イムデトラ点滴静注用１mg

イムデトラ点滴静注用10mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアムジェン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

アムジェン株式会社

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

開発の経緯図を除く当該内容については、「2.5 臨床に関する概括評価」に記載した。開発の経緯図を図 1に示す。

図 1 開発の経緯図

品質	原薬	[redacted]
	製剤	
	輸液安定化液	
薬理	効力を裏付ける試験	
	安全性薬理試験	
薬物動態	分析法バリデーション	
	薬物動態	
毒性	反復投与試験	
	その他の毒性試験	
臨床	20160323試験（国際共同第I相試験）	
	20200491試験（国際共同第II相試験）	
	20200439試験（国際共同第Ib相試験）	
	20200469試験（国際共同第Ib相試験）	
	20200040試験（国際共同第Ib相試験）	

1. 外国における使用状況等に関する資料

タルラタマブの主要先進国における承認申請状況を以下の表 1に示す。2024年9月時点で、米国及びカナダの2カ国で迅速承認を取得している。企業中核データシート（CCDS）を1.6.2（第4版、2024年6月27日作成）、米国添付文書及び概要の和訳を1.6.3及び1.6.4に示す。

表 1 主要先進国における承認申請状況（2024年9月時点）

地域・国	承認申請日	承認日
米国	2023年10月12日	2024年5月16日
イギリス	2023年11月10日	
カナダ	2023年12月11日	2024年9月11日
オーストラリア	2024年6月28日	

[redacted]

[redacted]: tarlatamab

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2ページ目から26ページ目まで削除

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

IMDELLTRA™ (tarlatamab-dlle) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2024

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITY including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME
See full prescribing information for complete boxed warning.

Cytokine release syndrome (CRS), including serious or life-threatening reactions, can occur in patients receiving IMDELLTRA. Initiate treatment with the IMDELLTRA using step-up dosing schedule to reduce the incidence and severity of CRS. Withhold IMDELLTRA until CRS resolves or permanently discontinue based on severity. (2.5, 5.1)

Neurologic toxicity including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), including serious or life-threatening reactions, can occur in patients receiving IMDELLTRA. Monitor patients for signs or symptoms of neurologic toxicity, including ICANS, during treatment and treat promptly. Withhold IMDELLTRA until ICANS resolves or permanently discontinue based on severity. (2.5, 5.2)

----------INDICATIONS AND USAGE----------
IMDELLTRA is a bispecific delta-like ligand 3 (DLL3)-directed CD3 T-cell engager indicated for the treatment of adult patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) with disease progression on or after platinum-based chemotherapy. (1)
This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Administer as an intravenous infusion over 1-hour. (2.2)
- Administer IMDELLTRA according to the step-up dosing schedule in Table 1 to reduce the risk of cytokine release syndrome. (2.2)
- Administer concomitant medications as recommended. (2.3)
- Monitor patients from the start of the IMDELLTRA infusion for 22 to 24 hours on Cycle 1 Day 1 and Cycle 1 Day 8 in an appropriate healthcare setting.
- Recommend patients to remain within 1-hour of an appropriate healthcare setting for a total of 48 hours from the start of the infusion with IMDELLTRA following Cycle 1 Day 1 and Cycle 1 Day 8 doses, accompanied by a caregiver. (2.2)
- See Full Prescribing Information for instructions on preparation and administration. (2.2, 2.6)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
For injection: 1 mg of lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution. (3)
For injection: 10 mg of lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution. (3)

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

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Cytopenias: Monitor complete blood counts prior to treatment with IMDELLTRA, before each dose, and as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue based on severity. (5.3)
- Infections: Monitor for signs and symptoms of infection; treat appropriately. Withhold or permanently discontinue based on severity. (5.4)
- Hepatotoxicity: Monitor liver enzymes and bilirubin prior to treatment with IMDELLTRA, before each dose, and as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue based on severity. (5.5)
- Hypersensitivity: Monitor for signs and symptoms of hypersensitivity and treat accordingly. Withhold or permanently discontinue based on severity. (5.6)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception (5.7, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reactions (≥20%) were cytokine release syndrome, fatigue, pyrexia, dysgeusia, decreased appetite, musculoskeletal pain, constipation, anemia and nausea.
The most common Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥2%) were decreased lymphocytes, decreased sodium, increased uric acid, decreased total neutrophils, decreased hemoglobin, increased activated partial thromboplastin time, decreased potassium, increased aspartate aminotransferase, decreased white blood cells, decreased platelets, and increased alanine aminotransferase.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amgen Inc. at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA approved Medication Guide.

Revised: 05/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITY, including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Dosing Information
2.2 Recommended Dosage and Administration
2.3 Recommended Concomitant Medications for IMDELLTRA Administration for Cycle 1
2.4 Restarting IMDELLTRA After Dosage Delay
2.5 IMDELLTRA Dosage Modifications and Adverse Reaction Management
2.6 Preparation
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Cytokine Release Syndrome (CRS)
5.2 Neurologic Toxicity Including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)
5.3 Cytopenias
5.4 Infections
5.5 Hepatotoxicity
5.6 Hypersensitivity
5.7 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Small Cell Lung Cancer
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied

16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROLOGIC TOXICITY including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME

Cytokine release syndrome (CRS), including serious or life-threatening reactions, can occur in patients receiving IMDELLTRA. Initiate treatment with IMDELLTRA using the step-up dosing schedule to reduce the incidence and severity of CRS. Withhold IMDELLTRA until CRS resolves or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.5) and Warnings and Precautions (5.1)].*

Neurologic toxicity, including immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), including serious or life-threatening reactions, can occur in patients receiving IMDELLTRA. Monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicity, including ICANS, during treatment and treat promptly. Withhold IMDELLTRA until ICANS resolves or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.5) and Warnings and Precautions (5.2)].*

1 INDICATIONS AND USAGE

IMDELLTRA is indicated for the treatment of adult patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) with disease progression on or after platinum-based chemotherapy.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing Information

- Administer IMDELLTRA according to the step-up dosing schedule in Table 1 to reduce the incidence and severity of cytokine release syndrome (CRS) *[see Dosage and Administration (2.2)].*
- For Cycle 1, administer recommended concomitant medications in Table 3 before and after Cycle 1 IMDELLTRA infusions to reduce the risk of CRS reactions *[see Dosage and Administration (2.3)].*
- IMDELLTRA should only be administered by a qualified healthcare professional with appropriate medical support to manage severe reactions such as CRS and

neurologic toxicity including immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)].*

