性貧血、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、リンパ球数減少	血小板数減少
皮膚	発疹（20.4%）		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、光線過敏性反応、湿疹、爪の障害、爪囲炎、乾癬、色素沈着障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症	
筋骨格系	血中 CK 増加（27.4%）、筋		関節痛、筋痙縮、筋力低下、四肢痛、背	
	肉痛		部痛	
肝臓	AST 増加（27.1%）、高ビリルビン血症（26.8%）、ALT 増加（21.7%）	血中 Al-P 増加	LDH 増加、γ-GTP 増加、硬化性胆管炎	
腎臓	高クレアチニン血症		血尿、蛋白尿、尿路感染	
眼			結膜炎、ドライアイ、霧視、麦粒腫、黄斑症	
代謝			高尿酸血症、高トリグリセリド血症、食欲減退、血中甲状腺刺激ホルモン増加、高カリウム血症、低マグネシウム血症、高血糖、高リン酸塩血症	
その他		浮腫、倦怠感	疲労、無力症、体重増加、発熱、インフルエンザ様疾患、中耳炎、回転性めまい、腫脹、体重減少、膀胱炎、細菌性前立腺炎、腫瘍出血	

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**

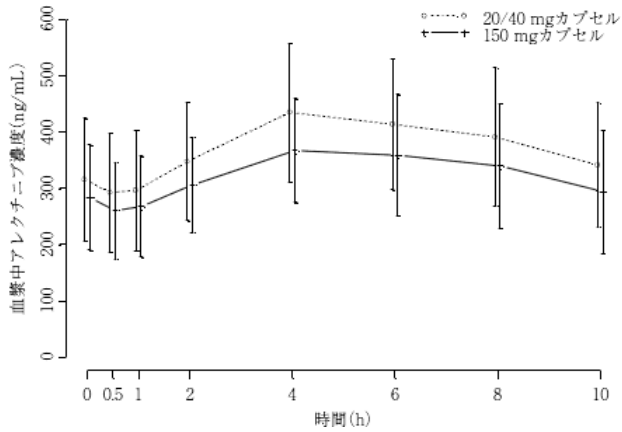
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった[1]。［9.4 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与（300mg1 日 2 回反復経口投与時）

150mg カプセル又は 20/40mg カプセル[注1)] を用いて *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 34 例に 1 回 300mg を空腹時（投与前 2 時間、投与後 1 時間絶食)に 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移と薬物動態パラメータ、20/40mg カプセル[注1)] に対する 150mg カプセルの C_{max}、AUC_{last} の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を以下に示した[2)]。



150mg カプセル又は 20/40mg カプセルを 300mg1 日 2 回反復経口投与時（空腹時)の血漿中アレクチニブ濃度推移（平均値±標準偏差)

300mg1 日 2 回反復経口投与時（空腹時）の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差)

	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
150mg カプセル	34	4.54±1.87	390±103	3230±914	13.4±8.15[a)]
20/40mg カプセル	34	4.20±1.77	460±122	3710±1040	12.6±4.94[b)]

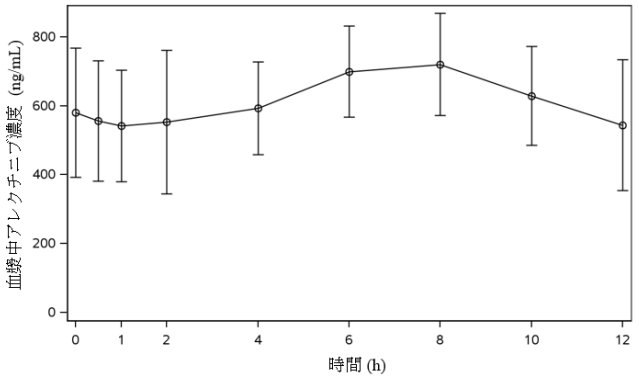
[a)] N=21, [b)] N=23

20/40mg カプセルに対する 150mg カプセルの AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	幾何平均値の比の 90%信頼区間
AUC_{last}	0.868	0.801-0.941
C_{max}	0.846	0.784-0.913

**16.1.2 反復投与（600mg1 日 2 回反復経口投与時）

150mg カプセルを用いて、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 6 例に術後補助療法として 1 回 600mg を食後に 1 日 2 回 3 週間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移と薬物動態パラメータを以下に示した[3)]。



150mg カプセルを 600mg1 日 2 回反復経口投与時（食後)の血漿中アレクチニブ濃度推移（平均値±標準偏差)

600mg1 日 2 回反復経口投与時（食後）の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差)

	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng・h/mL)
150mg カプセル	6	6.83±2.39	739±148	6250±1570

16.2 吸収

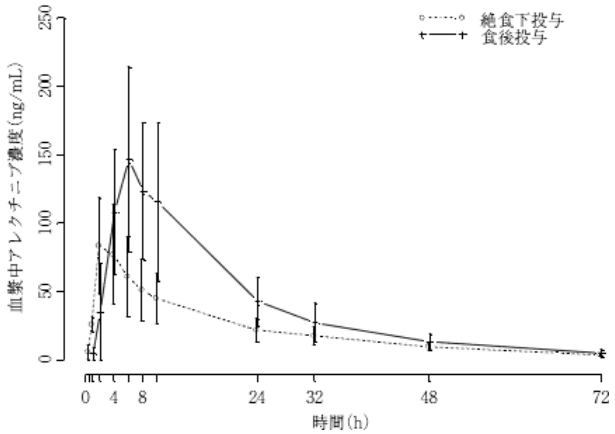
16.2.1 食事の影響

(1)150mg カプセルを用いて *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 31 例に 1 回 300mg を空腹時（投与前 2 時間、投与後 1 時間絶食)又は食後に 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したとき、T_{max} は食事の影響を受けなかったが、AUC、C_{max} は空腹時投与に比べて食後投与でおよそ 1.2 倍に増加した[2)]。

** (2)150mg カプセルを用いて、健康成人 18 例に 1 回 600mg を空腹時（投与前 10 時間、投与後 4 時間以上絶食）又は食後に単回経口投与したとき、T_{max} の中央値は空腹時投与で 4 時間、食後投与で 8 時間であった。また、AUC 及び C_{max} は空腹時投与に比べて食後投与でそれぞれおよそ 2.9 倍及び 2.7 倍に増加した[4)]（外国人データ)。