- Due to the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, monitor patients from the start of the IMDELLTRA infusion for 22 to 24 hours on Cycle 1 Day 1 and Cycle 1 Day 8 in an appropriate healthcare setting *[see Dosage and Administration (2.5) and Warnings and Precautions (5.1, 5.2)].*
- Recommend that patients remain within 1-hour of an appropriate healthcare setting for a total of 48 hours from start of the infusion with IMDELLTRA following Cycle 1 Day 1 and Cycle 1 Day 8 doses, accompanied by a caregiver.
- Prior to administration of IMDELLTRA evaluate complete blood count, liver enzymes and bilirubin before each dose, and as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.3, 5.5)].*
- Ensure patients are well hydrated prior to administration of IMDELLTRA *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

2.2 Recommended Dosage and Administration

- Administer IMDELLTRA as an intravenous infusion over one hour.
- The recommended step-up dosage schedule for IMDELLTRA is provided in Table 1. Administer following step-up dosing to reduce the incidence and severity of CRS.
- After step-up dosing schedule, administer IMDELLTRA biweekly (every 2 weeks) until disease progression or unacceptable toxicity.

Table 1. Recommended Dosage and Schedule of IMDELLTRA

Dosing Schedule	Day	Dose of IMDELLTRA	Administration Instructions	Recommended Monitoring
Step-up Dosing Schedule Cycle 1	Day 1[a]	Step-up dose[a] 1 mg	Administer IMDELLTRA as a 1-hour intravenous infusion in an appropriate healthcare setting.	Monitor patients from the start of the IMDELLTRA infusion for 22 to 24 hours on Cycle 1 Day 1 and Cycle 1 Day 8 in an appropriate healthcare setting. Recommend that patients remain within 1-hour of an appropriate healthcare setting for a total of 48 hours from start of the infusion with IMDELLTRA, accompanied by a caregiver.
	Day 8[a]	10 mg[a]		
	Day 15	10 mg		Observe patients for 6-8 hours post IMDELLTRA infusion[b].

Dosing Schedule	Day	Dose of IMDELLTRA	Administration Instructions	Recommended Monitoring
Cycle 2	Day 1 and 15	10 mg		Observe patients for 6-8 hours post IMDELLTRA infusion[b].
Cycles 3 and 4	Day 1 and 15	10 mg		Observe patients for 3-4 hours post IMDELLTRA infusion [b].
Cycle 5 and subsequent infusions	Day 1 and 15	10 mg		Observe patients for 2 hours post IMDELLTRA infusion [b].

[a] Administer recommended concomitant medications before and after Cycle 1 IMDELLTRA infusions as described in Table 3

[b] Extended monitoring in a healthcare setting is not required unless the patient experiences Grade ≥2 CRS, ICANS or neurological toxicity during prior treatments. See Tables 5 and 6 for monitoring recommendations. Note: see Table 4 for recommendation on restarting IMDELLTRA after dose delays.

Administration

- The intravenous (IV) catheter for concomitant medications administration can be used to administer the IMDELLTRA infusion.
- To ensure patency, flush the IV catheter over 3-5 mins using 0.9% Sodium Chloride for Injection.
- Administer the reconstituted and diluted IMDELLTRA as an intravenous infusion at a constant flow rate using an infusion pump. The pump should be programmable, lockable, non-elastomeric, and have an alarm.
- Table 2 provides the infusion duration and rate.

Table 2. IMDELLTRA Infusion Duration and Rate

Infusion Duration for 250 mL IV Preparation	Infusion Rate
1-hour	250 mL/hour

2.3 Recommended Concomitant Medications for IMDELLTRA Administration for Cycle 1

Administer recommended concomitant medications for IMDELLTRA administration during Cycle 1 as presented in Table 3 to reduce the risk of cytokine release syndrome *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Table 3. Recommended Concomitant Medications for IMDELLTRA Administration for Cycle 1

Treatment Day	Medication	Administration
Day 1 and Day 8	Administer 8 mg of dexamethasone intravenously (or equivalent)	Within 1-hour prior to IMDELLTRA administration
Day 1, Day 8 and Day 15	Administer 1 liter of normal saline intravenously over 4-5 hours	Immediately after completion of IMDELLTRA infusion

2.4 Restarting IMDELLTRA After Dosage Delay

If a dose of IMDELLTRA is delayed, restart therapy based on the recommendation as listed in Table 4 and resume the dosing schedule accordingly *[see Dosage and Administration (2.2)].* Administer recommended concomitant medications as indicated in section 2.3.

Table 4. Recommendations for Restarting Therapy with IMDELLTRA After Dosage Delay

Last Dose Administered	Time Since the Last Dose Administered	Action[a]
1 mg on Cycle 1 Day 1	2 weeks or less (≤14 days)	Administer IMDELLTRA 10 mg, then resume with the planned dosage schedule.
	Greater than 2 weeks (>14 days)	Administer IMDELLTRA step-up dose 1 mg. If tolerated, increase to 10 mg 1 week later. Then resume with the planned dosage schedule.
10 mg on Cycle 1 Day 8	3 weeks or less (≤21 days)	Administer IMDELLTRA 10 mg, then resume with the planned dosage schedule.
	Greater than 3 weeks (>21 days)	Administer IMDELLTRA step-up dose 1 mg. If tolerated, increase to 10 mg 1 week later. Then resume with the planned dosage schedule.
10 mg on Cycle 1 Day 15 and subsequent Cycles every 2 weeks thereafter	4 weeks or less (≤28 days)	Administer IMDELLTRA 10 mg, then resume with the planned dosage schedule.
	Greater than 4 weeks (>28 days)	Administer IMDELLTRA step-up dose 1 mg. If tolerated, increase to 10 mg 1 week later. Then resume with the planned dosage schedule.

[a] Administer recommended concomitant medications before and after Cycle 1 IMDELLTRA infusions and monitor patients accordingly *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2 and 2.3)].*

2.5 IMDELLTRA Dosage Modifications and Adverse Reaction Management

No dose reduction for IMDELLTRA is recommended. See Table 5 and Table 6 for recommended actions for the management of CRS, neurologic toxicity including ICANS respectively and Table 7 for cytopenias, infections and other adverse reactions.

Cytokine Release Syndrome (CRS)

Diagnose CRS based on clinical presentation *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Evaluate for and treat other causes of fever, hypoxia, and hypotension.

If CRS is suspected, manage according to the recommendations in Table 5. Monitor patients who experience Grade 2 or higher CRS (e.g., hypotension not responsive to fluids, or hypoxia requiring supplemental oxygen) with continuous cardiac telemetry and pulse oximetry.