(3) 20/40mg カプセル[注1)] を用いて、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 6 例に 300mg を絶食下（投与前 10 時間、投与後 2 時間絶食）又は食後に単回経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移を以下の図に示した。また、20/40mg カプセル[注1)] を用いて 20～300mg を単回、1 日 2 回

21 日間反復投与時の食事条件別の薬物動態パラメータを以下に示した。単回投与時は、食後投与で AUC と C_{max} はともに、絶食下投与のおよそ 1.8 倍に増加し、T_{max} の平均値も食後投与で 5.89 時間に延長した。なお、反復投与開始から 8 日目までに血漿中アレクチニブ濃度は定常状態に達することが示され、反復投与時のアレクチニブの体内動態では 1 回 20mg1 日 2 回投与から 1 回 300mg1 日 2 回投与の範囲で線形性が認められた[5、6]。



300mg 単回経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）

単回経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量	食事条件	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20mg	絶食下	1	5.97	4.52	143	42.4
40mg	絶食下	1	3.97	12.3	248	26.6
80mg	絶食下	1	3.98	41.4	670	16.1
160mg	絶食下	3	2.62±1.18	60.3±42.2	1030±717	22.3±6.88
240mg	絶食下	3	2.69±1.21	58.6±15.6	920±341	17.7±5.14
	食直後	3	4.63±1.08	118±52.2	2200±804	17.1±2.06
300mg	絶食下	6	2.38±0.799	84.1±35.8	1540±560	19.3±1.95
	食直後	6	5.89±2.07	162±63.6	2700±1030	16.4±4.14

1 日 2 回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

1 回投与量	食事条件	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20mg	空腹時	1	4.00	25.5	220	39.1
40mg	空腹時	1	3.83	63.9	479	9.37
80mg	空腹時	1	2.00	150	1310	14.1
160mg	空腹時	3	4.61±1.15	300±104	2310±598	15.1±2.04[a]
240mg	空腹時	3	3.33±1.15	385±100	2970±937	20.9±15.8
	食直後	3	5.24±1.13	380±82.8	3300±838	18.5[b]
300mg	空腹時	6	3.99±2.17	575±322	4970±3260	12.4±3.17[c]
	食直後	6	5.32±1.58	528±138	4220±1190	16.5±3.83[d]

[a] N=2, [b] N=1, [c] N=5, [d] N=3

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人 6 例を対象にアレクチニブとして 600mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 37%であった[7]（外国人データ）。

16.3 分布

In vitro 試験の結果、アレクチニブのヒト血漿蛋白結合率は 99%以上であり、主にアルブミンに結合し、α_1-酸性糖蛋白への結合はほとんど認められなかった[8]。また、ヒトにおける血球移行率は約 80%であった[9]。

白色ラットに ^{14}C 標識アレクチニブを 1mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射能は各組織に速やかに分布し、ハーダー腺、副腎、肺、褐色脂肪組織及び肝臓に高い分布を示し、大脳、小脳、脊髄への分布も確認された。有色ラットに ^{14}C 標識アレクチニブを 10mg/kg の用量で単回経口投与したときメラニン含有組織であるブドウ膜及び有色皮膚に高い放射能が検出された[10]。

16.4 代謝

In vitro 代謝試験の結果、アレクチニブはヒト肝臓において、主に CYP3A4 により代謝されて主要代謝物（M-4、モルフォリン部の開環後、脱アルキル化した化合物）を生成することが示された[11]。また、M-4 は、アレクチニブと同程度の ALK チロシンキナーゼ阻害活性が示された[13]。20/40mg カプセル[注1)]を用いて *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 6 例に 1 回 300mg を

空腹時又は食直後に1日2回21日間反復経口投与したときのM-4のAUC_{0-10}（平均値±標準偏差）は、それぞれ1980±596 ng・h/mL及び2030±563 ng・h/mLであった。未変化体に対するM-4のAUC_{0-10}の比率（平均値±標準偏差）は空腹時及び食直後投与時でそれぞれ47.2±15.8%及び49.8±13.1%であった[5]。

16.5 排泄

健康成人6例を対象に^{14}C-標識アレクチニブ600mgを単回経口投与したとき、投与から168時間までに投与放射能の98.3%が回収され、糞中に97.8%、尿中に0.467%の放射能が排泄された。また、糞中及び尿中に排泄された未変化体は、それぞれ投与量の84.0%及び0.1%未満であった[7]（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

中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者各8例を対象に、アレクチニブとして300mgを単回経口投与したときの薬物動態を健康成人各8例と比較し、肝機能障害がアレクチニブの薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[13]（外国人データ）。[9.3参照]

健康成人に対する中等度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	1.60	1.05-2.43
	代謝物（M-4）	0.806	0.502-1.30
	未変化体+M-4 注2)	1.36	0.947-1.96
C_{max}	未変化体	1.28	0.865-1.88
	代謝物（M-4）	0.646	0.362-1.15
	未変化体+M-4 注2)	1.16	0.786-1.72

健康成人に対する重度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	2.20	1.31-3.69
	代謝物（M-4）	0.656	0.269-1.60
	未変化体+M-4 注2)	1.76	0.984-3.15
C_{max}	未変化体	1.00	0.551-1.83
	代謝物（M-4）	0.608	0.266-1.39
	未変化体+M-4 注2)	0.981	0.517-1.86

16.6.2 小児等

再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫小児患者（6歳以上15歳未満）4例を対象に、アレクチニブとして1回300 mg（体重35 kg以上）あるいは150 mg（体重35kg未満）を1日2回21日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータを以下に示した[14]。

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

投与群	1回投与量	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng・h/mL)
体重35kg未満	150mg	2	3.96 ±0.0589	507 ±234	3500 ±1680
体重35kg以上	300mg	2	4.93 ±1.47	713 ±317	5820 ±2260

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A誘導剤

健康成人24例を対象にCYP3A誘導剤であるリファンピシンの併用がアレクチニブとして600mg単回投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[15]（外国人データ）。[10.2参照]

CYP3A誘導剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	24	0.268	0.238-0.301
	代謝物（M-4）		1.79	1.58-2.02
	未変化体+M-4 注2)		0.816	0.740-0.901
C_{max}	未変化体	24	0.486	0.435-0.543
	M-4		2.20	1.90-2.55
	未変化体+M-4 注2)		0.961	0.877-1.05