For severe or life-threatening CRS, recommend administering tocilizumab or equivalent therapy and intensive monitoring (e.g., ICU) for supportive therapy. Perform laboratory testing to monitor for disseminated intravascular coagulation (DIC), hematology parameters, as well as pulmonary, cardiac, renal, and hepatic function.

Table 5 provides the guidelines for grading and dosage modification and management of cytokine release syndrome.

Table 5. Guidelines for Grading and Dosage Modification and Management of Cytokine Release Syndrome[a]

CRS Grade	Defining Symptoms	IMDELLTRA Dosage Modification	Management
Grade 1	Symptoms require symptomatic treatment only (e.g., fever ≥ 100.4°F without hypotension or hypoxia).	Withhold IMDELLTRA until event resolves, then resume IMDELLTRA at the next scheduled dose[b].	• Administer symptomatic treatment (e.g., acetaminophen) for fever.
Grade 2	Symptoms require and respond to moderate intervention. • Fever ≥ 100.4°F, • Hypotension responsive to fluids not requiring	Withhold IMDELLTRA until event resolves, then resume IMDELLTRA at the next scheduled dose[b].	• Recommend hospitalization for a minimum of 24 hours with cardiac telemetry and pulse oximetry. • Administer symptomatic treatment (e.g., acetaminophen) for fever. • Administer supplemental oxygen and intravenous fluids when indicated. • Consider dexamethasone[c] (or equivalent) 8 mg IV. • Consider tocilizumab (or equivalent).

CRS Grade	Defining Symptoms	IMDELLTRA Dosage Modification	Management
	vasopressors, and/or • Hypoxia requiring low flow nasal cannula or blow-by.		When resuming treatment at the next planned dose, monitor patients from the start of the IMDELLTRA infusion for 22 to 24 hours in an appropriate healthcare setting.
Grade 3	Severe symptoms defined as temperature ≥ 38°C with: • Hemodynamic instability requiring a vasopressor (with or without vasopressin) or • Worsening hypoxia or respiratory distress requiring high flow nasal canula (> 6 L/min oxygen) or face mask.	Withhold IMDELLTRA until the event resolves, then resume IMDELLTRA at the next scheduled dose[b]. For recurrent Grade 3 events, permanently discontinue IMDELLTRA.	In addition to Grade 2 treatment: • Recommend intensive monitoring, e.g., ICU care. • Administer dexamethasone[c] (or equivalent) 8 mg IV every 8 hours up to 3 doses. • Vasopressor support as needed. • High flow oxygen support as needed. • Recommend tocilizumab (or equivalent) • Prior to the next dose, administer concomitant medications as recommended for Cycle 1 (see Table 3). When resuming treatment at the next planned dose, monitor patients from the start of the IMDELLTRA infusion for 22 to 24 hours in an appropriate healthcare setting.

CRS Grade	Defining Symptoms	IMDELLTRA Dosage Modification	Management
Grade 4	Life-threatening symptoms defined as temperature ≥100.4°F with: • Hemodynamic instability requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin). • Worsening hypoxia or respiratory distress despite oxygen administration requiring positive pressure.	Permanently discontinue IMDELLTRA.	• ICU care. • Per Grade 3 treatment. • Recommend tocilizumab (or equivalent).

[a] CRS based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading (2019).
[b] See Table 4 for recommendations on restarting IMDELLTRA after dose delays *[see Dosage and Administration (2.4)]*
[c] Taper steroids per standard of care guidelines.

Neurologic Toxicity including ICANS

At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, withhold IMDELLTRA and consider neurology evaluation. Rule out other causes of neurologic symptoms. Provide supportive therapy, which may include intensive care, for severe or life-threatening neurologic toxicities, including ICANS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Manage ICANS and neurologic toxicity according to the recommendations in Table 6 and consider further management per current practice guidelines.

Table 6. Guidelines for Management of Neurologic Toxicity including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome[a]

ICANS Grade[a]	Defining Symptoms	IMDELLTRA Dosage Modifications	Management
Grade 1[a]	ICE score 7-9[b] with no depressed level of consciousness.	• Withhold IMDELLTRA until ICANS resolves, then resume IMDELLTRA at the next scheduled dose[c].	• Supportive care.
Grade 2[a]	ICE score 3-6[b] and/or mild somnolence awaking to voice.	• Withhold IMDELLTRA until ICANS resolves, then resume IMDELLTRA at the next scheduled dose[c].	• Supportive care. • Dexamethasone[d] (or equivalent) 10 mg IV. Can repeat every 6 hours or methylprednisolone 1 mg/kg IV every 12 hours if symptoms worsen. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Monitor patients for 22 to 24 hours following the next dose of IMDELLTRA.
Grade 3[a]	ICE score 0-2[b] and/or depressed level of consciousness awakening only to tactile stimulus and/or any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention and/or Focal or local edema on neuroimaging.	• Withhold IMDELLTRA until the ICANS resolves, then resume IMDELLTRA at the next scheduled dose[c]. • If there is no improvement to grade ≤ 1 within 7 days or grade 3 toxicity reoccurs within 7 days of reinitiation, permanently discontinue IMDELLTRA. • For recurrent grade 3 events, permanently discontinue.	• Recommend intensive monitoring, e.g., ICU care. • Consider mechanical ventilation for airway protection. Dexamethasone[d] (or equivalent) 10 mg IV every 6 hours or methylprednisolone 1 mg/kg IV every 12 hours. • Consider repeat neuroimaging (CT or MRI) every 2-3 days if patient has persistent Grade ≥ 3 neurotoxicity. • Monitor patients for 22 to 24 hours following the next dose of IMDELLTRA.
Grade 4[a]	ICE score 0[b] (patient is unarousable and unable to perform ICE) and/or Stupor or coma and/or Life-threatening prolonged seizure (>	• Permanently discontinue IMDELLTRA.	• ICU care. • Consider mechanical ventilation for airway protection. • High dose corticosteroids[d].

ICANS Grade[a]	Defining Symptoms	IMDELLTRA Dosage Modifications	Management
	5 minutes) or repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between and/or diffuse cerebral edema on neuroimaging, decerebrate or decorticate posturing or papilledema, cranial nerve VI palsy, or Cushing's triad.		• Consider repeat neuroimaging (CT or MRI) every 2-3 days if patient has persistent Grade ≥ 3 neurotoxicity. • Treat convulsive status epilepticus per institutional guidelines.