16.7.2 その他の薬剤

(1)健康成人16例を対象にCYP3A阻害剤であるポサコナゾール（国内未承認）の併用がアレクチニブとして300mg単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[15]（外国人データ）。[10.2参照]

CYP3A阻害剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動

態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	16	1.75	1.57-1.95
	代謝物（M-4）		0.751	0.644-0.877
	未変化体+M-4 注2)		1.36	1.24-1.49
C_{max}	未変化体	16	1.18	1.02-1.37
	M-4		0.287	0.231-0.355
	未変化体+M-4 注2)		0.933	0.808-1.08

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 10 例を対象に、アレクチニブとして 600mg を 1 日 2 回反復投与時に CYP3A の基質であるミダゾラム 2mg を単回併用投与したときのミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した。その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラム（未変化体）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ 0.919［0.648, 1.31］及び 0.971［0.717, 1.32］であった[15]（外国人データ）。

健康成人 24 例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールの併用がアレクチニブとして 600mg 単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した。その結果、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時におけるアレクチニブ（未変化体）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ 1.16 ［1.03, 1.32］及び 1.22 ［1.09, 1.36］であった[4]（外国人データ）。

注 1）アレセンサカプセル 20/40mg は販売中止。

注 2）モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

(2) 本剤は CYP2C8、P-gp 及び BCRP を阻害した[16]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

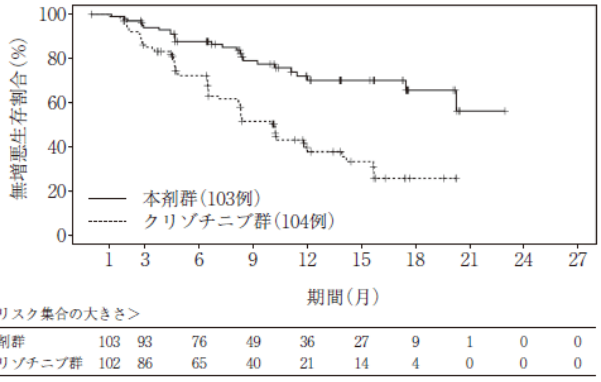
17.1.1 国内第 I/II 相試験（AF-001JP 試験）

1 レジメン以上の化学療法歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第 I/II 相試験の第 II 相部分（46 例）で本剤を 1 回 300mg1 日 2 回空腹時（投与前 2 時間、投与後 1 時間絶食）に連日経口投与された患者における奏効率は 93.5%（95%信頼区間：82.1～98.6%）であった[17]。

副作用発現頻度は、96.6%（56/58 例）であった。主な副作用は、血中ビリルビン増加 36.2%（21/58 例）、味覚異常 34.5%（20/58 例）、AST 増加 32.8%（19/58 例）、血中クレアチニン増加 31.0%（18/58 例）、便秘、発疹各 29.3%（17/58 例）であった。

17.1.2 国内第 III 相試験（JO28928 試験）

化学療法未治療又は 1 レジメンの化学療法歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌患者 207 例を対象に、クリゾチニブ 1 回 250mg を 1 日 2 回連日経口投与する群と、本剤 1 回 300mg を 1 日 2 回連日経口投与する群を比較した第 III 相非盲検ランダム化試験を実施した。主要評価項目である独立判定機関評価による無増悪生存期間は以下のとおりであった[18]。



独立判定機関評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

無増悪生存期間

無増悪生存期間中央値（月）［95%信頼区間］		ハザード比
本剤群	クリゾチニブ群	
推定不能［20.3-推定不能］（N＝103）	10.2［8.2-12.0］（N＝104）	0.34［99.6826%信頼区間：0.17-0.71］注1） p<0.0001 注2）

注 1）非劣性マージン：1.2

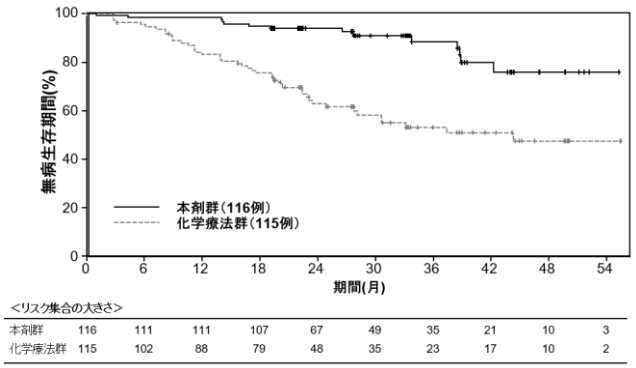
注 2）層別 Log-rank 検定、非劣性検証後に階層手順で実施した優越性検定

副作用発現頻度は、88.3%（91/103 例）であった。主な副作用は、便秘 31.1%（32/103 例）、味覚異常 18.4%（19/103 例）、血中 CK 増加 16.5%（17/103 例）、血中ビリルビン増加、発疹各 10.7%（11/103 例）、AST 増加、筋肉痛各 9.7%（10/103 例）であった。

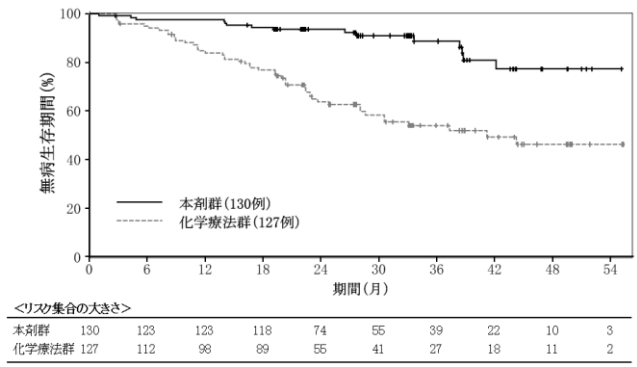
**〈*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

17.1.3　国際共同第 III 相試験（B040336 試験）

病理病期 IB（腫瘍径≧4cm）～IIIA[注3)]の *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者の術後患者 257 例（日本人 35 例を含む）を対象に、術後補助療法における本剤と化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン＋ゲムシタビン又はビノレルビン又はペメトレキセド)の有効性及び安全性を比較することを目的とした第 III 相試験を実施した[注 4) 注 5)]。主要評価項目である治験責任医師判定による無病生存期間は、Ⅱ/ⅢA 期集団及び ITT 集団において、それぞれ以下のとおりであり、化学療法群に対する本剤群の優越性が検証された。本剤が投与された 128 例（日本人 15 例を含む）における副作用発現頻度は、93.8%（120/128 例）であった。主な副作用は、血中 CK 増加 40.6%（52/128 例）、AST 増加 39.1%（50/128 例）、ALT 増加 32.8%（42/128 例）、便秘 31.3%（40/128 例）、血中ビリルビン増加 31.3%（40/128 例）、筋肉痛 24.2%（31/128 例）、血中 ALP 増加 19.5%（25/128 例）、貧血 19.5%（25/128 例）、血中クレアチニン増加 14.1%（18/128 例）、発疹 13.3%（17/128 例）、味覚不全 10.2%（13/128 例）であった[19)]。



治験責任医師判定による無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線（Ⅱ/ⅢA 期集団）



治験責任医師判定による無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

無病生存期間（Ⅱ/ⅢA 期集団及び ITT 集団）

	無病生存期間中央値（月）[95%信頼区間]		ハザード比
	本剤群	化学療法群	
Ⅱ / Ⅲ A 期集団	未達［推定不能-推定不能］（N＝116）	44.4 ［27.8-推定不能］（N=115）	0.24［95%信頼区間：0.13-0.45 ］ p<0.0001 [注6) 注7)]
ITT 集団	未達［推定不能-推定不能］（N＝130）	41.3［28.5-推定不能］（N=127）	0.24［95%信頼区間：0.13-0.43 ］ p<0.0001 [注6) 注8)]

注 3)切除検体の病理診断において AJCC/UICC 病期分類(第 7 版)に基づく病理病期ⅠB（腫瘍径 4 cm 以上)、Ⅱ、又はⅢA に該当する患者を対象とした。

注 4）本剤は 1 回 600mg を 1 日 2 回、最大 24 カ月間連日経口投与した。

注 5)過去 5 年以内の抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者が組み入れられた。

注 6）Ⅱ/ⅢA 期集団における無病生存期間の解析において統計学的な有意差が認められた場合、ITT 集団における無病生存期間について仮説検定を実施することとされた。

注 7）層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.0118

注 8）層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.0077

〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

17.1.4　国内第 II 相試験(ALC-ALCL 試験)

6 歳以上の再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫患者 10 例を対象に、本剤を体重 35 kg 以上の患者には 1 回 300 mg、体重 35 kg 未満の患者には 1 回 150 mg をそれぞれ 1 日 2 回連日経口投与した。主要評価項目である中央判定委員会による奏効率は 80.0%（両側 90%信頼区間：56.2～95.9%）[注 9)] であった[20)]。なお、事前に設定された閾値は 50%であった。

副作用発現頻度は、100.0%（10/10 例）であった。主な副作用は、斑状丘疹状皮疹 40.0%（4/10 例）、上気道感染、気管支炎、血中 Al-P 増加各 30.0%（3/10 例）であった。

注 9）逆正弦変換に基づく方法で算出した信頼区間。一方、二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson 法）で算出し

た 90%信頼区間は 49.3%～96.3%であった。

18.薬効薬理

18.1　作用機序

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌及び未分化大細胞リンパ腫では、ALK チロシンキナーゼ活性が異常に亢進しており、癌化及び腫瘍増殖に関与している。アレクチニブは、ALK チロシンキナーゼ活性を阻害することにより、*ALK*融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する[21)]。

18.2　抗腫瘍効果

アレクチニブ及び主要代謝物（M-4）は、*ALK* 融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H2228 細胞株の細胞増殖を抑制した[12)]。また、アレクチニブは、NCI-H2228 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[21)]。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アレクチニブ塩酸塩

（Alectinib Hydrochloride）（JAN）

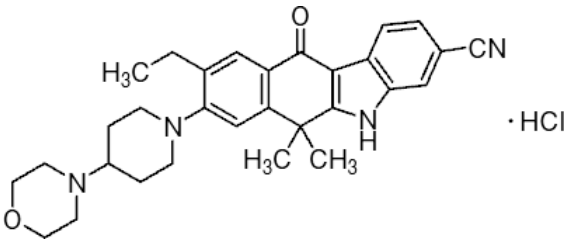
化学名:9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-［4-（morpholin-4-yl）piperidin-1-yl］-11-oxo-6,11-dihydro-5*H*-benzo［*b*］carbazole-3-carbonitrile monohydrochloride

分子式:$C_{30}H_{34}N_4O_2$・HCl

分子量:519.08

性　状:白色～黄赤みの白色の粉末又は塊のある粉末である。2,2,2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水、アセトニトリル及びアセトンにはほとんど溶けない。

構造式:



融　点：約 302℃（分解）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22.包装

28 カプセル（PTP14 カプセル×2）

**23.主要文献

1)　遺伝毒性試験（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6.4）

2)　Hida T, et al.Cancer Sci.2016;107:1642-6.

3)　日本人患者における intensive PK 評価（2024 年＊月＊日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.3.1）

4)　Morcos PN, et.al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017;6(4):388-97

5)　AF-001JP 試験の薬物動態の成績（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）

6)　食事の影響（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.1.2.1）

7)　Marcos PN, et al. Xenobiotica. 2017;47:217-29.

8)　*In vitro* 血漿蛋白結合（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）

9)　*In vitro* 血球移行(2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)

10)　組織分布（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.4.4.1）

11)　ヒト推定代謝経路(2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.3)

12)　ヒト主要代謝物の ALK に対する阻害活性（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.2.3）

13)　Morcos PN, et al. J Clin Pharmacol. 2018;58:1618-28.

14)　ALC-ALCL 試験の薬物動態の成績(2020 年 2 月 21 日承認、CTD 2.7.2.2.2)

15）　Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017;6:280-91.

16)　薬物動態学的薬物相互作用（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.4.7）

17)　Seto T, et al. Lancet Oncol. 2013;14:590-8.

18)　Hida T, et al. Lancet. 2017;390:29-39.

19)　B040336 試験の有効性及び安全性の成績（2024 年＊月＊日承認、CTD 2.5.4.3、2.5.5.3）

20)　ALC-ALCL 試験の有効性の成績（2020 年 2 月 21 日承認、CTD 2.5.4.3）

21)　Sakamoto H, et al. Cancer Cell. 2011;19:679-90.