[a] ICANS based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading (2019)

[b] If patient is arousable and able to perform Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment, assess: Orientation (oriented to year, month, city, hospital = 4 points); Naming (names 3 objects, e.g., point to clock, pen, button = 3 points); Following commands (e.g., "show me 2 fingers" or "close your eyes and stick out your tongue" = 1 point); Writing (ability to write a standard sentence = 1 point); and Attention (count backwards from 100 by ten = 1 point). If patient is unarousable and unable to perform ICE Assessment (Grade 4 ICANS) = 0 points.

[c] See Table 4 for recommendations on restarting IMDELLTRA after dose delays *[see Dosage and Administration (2.4)]*

[d] Taper steroids per standard of care guidelines

Table 7. Recommended Treatment Interruptions of IMDELLTRA for the Management of Cytopenias, Infections, and Other Adverse Reactions

Adverse Reactions	Severity[b]	Dosage Modification[a]
Cytopenias *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Grade 3 or Grade 4 Neutropenia	Withhold IMDELLTRA until recovery to ≤Grade 2. Consider administration of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). Permanently discontinue if recovery to ≤Grade 2 does not occur within 3 weeks.
	Recurrent Grade 4 Neutropenia	Permanently discontinue IMDELLTRA
	Febrile neutropenia	Withhold IMDELLTRA until neutropenia recovers to ≤Grade 2 and fever resolves.
	Hemoglobin <8 g/dL	Withhold IMDELLTRA until hemoglobin is ≥8 g/dL.
	Grade 3 or Grade 4 Decreased platelet count	Withhold IMDELLTRA until platelet count is ≤Grade 2 and no evidence of bleeding. Permanently discontinue if recovery to ≤Grade 2 does not occur within 3 weeks.
	Recurrent Grade 4 Decreased platelet count	Permanently discontinue IMDELLTRA.
Infections *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	All Grades	Withhold IMDELLTRA in the step-up phase in patients until infection resolves.
	Grade 3	Withhold IMDELLTRA during the treatment phase until infection improves to ≤Grade 1[a].
	Grade 4	Permanently discontinue IMDELLTRA.
Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	Grade 3 Increased ALT or AST or bilirubin	Withhold IMDELLTRA until adverse events improve to ≤ Grade 1.
	Grade 4 Increased ALT or AST or bilirubin	Permanently discontinue IMDELLTRA.

Adverse Reactions	Severity[b]	Dosage Modification[a]
	AST or ALT > 3 × ULN with total bilirubin > 2 × ULN in the absence of alternative causes	Permanently discontinue IMDELLTRA.
Other Adverse Reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3 or 4	Withhold IMDELLTRA until recovery to ≤Grade 1 or baseline. Consider permanently discontinuing if adverse reaction does not resolve within 28 days. Consider permanent discontinuation for Grade 4 events.

[a] Refer to Table 4 for dose restarting guidance.
[b] Severity based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0.

2.6 Preparation

Material Compatibility Information

- IV bags composed of ethyl vinyl acetate (EVA), polyolefin, and polyvinyl chloride, (PVC) have been shown to be compatible with IMDELLTRA at the specified administration conditions.
- IV line and catheter materials composed of polyolefin, PVC, and polyurethane have been shown to be compatible with IMDELLTRA at the specified administration conditions.
- The use of Closed System Transfer Device (CSTD) is not recommended due to potential wrong dose medication error risk. Amgen has not performed compatibility testing of vial adaptor CSTDs with IMDELLTRA.

Step 1: Reconstitute IMDELLTRA with Sterile Water for Injection

- Table 8 provides the required amount of sterile water for injection required to reconstitute IMDELLTRA 1 mg and 10 mg vials.

Do not use IV Solution Stabilizer (IVSS) to reconstitute IMDELLTRA.
The IV Solution Stabilizer (IVSS) is used to coat the intravenous bag prior to addition of reconstituted IMDELLTRA to prevent adsorption of IMDELLTRA to IV bags and IV tubing.

Table 8. Required Amount of Sterile Water for Injection to Reconstitute IMDELLTRA[a]

IMDELLTRA Vial Strength	Amount of Sterile Water for Injection Needed to Reconstitute IMDELLTRA	Resulting Concentration
1 mg	1.3 mL	0.9 mg/mL
10 mg	4.4 mL	2.4 mg/mL

[a] Each vial contains overfill to allow for withdrawal of 1.1 mL (1 mg vial) or 4.2 mL (10 mg vial) after reconstitution to ensure delivery at the stated concentration of labeled vial strength.

- Using a needle and syringe filled with the required amount of sterile water, inject the sterile water against the glass vial. Avoid injecting the water directly onto the powder to prevent foaming.
- Gently swirl the contents to mix. Do not shake.
- Inspect parenteral drug products for particulate matter and discoloration prior to administration. Inspect that the solution is clear to opalescent, colorless to slightly yellow. Do not use if the solution is cloudy or has particulates.
- Further dilute reconstituted IMDELLTRA.
- The reconstituted IMDELLTRA must be further diluted within 4 hours of reconstitution or discarded.

Prepare the infusion bag: Steps 2 to 5

Step 2: Withdraw 0.9% Sodium Chloride for Injection

- Using a 250 mL prefilled bag of 0.9% Sodium Chloride for Injection, withdraw the amount of sodium chloride specified in Table 9 and discard.

Table 9. Required Amount of 0.9% Sodium Chloride to Withdraw from 250 mL IV Bag

IMDELLTRA Vial Strength	IMDELLTRA Dose	Volume of 0.9% Sodium Chloride to Withdraw From 250 mL IV Bag
1 mg	1 mg	14 mL
10 mg	10 mg	17 mL

Step 3: Add IV Solution Stabilizer to the infusion bag

- Inject 13 mL of IV Solution Stabilizer (IVSS) into the 250 mL 0.9% Sodium Chloride infusion bag, see Table 10.
- Gently mix the contents of the infusion bag to avoid foaming. Do not shake.

Table 10. Required Amount of IV Solution Stabilizer (IVSS) to Add to IV Bag

IMDELLTRA Vial Strength	IMDELLTRA Dose	Volume of IV Solution Stabilizer (IVSS) to Add to IV Bag
1 mg	1 mg	13 mL
10 mg	10 mg	13 mL

Step 4: Dilute the reconstituted IMDELLTRA into the infusion bag

- Transfer the required volume of reconstituted IMDELLTRA listed in Table 11 to the infusion bag *(containing IV Solution Stabilizer).*

NOTE: the final concentrations for the different strength vials are NOT the same following reconstitution and further dilution.