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

®登録商標

アレセンサカプセル 150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

[*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法]

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

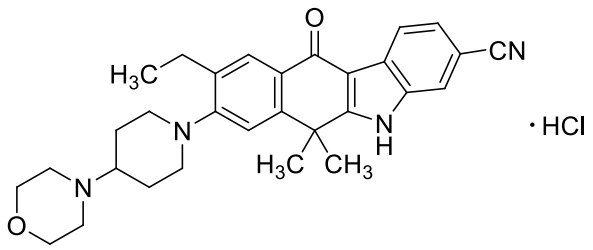
中外製薬株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 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>9-エチル-6,6-ジメチル-8-[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（別名　アレクチニブ），その塩類及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アレクチニブ塩酸塩の構造式

</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
通常，成人にはアレクチニブとして1回300 mg を1日2回経口投与する。
〈再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
通常，アレクチニブとして1回300 mg を1日2回経口投与する。ただし，体重35 kg 未満の場合の1回投与量は150 mg とする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬，処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：アレクチニブ塩酸塩
製剤：アレセンサカプセル150 mg（1カプセル中アレクチニブ塩酸塩161.33 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【急性】
<table>
<tr><td>概略の致死量 (mg/kg)</td><td>経口</td></tr>
<tr><td>ラット♂[a]</td><td>＞2000 mg/kg</td></tr>
<tr><td>カニクイザル ♂♀[b]</td><td>＞60 mg/kg</td></tr>
</table>
a: ラット小核試験の2回目投与翌日までの成績を基に評価
b: カニクイザル2週間反復経口投与予備毒性試験の初回投与翌日までの成績を基に評価

【亜急性及び慢性毒性】
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>無毒性量 (mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>0, 6, 20, 60</td><td>＜6</td><td>≥ 6:赤血球形態異常，肺胞の泡沫ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ浸潤
≥ 20:網赤血球高値，髄外造血亢進，消化管粘膜の増殖帯伸長，腺胃上皮の変性，肝型ALP·総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ高値，肝細胞腫大，胆管上皮の空胞化，副</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

					腎皮質の肥大, 消化管･気管粘膜のﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ/多核巨細胞/炎症性細胞浸潤, ﾘﾝﾊﾟ系組織のﾘﾝﾊﾟ球減少など 60: γ-GT 高値, 骨梁減少など
ラット	13 週間	経口	0, 3, 9, 27	< 3	≥ 3:髄外造血亢進, 肝細胞の単細胞/限局性壊死, 類洞壁細胞腫大/黄色褐色色素沈着, 副腎皮質の大型脂肪滴増加, 肺胞の泡沫ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ浸潤など ≥ 9:赤血球形態異常, 網赤血球高値, 消化管粘膜の炎症性細胞/ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ/多核巨細胞浸潤･増殖帯伸長, 腺胃上皮の変性･肥大, 肝型 ALP 高値, ﾘﾝﾊﾟ系組織のﾘﾝﾊﾟ球減少など 27:小腸粘膜上皮配列不整/剥離, 胆管上皮の空胞化/変性/壊死, 胆管増生, 副腎皮質の脂肪滴減少, 気管粘膜のﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ/多核巨細胞/炎症性細胞浸潤, PT 延長, APTT 延長, 回腸出血, 貧血, 骨梁減少, 切歯のｴﾅﾒﾙ芽細胞配列不整/変性/壊死, 象牙芽細胞配列不整など
カニクイザル	2 週間	経口	0, 6, 20, 60	6	≥ 20:赤血球形態異常, 貧血傾向, 炎症細胞を伴う胆管増生, 肝細胞腫大, 副腎皮質肥大など 60:一般状態悪化(消化管毒性の悪化)により1例切迫剖検, 便減少/無便, 腹部膨満,消化管の内容物/ガス貯留,ALP･総ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ増加,胃のびらん/潰瘍及び萎縮など
カニクイザル	4 週間	経口	0, 1.7, 5, 15	< 1.7	≥ 1.7:赤血球形態異常 ≥ 5:腸管粘膜の増殖帯伸長, 肝型 ALP 増加, 副腎皮質肥大 15:貧血傾向, 大腸拡張, 直接ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ増加, 肝細胞腫大, ｸﾞﾘｿﾝ鞘の炎症性細胞浸潤など
カニクイザル	13 週間	経口	0, 1.3, 4, 12	< 1.3	≥ 1.3:赤血球形態異常 ≥ 4:消化管粘膜の増殖帯伸長, γ-GT 増加, 胆管増生, 副腎皮質の脂肪滴減少など

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>12:貧血傾向，大腸拡張，肝細胞腫大，ｸﾞﾘｿﾝ鞘の炎症性細胞浸潤，肝型 ALP 増加など</td></tr>
</table>
反復投与試験で認められた所見は概して軽微から軽度。ラット4週間試験の60 mg/kg/日における消化管の所見(腺胃上皮変性，粘膜増殖帯伸長など)，ラット13週間試験の27 mg/kg/日で認められた小腸の所見（ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ/多核巨細胞の浸潤），肝細胞限局性壊死は中等度の変化。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td><再発又は難治性の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫>
10/10　例
副作用発現率　（100 %）

副作用の種類　例数（%）
斑状丘疹状皮疹　4（40 %）
上気道感染　3（30.0 %）
気管支炎　3（30.0 %）
血中 Al-P 増加　3（30.0 %）

等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>中外製薬株式会社　原薬：輸入・製造，製剤：輸入・製造</td></tr>
</table>

〈追加及び変更〉

下線：追加及び変更箇所

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	○*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ○再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫
用法・用量	〈*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 通常，成人にはアレクチニブとして1回300mg を1日2回経口投与する。 〈*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉 通常，成人にはアレクチニブとして1回600mg を1日2回，食後に経口投与する。ただし，投与期間は24カ月間までとする。なお，患者の状態により適宜減量する。 〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉 通常，アレクチニブとして1回300mg を1日2回経口投与する。ただし，体重35kg 未満の場合の1回投与量は150mg とする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	副作用発現率：277/299 例（92.6 %） 副作用の種類：例数（%） 便秘：92 (30.8%) 血中 CK 増加：82 (27.4%) AST 増加：81 (27.1%) 高ビリルビン血症：80 (26.8%) ALT 増加：65 (21.7%) 発疹：61 (20.4%) 等
会社	

アレセンサカプセル 150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

[*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法]

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.1　一般情報					
該当資料なし		名称			
該当資料なし		構造			
該当資料なし		一般特性			
3.2.S.2　製造					
該当資料なし		製造業者			
該当資料なし		製造方法及びプロセス・コントロール			
3.2.S.2.3	-	原材料の管理	海外及び国内	-	評価
該当資料なし		重要工程及び重要中間体の管理			
該当資料なし		プロセス・バリデーション／プロセス評価			
3.2.S.2.6	-	製造工程の開発の経緯	海外及び国内	-	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.3　特性					
該当資料なし		構造その他の特性の解明			
該当資料なし		不純物			
3.2.S.4　原薬の管理					
3.2.S.4.1	-	規格及び試験方法	**海外及び国内**	-	評価
3.2.S.4.2	-	試験方法（分析方法）	**海外及び国内**	-	評価
該当資料なし		試験方法（分析方法）のバリデーション			
該当資料なし		ロット分析			
3.2.S.4.5	-	規格及び試験方法の妥当性	**海外及び国内**	-	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質					
該当資料なし		標準品又は標準物質			
3.2.S.6　容器及び施栓系					
該当資料なし		容器及び施栓系			

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.7　安定性					
該当資料なし		安定性のまとめ及び結論			
該当資料なし		承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
該当資料なし		安定性データ			

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方					
該当資料なし		製剤及び処方			
3.2.P.2　製剤開発の経緯					
該当資料なし		製剤開発の経緯			
3.2.P.3　製造					
該当資料なし		製造者			
該当資料なし		製造処方			
該当資料なし		製造工程及びプロセス・コントロール			
該当資料なし		重要工程及び重要中間体の管理			
該当資料なし		プロセス・バリデーション／プロセス評価			
3.2.P.4　添加剤の管理					
該当資料なし		規格及び試験方法			
該当資料なし		試験方法（分析方法）			

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
該当資料なし		試験方法（分析方法）のバリデーション			
該当資料なし		規格及び試験方法の妥当性			
該当資料なし		ヒト又は動物起源の添加剤			
3.2.P.4.6	-	新規添加剤	**海外及び国内**	-	評価
3.2.P.5　製剤の管理					
該当資料なし		規格及び試験方法			
該当資料なし		試験方法（分析方法）			
該当資料なし		試験方法（分析方法）のバリデーション			
該当資料なし		ロット分析			
該当資料なし		不純物の特性			
3.2.P.5.6	-	規格及び試験方法の妥当性	**海外及び国内**	-	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.6　標準品又は標準物質					
該当資料なし		標準品又は標準物質			
3.2.P.7　容器及び施栓系					
該当資料なし		容器及び施栓系			
3.2.P.8　安定性					
該当資料なし		安定性のまとめ及び結論			
該当資料なし		承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
該当資料なし		安定性データ			

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.A.1　製造施設及び設備					
該当資料なし		製造施設及び設備			
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価					
該当資料なし		外来性感染性物質の安全性評価			
3.2.A.3　添加剤					
3.2.A.3	-	添加剤	**海外及び国内**	-	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.R 各極の要求資料

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.R　各極の要求資料					
該当資料なし					

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
該当資料なし				

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
該当資料なし						
4.2.1.2　副次的薬理試験						
該当資料なし						
4.2.1.3　安全性薬理試験						
該当資料なし						
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
該当資料なし						
4.2.2.2　吸収						
該当資料なし						
4.2.2.3　分布						
該当資料なし						
4.2.2.4　代謝						
該当資料なし						
4.2.2.5　排泄						
該当資料なし						
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料なし						
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	-	A 28-day oral gavage repeated-dose toxicity study of CH5424802*-002 in rats comparing formulations of the previous 4-week toxicity studies and the current clinical formulation containing SLS	2014年4月～2014年11月	国内	-	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験						
該当資料なし						
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験（トキシコキネティクスの評価を含む）						
該当資料なし						
4.2.3.4　がん原性試験						
4.2.3.4.1　長期がん原性試験						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.4.3　その他の試験						
該当資料なし						
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
該当資料なし						
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						
該当資料なし						
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
該当資料なし						
4.2.3.6　局所刺激性試験						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.4　依存性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.7　その他の試験						
4.2.3.7.7-1	-	Roche CTD: 2.4 NONCLINICAL OVERVIEW ADDENDUM - Alectinib	-	海外	-	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-1	-	ラウリル硫酸ナトリウム，医薬品添加物事典2021	日本医薬品添加剤協会 編集 2021年	2.4-1), 2.6.6-1)
4.3-2	-	Toxicological assessment to support high content of SLS (50% of API) in the clinical tablet formulation that is being used in Roche phase I/II clinical trials with RO5424802 for registration in NSCLC patients who failed for Crizotinib treatment	Roche Report	2.4-2), 2.6.6-2)
4.3-3	-	ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY 40 CFR Part 18 0 [EPA HQ OPP 2008 0041; FRL 8430 5] Sodium Lauryl Sulfate; Exemption From the Requirement of a Tolerance. Federal Register /Vol. 74, No. 154 2009.	-	2.4-3), 2.6.6-3)
4.3-4	-	Final Report on the Safety Assessment of Sodium Lauryl Sulfate and Ammonium Lauryl Sulfate	J Am Coll Toxicol 1983:2(7):127 81.	2.4-4), 2.6.6-4)
4.3-5	-	ECHA, Sodium dodecyl sulphate	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/2126/7/8	2.4-5), 2.6.6-5)
4.3-6	-	ジカディアカプセル錠150mg，審議結果報告書，2016年	-	2.4-6)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-7	-	ローブレナ錠25mg／ローブレナ錠100mg，審議結果報告書，2018年	-	2.4-7)
4.3-8	Delgado ME	Cell death at the intestinal epithelial front line	FEBS J. 2016;283(14):2701-19	2.4-8)
4.3-9	Rees WD	Regenerative intestinal stem cells induced by acute and chronic injury: The saving grace of the epithelium?	Front Cell Dev Biol. 2020;8:583919	2.4-9)
4.3-10	Nolte T	Nonproliferative and proliferative lesions of the gastrointestinal tract, pancreas and salivary glands of the rat and mouse	J Toxicol Pathol. 2016;29(1 Suppl):1S-124S	2.4-10)
4.3-11	Thoolen B	Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system	Toxicol Pathol. 2010;38(7 Suppl):5S-81S	2.4-11)
4.3-12	Gopinath C	Atlas of toxicological pathology	1st ed. Humana Press. 2014	2.4-12)
4.3-13	Cattley RC	Fundamentals of toxicologic pathology	3rd ed. Academic Press. 2018. Chapter 8: The Liver; 125-51	2.4-13)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-14	-	Alecensa Capsule, FDA Clinical Pharmacology and biopharmaceutical(s) review, Application No.: 208434 Approval Date: 12/11/2015	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208434Orig1s000TOC.cfm	2.4-14)
4.3-15	Tweats D	Role of aneuploidy in the carcinogenic process: Part 3 of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases	Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2019;847:403032	2.4-15)
4.3-16	Lynch AM	Targets and mechanisms of chemically induced aneuploidy. Part 1 of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases	Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2019;847:403025	2.4-16)
4.3-17	-	EMA CHMP. SWP/NcWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug. March 2022	https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/safety-working-party-recommendations-duration-contraception-following-end-treatment-genotoxic-drug_en.pdf.	2.4-17)
4.3-18	Bowman CJ	Science-based approach to harmonize contraception recommendations in clinical trials and pharmaceutical labels	Clin Pharmacol Ther. 2023;113(2):226-45	2.4-18)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-19	Scarfone G	First case report of pregnancy on alectinib in a woman with metastatic ALK-rearranged lung cancer: A case report	J Thorac Oncol. 2021;16(5):873-7	2.4-19)
4.3-20	Carlier S	Unplanned pregnancy in an HIV positive woman undergoing alectinib treatment for metastatic non-small-cell lung carcinoma	BMJ Case Rep. 2022;15(7):e247530	2.4-20)
4.3-21	Weidenbaum C	Two uncomplicated pregnancies on alectinib in a woman with metastatic ALK-rearranged NSCLC: A case report	JTO Clin Res Rep. 2022;3(8):100361	2.4-21)
4.3-22	De Smedt F	A pregnant patient with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with alectinib: A case report and review of the literature	Oncol Lett. 2022;25(2):54	2.4-22)
4.3-23	Shang M	The safety and efficacy for the treatment of alectinib in a women with ALK-positive lung cancer delivered a healthy male neonate throughout Pregnancy: A case report	Lung Cancer. 2023;180:107188	2.4-23)
4.3-24	Boudy AS	Use of tyrosine kinase inhibitors during pregnancy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung carcinoma	Lung Cancer. 2021;161:68-75	2.4-24)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No	表題
5.2	全臨床試験一覧表