Table 11. Required Amount of Reconstituted IMDELLTRA to Add to 250 mL IV Bag

IMDELLTRA Vial Strength	IMDELLTRA Dose	Volume of Reconstituted IMDELLTRA to Add to 250 mL IV Bag
1 mg	1 mg	1.1 mL
10 mg	10 mg	4.2 mL

- Gently mix the contents of the bag. Do not shake.

Step 5: Remove air from IV bag

Remove air from the prepared IV bag using an empty syringe to avoid foaming.

Step 6: Prime IV tubing

- Prime intravenous tubing with either 0.9% Sodium Chloride for Injection or with the final prepared product.
- See Table 12 for maximum storage time of prepared IMDELLTRA infusion.

Prepared IMDELLTRA Infusion Bag Storage Requirements

- Administer reconstituted and diluted IMDELLTRA immediately.
- Table 12 displays the maximum storage time for the prepared IMDELLTRA infusion bag.
- Maximum storage time includes total duration from the time of reconstitution of the vial of IMDELLTRA to the end of the infusion.

Table 12. Maximum Storage Time

	Room Temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F)	Refrigerated 2°C to 8°C (36°F to 46°F)
Prepared IMDELLTRA Infusion Bag	8 hours	7 days
• Discard IMDELLTRA infusion after maximum storage time (from time of reconstitution). • Do not re-refrigerate prepared infusion bag.		

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 1 mg of white to slightly yellow lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution.

For injection: 10 mg of white to slightly yellow lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome

IMDELLTRA can cause cytokine release syndrome (CRS) including serious or life-threatening reactions.

In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6.1)],* CRS occurred in 55% of patients who received IMDELLTRA, including 34% Grade 1, 19% Grade 2, 1.1% Grade 3 and 0.5% Grade 4. Recurrent CRS occurred in 24% of IMDELLTRA-treated patients including 18% Grade 1 and 6% Grade 2.

Most events (43%) of CRS occurred after the first dose with 29% of patients experiencing any grade CRS after the second dose and 9% of patients experiencing CRS following the third dose or later. Following the Day 1, Day 8, Day 15 infusions, 16%, 4.3%, and 2.1% of patients experienced ≥ Grade 2 CRS, respectively. The median time to onset of all grade CRS from most recent dose of IMDELLTRA was 13.5 hours (range: 1 to 268 hours). The median time to onset of ≥ Grade 2 CRS from most recent dose of IMDELLTRA was 14.6 hours (range: 2 to 566 hours).

Clinical signs and symptoms of CRS included pyrexia, hypotension, fatigue, tachycardia, headache, hypoxia, nausea and vomiting. Potentially life-threatening complications of CRS may include cardiac dysfunction, acute respiratory distress syndrome, neurologic toxicity, renal and/or hepatic failure, and disseminated intravascular coagulation (DIC).

Administer IMDELLTRA following the recommended step-up dosing and administer concomitant medications before and after Cycle 1 IMDELLTRA infusions as described in Table 3 to reduce the risk of CRS *[see Dosage and Administration (2.3)].* Administer IMDELLTRA in an appropriate health care facility equipped to monitor and manage CRS. Ensure patients are well hydrated prior to administration of IMDELLTRA.

Closely monitor patients for signs and symptoms of CRS during treatment with IMDELLTRA. At the first sign of CRS, immediately discontinue IMDELLTRA infusion, evaluate the patient for hospitalization and institute supportive care based on severity. Withhold or permanently discontinue IMDELLTRA based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)].* Counsel patients to seek medical attention should signs if symptoms of CRS occur.

5.2 Neurologic Toxicity Including ICANS

IMDELLTRA can cause serious or life-threatening neurologic toxicity, including ICANS.

In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6.1)],* neurologic toxicity including ICANS, occurred in 47% of patients who received IMDELLTRA, including 10% Grade 3. The most frequent neurologic toxicities were headache (14%), peripheral neuropathy (7%), dizziness (7%), insomnia (6%), muscular weakness (3.7%), delirium (2.1%), syncope (1.6%) and neurotoxicity (1.1%).

ICANS occurred in 9% of IMDELLTRA-treated patients *[see Adverse Reactions (6.1)].* Recurrent ICANS occurred in 1.6% of patients. Most patients experienced ICANS following cycle 2 day 1 (24%). Following Day 1, Day 8, and Day 15 infusions, 0.5%, 0.5% and 3.7% of patients experienced ≥ Grade 2 ICANS, respectively. The median time to onset of ICANS from the first dose of IMDELLTRA was 29.5 days (range: 1 to 154 days). ICANS can occur several weeks following administration of IMDELLTRA. The median time to resolution of ICANS was 33 days (range: 1 to 93 days).

The onset of ICANS can be concurrent with CRS, following resolution of CRS, or in the absence of CRS. Clinical signs and symptoms of ICANS may include but are not limited to confusional state, depressed level of consciousness, disorientation, somnolence, lethargy, and bradyphrenia.

Patients receiving IMDELLTRA are at risk of neurologic adverse reactions and ICANS resulting in depressed level of consciousness. Advise patients to refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities, such as operating heavy or potentially dangerous machinery, in the event of any neurologic symptoms until they resolve.

Closely monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicity and ICANS during treatment. At the first sign of ICANS, immediately evaluate the patient and provide supportive therapy based on severity. Withhold IMDELLTRA or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)].*

5.3 Cytopenias

IMDELLTRA can cause cytopenias including neutropenia, thrombocytopenia, and anemia.

In the pooled safety population, *[see Adverse Reactions (6.1)],* decreased neutrophils occurred in 12% including 6% Grade 3 or 4 of IMDELLTRA-treated patients. The median time to onset for Grade 3 or 4 neutropenia was 29.5 days (range: 2 to 213). Decreased platelets occurred in 33% including 3.2% Grade 3 or 4. The median time to onset for Grade 3 or 4 decreased platelets was 50 days (range: 3 to 420). Decreased hemoglobin occurred in 58% including 5% Grade 3 or 4. Febrile neutropenia occurred in 0.5% of patients treated with IMDELLTRA.

Monitor patients for signs and symptoms of cytopenias. Perform complete blood counts prior to treatment with IMDELLTRA, before each dose, and as clinically indicated. Based on the severity of cytopenias, temporarily withhold, or permanently discontinue IMDELLTRA *[see Dosage and Administration (2.5)].*

5.4 Infections

IMDELLTRA can cause serious infections, including life-threatening and fatal infections.