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	[redacted]	Method Validation for the Quantitation of RO5424802 and RO5468924 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS (includes Addendum A, B, C, and D), Report No.: 1057698.	―	海外	社内資料	評価	なし
5.3.1.4-2	[redacted]	Method Validation for the Quantitation of RO5424802 and RO5468924 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS, Report No.: 1115991. (China)	―	海外	社内資料	評価	なし
5.3.1.4-3	[redacted]	Cross-Validation for the Quantitation of RO5424802 and RO5468924 in Human Plasma, Report No.: 1120097.	―	海外	社内資料	評価	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	[redacted]	Population Pharmacokinetic analysis report	2023年11月7日	海外	社内資料	参考	なし
5.3.3.5-2	[redacted]	Exposure-response analysis report	2023年11月16日	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
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	[redacted]	Primary CSR Clinical Report: Study BO40336 (ALINA) - A Phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected Stage IB (tumors ≥ 4 cm) to Stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Report No. 1118922. November 2023	2018年8月16日-2023年6月26日	-	社内資料（BO40336）	評価	あり
5.3.5.2　非対照試験報告書							
該当資料なし							
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	[redacted]	Statistical Analysis Report_Alecensa ALK-positive Adjuvant NSCLC	―	-	社内資料	参考	なし
5.3.5.3-2	[redacted]	Integrated Pharmacokinetic Analysis Report	―	-	社内資料	参考	なし
5.3.5.4　その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	[redacted]	1105860. Drug safety report. Long-term safety of alectinib. Roche Report No. 1105860, January 2021.	―	-	社内資料	参考	なし
5.3.5.4-2	[redacted]	1119726. Drug safety report. Alectinib and second primary malignancies. Roche Report No. 1119726, June 2023.	―	-	社内資料	参考	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	[redacted]	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report 1123566	ー	-	-	-	なし
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　症例一覧表							
5.3.7.1-1		症例一覧表（BO40336試験）	ー	-	社内資料	評価	なし
5.3.7.2　副作用一覧表							
5.3.7.2-1		有害事象症例一覧表（BO40336試験）	ー	-	社内資料	評価	なし
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1		重篤な有害事象症例一覧表（BO40336試験）	ー	-	社内資料	評価	なし
5.3.7.4　臨床検査値異常一覧表							
5.3.7.4-1		臨床検査値異常一覧表（BO40336試験）	ー	-	社内資料	評価	なし
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-1	中外製薬株式会社.	アレセンサ®カプセル150 mg添付文書2020年2月改訂（第1版，効能変更）.	https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/alc/cap/pi/doc/alc_150_pi.pdf	2.5-1), 2.7.2-1)
5.4-2	American Cancer Society.	Global Cancer Facts & Figures 4th Edition.	Atlanta: American Cancer Society; 2018.	2.5-2)
5.4-3	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）	全国がん罹患データ（2016年～2019年）.	https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_incidenceNCR(2016-2019).xls	2.5-3)
5.4-4	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）	全国がん死亡データ（1958年～2021年）.	https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_mortality(1958-2021).xls	2.5-4)
5.4-5	全国がん罹患モニタリング集計2009-2011年生存率報告（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, 2020）.	独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成22年度報告書.	https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_survival(1993-2011).xls	2.5-5)
5.4-6	Sekine I, Shintani Y, Shukuya T, et al.	A Japanese lung cancer registry study on demographics and treatment modalities in medically treated patients.	Cancer Sci. 2020;111(5):1685-1691.	2.5-6)
5.4-7	Shinmura K, Kageyama S, Igarashi H, et al.	EML4-ALK fusion transcripts in immunohisto-chemically ALK-positive non-small cell lung carcinomas.	Exp Ther Med 2010;1:271-5.	2.5-7)
5.4-8	日本肺癌学会バイオマーカー委員会編.	肺癌患者におけるALK遺伝子検査の手引き 第4版 2021年10月20日.	https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/ALK%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D%20ver.4.pdf	2.5-8)
5.4-9	Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, et al.	2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up.	Ann Oncol. 2014; 25(8):1462-74.	2.5-9)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-10	National Comprehensive Cancer Network.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4. 2023.	https://www.nccn.org/	2.5-10)
5.4-11	日本肺癌学会.	肺癌診療ガイドライン一悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2023年版.	https://www.haigan.gr.jp/guideline/2023/	2.5-11)
5.4-12	Sawabata N, Asamura H, Goya T, et al.	Japanese Lung Cancer Registry Study: First Prospective Enrollment of a Large Number of Surgical and Nonsurgical Cases in 2002.	J Thorac Oncol. 2010;5(9):1369-75.	2.5-12)
5.4-13	Okami J, Shintani Y, Okumura M, et al.	Demographics, Safety and Quality, and Prognostic Information in Both the Seventh and Eighth Editions of the TNM Classification in 18,973 Surgical Cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010.	J Thorac Oncol, 2018;14(2):212-22.	2.5-13)
5.4-14	日本肺癌学会.	肺癌診療ガイドライン 2019年版.	https://www.haigan.gr.jp/guideline/2019/	2.5-14)
5.4-15	Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, et al.	Lung adjuvant cisplatin evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group.	J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-9.	2.5-15)
5.4-16	Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al.	Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung adjuvant cisplatin evaluation.	J Thorac Oncol. 2010;5:220-8.	2.5-16)
5.4-17	Wu YL, Tsuboi M, He J, et al.	Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer.	N Engl J Med. 2020; 383(18):1711-23.	2.5-17)
5.4-18	Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al.	Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC.	N Engl J Med. 2023 Jul 13;389(2):137-147.	2.5-18)
5.4-19	Felip E, Altorki N, Zhou C, et al.	Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial.	Lancet. 2021; 398(10308):1344-57.	2.5-19)
5.4-20	O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al.	Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial.	Lancet Oncol. 2022; 23(10):1274-86.	2.5-20)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-21	Hamada C, Tsuboi M, Ohta M, et al.	Effect of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil on survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer: an exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials.	J Thorac Oncol. 2009;4(12):1511-6.	2.5-21)
5.4-22	Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al.	Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer.	N Engl J Med. 2004 Jan 22;350(4):351-60.	2.5-22)
5.4-23	Winton T, Livingston R, Johnson D, et al.	Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer.	N Engl J Med. 2005 Jun 23;352(25):2589-97.	2.5-23)
5.4-24	Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al.	Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial.	Lancet Oncol. 2006 Sep;7(9):719-27.	2.5-24)
5.4-25	Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, et al.	Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer.	J Natl Cancer Inst. 2003 Oct 1;95(19):1453-61.	2.5-25)
5.4-26	Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al.	Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial.	Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Jul;26(1):173-82.	2.5-26)
5.4-27	Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al.	A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung.	N Engl J Med. 2004;350(17):1713-21.	2.5-27)
5.4-28	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.	Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry December 2018.	https://www.fda.gov/media/71195/download	2.5-28)
5.4-29	Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et al.	Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data.	Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):619-26.	2.5-29)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-30	Abogunrin S, Lorenzi M, Cadarette S, et al.	Disease-Free Survival as a Potential Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses.	VALUE IN HEALTH. 2022; 25(12):S3-S4.	2.5-30)
5.4-31	Hsu JC, Jaminion F, Guerini E, et al.	Pharmacometric analyses of alectinib to facilitate approval of the optimal dose for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer.	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(11):1357-70.	2.7.2-2)
5.4-32	Morcos PN, Bogman K, Hubeaux S, et. al.	Effect of alectinib on cardiac electrophysiology: results from intensive electrocardiogram monitoring from the pivotal phase II NP28761 and NP28673 studies.	Cancer Chemother Pharmacol. 2017; 79(3):559-68.	2.7.2-3)
5.4-33	-	CTD Section 2.7.2 SUMMARY OF CLINICAL PHARMACOLOGY STUDIES.	US NDA208434: 85-8.	2.7.2-4)
5.4-34	Morcos PN, Guerini E, Parrott N, et.al.	Effect of Food and Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Alectinib, a Highly Selective ALK Inhibitor, in Healthy Subjects.	Clin Pharmacol Drug Dev. 2017;6(4):388-97.	2.7.2-5)
5.4-35	Parrott NJ, Yu LJ, Takano R, et al.	Physiologically Based Absorption Modeling to Explore the Impact of Food and Gastric pH Changes on the Pharmacokinetics of Alectinib.	AAPS J 2016 Nov;18(6):1464-74.	2.7.2-6)

提出すべき資料がない項目リスト

セクション	項目	表題
第3部	品質に関する文書	
	3.2.S.1.1	名称
	3.2.S.1.2	構造
	3.2.S.1.3	一般特性
	3.2.S.2.1	製造業者
	3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール
	3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理
	3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
	3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明
	3.2.S.3.2	不純物
	3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.S.4.4	ロット分析
	3.2.S.5	標準品又は標準物質
	3.2.S.6	容器及び施栓系
	3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論
	3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
	3.2.S.7.3	安定性データ
	3.2.P.1	製剤及び処方
	3.2.P.2	製剤開発の経緯
	3.2.P.3.1	製造者
	3.2.P.3.2	製造処方
	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
	3.2.P.4.1	規格及び試験方法
	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）
	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤
	3.2.P.5.1	規格及び試験方法
	3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）
	3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.P.5.4	ロット分析
	3.2.P.5.5	不純物の特性
	3.2.P.6	標準品又は標準物質
	3.2.P.7	容器及び施栓系
	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論
	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
	3.2.P.8.3	安定性データ

	3.2.A.1	製造施設及び設備
	3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
	3.2.R	各極の要求資料
	3.3	参考文献
第4部	非臨床試験報告書	
	4.2.1.1	効力を裏付ける試験
	4.2.1.2	副次的薬理試験
	4.2.1.3	安全性薬理試験
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
	4.2.2.2	吸収
	4.2.2.3	分布
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.5	排泄
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	4.2.3.1	単回投与毒性試験
	4.2.3.3.1	In Vitro試験
	4.2.3.3.2	In Vivo試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
	4.2.3.4.1	長期がん原性試験
	4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
	4.2.3.4.3	その他のがん原性試験
	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
	4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
	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
	4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第5部	臨床試験報告書	
	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK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
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.7.5	臨床検査値変動図