In the pooled safety population, *[see Adverse Reactions (6.1)],* infections including opportunistic infections occurred in 41% of patients who received IMDELLTRA. Grade 3 or 4 infections occurred in 13% of patients. The most frequent infections were COVID-19 (9%, majority during the COVID-19 pandemic), urinary tract infection (10%), pneumonia (9%), respiratory tract infection (3.2%), and candida infection (3.2%). Monitor patients for signs and symptoms of infection prior to and during treatment with IMDELLTRA and treat as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue IMDELLTRA based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)].*

5.5 Hepatotoxicity

IMDELLTRA can cause hepatotoxicity.

In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6.1)],* elevated ALT occurred in 42% with Grade 3 or 4 ALT elevation occurring in 2.1% of IMDELLTRA-treated patients. Elevated AST occurred in 44% of patients, with Grade 3 or 4 AST elevation occurring in 3.2%. Elevated bilirubin occurred in 15% of patients, with Grade 3 or 4 total bilirubin elevations occurred in 1.6% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)].* Liver enzyme

elevation can occur with or without concurrent CRS. Monitor liver enzymes and bilirubin prior to treatment with IMDELLTRA, before each dose, and as clinically indicated. Withhold IMDELLTRA or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)].*

5.6 Hypersensitivity

IMDELLTRA can cause severe hypersensitivity reactions.

Clinical signs and symptoms of hypersensitivity may include, but are not limited to, rash and bronchospasm. Monitor patients for signs and symptoms of hypersensitivity during treatment with IMDELLTRA and manage as clinically indicated. Withhold or consider permanent discontinuation of IMDELLTRA based on severity *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, IMDELLTRA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise patients of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMDELLTRA and for 2 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].*

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Cytokine Release Syndrome (CRS) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neurologic Toxicity Including ICANS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Cytopenias *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

Extensive Stage Small Cell Lung Cancer

The pooled safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS and below reflects exposure to intravenous IMDELLTRA, as a single agent, at the recommended dosage of IMDELLTRA 1 mg on Cycle 1 Day 1 followed by 10 mg on Days 8 and 15, and then every 2 weeks until disease progression or intolerable toxicity

in 187 patients with extensive stage small cell lung cancer enrolled in Study DeLLphi-300 and Study DeLLphi-301. Among 187 patients who received IMDELLTRA, 31% were exposed for 6 months or longer and 14% were exposed for greater than one year.

The most common (>20%) adverse reactions were cytokine release syndrome (55%), fatigue (51%), pyrexia (36%), dysgeusia (36%), decreased appetite (34%), musculoskeletal pain (30%), constipation (30%), anemia (27%) and nausea (22%). The most common (≥2%) Grade 3 or 4 laboratory abnormalities were decreased lymphocytes (57%), decreased sodium (16%), increased uric acid (10%), decreased total neutrophils (6%), decreased hemoglobin (5%), increased activated partial thromboplastin time (5%), decreased potassium (5%), increased aspartate aminotransferase (3.2%), decreased white blood cells (3.8%), decreased platelets (3.2%) and increased alanine aminotransferase (2.1%).

The demographic characteristics of patients who received IMDELLTRA were: median age 66 years (range: 35 to 82); 65% male; 70% White, 26% Asian, 2.1% Black or African American; and 2.1% Hispanic or Latino.

Serious adverse reactions occurred in 58% of patients who received IMDELLTRA. Serious adverse reactions in >3% of patients included cytokine release syndrome (24%), pneumonia (6%), pyrexia (3.7%) and hyponatremia (3.6%). Fatal adverse reactions occurred in 2.7% of patients who received IMDELLTRA including pneumonia 0.5%, aspiration (0.5%), pulmonary embolism (0.5%), respiratory acidosis (0.5%), and respiratory failure (0.5%).

Permanent discontinuation of IMDELLTRA due to an adverse reaction occurred in 7% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of IMDELLTRA in >1% of patients included cytokine release syndrome (1.6%) and tumor lysis syndrome (1.1%).

Dosage interruptions of IMDELLTRA due to an adverse reaction occurred in 27% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in ≥2% of patients included fatigue (3.2%), cytokine release syndrome (2 .7%) and respiratory tract infection (2.1%).

Table 13 summarizes adverse reactions observed in Study DeLLphi-300 and Study DeLLphi-301.

Table 13. Adverse Reactions (≥ 15%) in Patients with ES-SCLC Who Received IMDELLTRA in Study DeLLphi-300 and Study DeLLphi-301

Adverse Reaction	IMDELLTRA[a] (N = 187)	
	Any Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome[b]	55	1.6
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[c]	51	10
Pyrexia	36	0
Nervous system disorders		
Dysgeusia	36	0
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	34	2.7
Nausea	22	1.6
Gastrointestinal disorders		
Constipation	30	0.5
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[d]	30	1.1
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	27	6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Dyspnea[e]	17	2.1
Cough	17	0

[a] Graded using CTCAE Version 4.0 and Version 5.0.
[b] Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019.
[c] Includes fatigue and asthenia.
[d] Includes myalgia, arthralgia, back pain, pain in extremity, neck pain, musculoskeletal chest pain, non-cardiac chest pain and bone pain.
[e] Includes dyspnea and exertional dyspnea.

Table 14 summarizes laboratory abnormalities in Study DeLLphi-300 and Study DeLLphi-301.

Table 14. Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened from Baseline in Patients with ES - SCLC in Study DeLLphi-300 and Study DeLLphi-301

Laboratory Abnormality	IMDELLTRA[a]	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Decreased lymphocytes	84	57
Decreased hemoglobin	58	5
Decreased white blood cells	44	3.8
Decreased platelets	33	3.2

Laboratory Abnormality	IMDELLTRA[a]	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Decreased neutrophils[b]	12	6
Chemistry		
Decreased sodium	68	16
Decreased potassium	50	5
Increased aspartate amino transferase	44	3.2
Increased alanine aminotransferase	42	2.1
Decreased magnesium	33	1.6
Increased creatinine	29	0.5
Increased sodium	26	0.0
Increased alkaline phosphate	22	0.0

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 41 to 187 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.
[b] All Grade lab abnormalities occurring at a frequency less than 20% included decreased neutrophils.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, IMDELLTRA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of IMDELLTRA in pregnant women to inform a drug-associated risk.

In an animal reproduction study, a murine surrogate molecule administered intravenously to pregnant mice crossed the placental barrier.

Tarlatamab-dlle causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance.

Human immunoglobulin G (IgG) and proteins comprising IgG-derived fragment crystallizable (Fc) domains are known to cross the placental barrier; therefore, IMDELLTRA has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to the fetus.

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

Data

Animal Data

Animal reproduction studies have not been conducted with tarlatamab-dlle. In an embryo-fetal developmental toxicity study, a murine surrogate molecule was administered intravenously to pregnant mice during the period of organogenesis. The surrogate molecule crossed the placental barrier and did not cause maternal toxicity, embryo-fetal toxicity or teratogenicity.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tarlatamab-dlle in human milk or the effects on the breastfed child or on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to IMDELLTRA are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise patients not to breastfeed during treatment with IMDELLTRA and for 2 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating IMDELLTRA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMDELLTRA and for 2 months after the last dose.

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Of the 187 patients with SCLC who received IMDELLTRA 10 mg as a single agent, 54% were 65 years of age or older and 12% were 75 years of age or older. No overall

differences in IMDELLTRA pharmacokinetics, or safety were observed between older patients (≥ 65 years of age) and younger patients. Clinical studies of IMDELLTRA did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients.

11 DESCRIPTION

Tarlatamab-dlle is a bispecific DLL3-directed CD3 T-cell engager that binds to DLL3 expressed on the surface of cells, including tumor cells, and CD3 expressed on the surface of T cells. Tarlatamab-dlle is produced using recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells. It consists of 982 amino acids and has a molecular weight of approximately 105 kilodaltons.

IMDELLTRA (tarlatamab-dlle) for injection is supplied as a sterile, preservative-free, white to slightly yellow, lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution.

Each 1 mg vial contains tarlatamab-dlle (1 mg), glutamic acid (0.72 mg), polysorbate 80 (0.04 mg), sucrose (37.1 mg), and sodium hydroxide to adjust pH to 4.2. After reconstitution with 1.3 mL of Sterile Water for Injection the resulting concentration is 0.9 mg/mL IMDELLTRA.

Each 10 mg vial contains tarlatamab-dlle (10 mg), glutamic acid (3.7 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), sucrose (194.4 mg), and sodium hydroxide to adjust pH to 4.2. After reconstitution with 4.4 mL of Sterile Water for Injection the resulting concentration is 2.4 mg/mL IMDELLTRA.

IV Solution Stabilizer is supplied as a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow, clear solution. Each vial of IV Solution Stabilizer contains citric acid monohydrate (36.75 mg), lysine hydrochloride (1598.8 mg), polysorbate 80 (7 mg), sodium hydroxide to adjust pH to 7.0, and water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tarlatamab-dlle is a bispecific T-cell engager that binds to DLL3 expressed on the surface of cells, including tumor cells, and CD3 expressed on the surface of T-cells. Tarlatamab-dlle causes T-cell activation, release of inflammatory cytokines, and lysis of DLL3-expressing cells. Tarlatamab-dlle had anti-tumor activity in mouse models of SCLC.

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response Relationships
There are no clinically significant exposure-response relationships for efficacy over the exposure range observed between tarlatamab-dlle 10 mg and 100 mg (10 times the highest approved recommended dosage).

There is an exposure-response relationship between tarlatamab-dlle exposure and neutropenia or neurologic toxicity including ICANS with a higher risk of any grade neutropenia or neurologic toxicity including ICANS at higher exposure.

Serum Cytokines
Transient elevation of serum cytokines IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, and IFN-γ were observed at a tarlatamab-dlle dosage of 0.3 mg and above. Peak elevation of cytokines was generally observed 24 hours following the initial dose of IMDELLTRA at 1 mg on Cycle 1 Day 1 and generally returned to baseline levels prior to the next infusion on Cycle 1 Day 8.

12.3 Pharmacokinetics

Tarlatamab-dlle pharmacokinetic parameters are presented as geometric mean (CV%) unless otherwise specified. The exposure of tarlatamab-dlle increased dose proportionally in the evaluated dose range of IMDELLTRA 1 mg to 100 mg every 2 weeks (10 times the highest approved recommended dosage). Tarlatamab-dlle steady state exposures were achieved by Cycle 2 Day 15. Pharmacokinetic exposures are summarized for the recommended dosage of IMDELLTRA in Table 15.

Table 15. Pharmacokinetic Parameters of Tarlatamab-dlle

	Parameter[a]		
	C_{avg} (ng/mL)	**C_{max}** (ng/mL)	**C_{trough}** (ng/mL)
First step-up dose 1 mg	102 (29%)	285 (41%)	47 (38%)
First treatment dose 10 mg	1050 (29%)	2900 (41%)	502 (39%)
Steady state 10 mg every 2 weeks	1040 (44%)	3400 (40%)	495 (73%)

[a] Parameters are reported as geometric mean (CV%).

Distribution
Tarlatamab-dlle steady state volume of distribution is 8.6 L (18.3%).

Metabolism
Tarlatamab-dlle is expected to be metabolized into small peptides by catabolic pathways.

Elimination

Tarlatamab-dlle's median terminal elimination half-life (min, max) is 11.2 (4.3 to 26.5) days and the estimated systemic clearance is 0.65 L/day (44%) in patients with SCLC.

Specific Populations
No clinically significant differences in the pharmacokinetics of tarlatamab-dlle were observed based on age (32 to 82 years), body weight (35 to 149 kg), sex, race (White and Asian), mild or moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 to < 90 mL/min), or mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN) and AST > ULN).

The effects of severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min), end-stage renal disease (eGFR <15 mL/min), or moderate to severe hepatic impairment (total bilirubin > 1.5 x ULN, any AST) on the pharmacokinetics of tarlatamab-dlle are unknown.

Effects of Tarlatamab-dlle on CYP450 Substrates
Tarlatamab-dlle causes transient release of cytokines that may suppress CYP450 enzymes and may result in an increased exposure of concomitant CYP substrates during and up to 14 days after occurrence of cytokine release syndrome *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of antidrug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of tarlatamab-dlle or of other tarlatamab products.

In Study DeLLphi-301, of the patients who received recommended step-up and full dosage of IMDELLTRA and were evaluable for presence of ADA against tarlatamab-dlle, 3.2% (4/124) of patients tested positive for anti-tarlatamab-dlle antibodies and none of the patients developed neutralizing antibodies against tarlatamab-dlle based on a cell-based bioassay. Because of the low occurrence of ADA, the effect of these antibodies on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and effectiveness of tarlatamab-dlle is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with tarlatamab-dlle.

No studies have been conducted to evaluate the effects of tarlatamab-dlle on fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Small Cell Lung Cancer

The efficacy of IMDELLTRA was evaluated in Study DeLLphi-301 [NCT05060016], an open-label, multicenter, multi-cohort clinical trial. Eligible patients were required to have relapsed/refractory SCLC with disease progression after receiving previous treatment with platinum-based chemotherapy and at least one other line of prior therapy, an ECOG Performance Status of 0 or 1, and at least one measurable lesion as defined by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) The trial excluded patients with symptomatic brain metastases, evidence of interstitial lung disease or non-infectious pneumonitis, and active immunodeficiency.

A total of 99 patients received IMDELLTRA intravenously at an initial dose of 1 mg on Cycle 1 Day 1 followed by 10 mg on Days 8, 15, and every 2 weeks thereafter until disease progression or unacceptable toxicity.

The study population characteristics were: median age 64 years (range: 35 to 82); 48% of patients ≥65 years and 10% of patients ≥75 years; 72% male; 58% White, 41% Asian; 1% Hispanic or Latino; and 74% have ECOG 1.

Ninety-seven percent of patients had metastatic disease at baseline; 22% had brain metastases at baseline; and 92% were former/current smokers. All patients received prior platinum-based chemotherapy (median two lines); 74% received prior anti-PD-(L)1 therapy (including 59% who received anti-PD[L]1 therapy in combination with platinum-based chemotherapy in the frontline setting); 51% received prior topoisomerase I inhibitor (including 20% who received topotecan). Platinum sensitivity status, defined by time to progression after first line platinum therapy, was known for 69/99 patients. Twenty-seven patients (27%) had platinum-resistant SCLC, defined as time to progression < 90 days after first line platinum therapy, while 42 patients (42%) had platinum-sensitive SCLC.

Tumor assessments were performed every 6 weeks for the first 48 weeks and every 12 weeks thereafter. The major efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and duration of response (DOR) as evaluated by Blinded Independent Central Review (BICR) according to RECIST v1.1.

Efficacy results are presented in Table 16.

Table 16. Efficacy Results for Study DeLLphi-301

Efficacy Parameter	IMDELLTRA (N = 99)
Overall Response Rate (ORR)	
ORR, % (95% CI)[a]	40 (31, 51)
Complete Response, n (%)	2 (2)

Partial Response, n (%)	38 (38)
Duration of Response (DOR)[a]	
Median[b], months (range)	9.7 (2.7, 20.7+)
Duration ≥ 6 months[c], %	68
Duration ≥ 12 months[c], %	40

[a] Assessed by Blinded Independent Central Review, CI= Confidence Interval
[b] Median based on Kaplan-Meier estimate.
[c] Based on observed duration of response.

Of the 69 patients with available data regarding platinum sensitivity status, the ORR was 52% (95% CI 32, 71) in 27 patients with platinum-resistant SCLC and 31% (95% CI 18, 47) in 42 patients with platinum-sensitive SCLC.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

IMDELLTRA (tarlatamab-dlle) for injection is a sterile, preservative-free, white to slightly yellow, lyophilized powder supplied as follows:

- 1 mg package (NDC 55513-059-01) contains 1 single-dose vial of 1 mg IMDELLTRA and 2 vials of 7 mL IV Solution Stabilizer.
- 10 mg package (NDC 55513-077-01) contains 1 single-dose vial of 10 mg IMDELLTRA and 2 vials of 7 mL IV Solution Stabilizer.

16.2 Storage and Handling

Store IMDELLTRA and IV Solution Stabilizer (IVSS) vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light until time of use. Do not freeze. IMDELLTRA and IV Solution Stabilizer (IVSS) vials may be kept at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for up to 24 hours in the original carton to protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Cytokine Release Syndrome (CRS)

Advise patients of the risk of CRS, and to immediately contact their healthcare provider for signs and symptoms associated with CRS including pyrexia, hypotension, fatigue, tachycardia, headache, hypoxia, nausea and vomiting *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Advise patients that they should be monitored from the start of the IMDELLTRA infusion for 22 to 24 hours on Cycle 1 Day 1 and Cycle 1 Day 8 in an appropriate healthcare setting *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Advise patients to remain within 1-hour of an appropriate healthcare setting for a total of 48 hours from start of the infusion with IMDELLTRA following Cycle 1 Day 1 and Cycle 1 Day 8 doses, accompanied by a caregiver.

Neurologic Toxicity Including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

Discuss the signs and symptoms associated with ICANS. Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they experience any signs or symptoms of ICANS, such as encephalopathy, confusion, delirium, seizure, ataxia, weakness or numbness of arms and legs, tremor, and headache.

Advise patients who experience neurologic toxicity or symptoms of ICANS to refrain from driving or operating heavy or potentially dangerous machinery and engaging in hazardous occupations or activities during treatment with IMDELLTRA *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Cytopenias

Discuss the signs and symptoms associated with cytopenias, including neutropenia and febrile neutropenia, anemia, and thrombocytopenia *[see Warnings and Precautions (5.3)].* Inform patients that they will need to undergo lab tests to monitor blood counts. Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they experience any signs or symptoms of cytopenias.

Infections

Discuss the signs and symptoms of infections. Advise patients of the risk of serious infections, and to immediately contact their healthcare provider for signs or symptoms of infections *[see Warnings and Precautions (5.4)].*

Hepatotoxicity

Discuss the signs and symptoms of hepatotoxicity. Inform patients that they will need to undergo lab tests to monitor liver function. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for signs and symptoms of liver dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.5)].*

Hypersensitivity

Discuss the signs and symptoms of allergic reactions. Advise patients to immediately seek medical attention for any signs and symptoms of severe reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)].*

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMDELLTRA and for 2 months after the last dose *[see Warnings and Precautions (5.7), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with IMDELLTRA and for 2 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)].*

AMGEN®

IMDELLTRA™ (tarlatamab-dlle)

Manufactured by:
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799 U.S.A.
U.S. License No. 1080
Patent: http://pat.amgen.com/imdelltra/

© 2024 Amgen Inc. All rights reserved.

1XXXXXX - VX

MEDICATION GUIDE
IMDELLTRA™ (im del trah)
(tarlatamab-dlle)
for injection, for intravenous use

What is the most important information I should know about IMDELLTRA?

IMDELLTRA may cause serious side effects, including:

- **Cytokine Release Syndrome (CRS).** CRS is common during treatment with IMDELLTRA and can also be serious or life-threatening. Tell your healthcare provider or get medical help right away if you develop any signs or symptoms of CRS, including:
  - fever of 100.4°F (38°C) or higher
  - low blood pressure
  - tiredness
  - fast heartbeat or dizziness
  - headache
  - shortness of breath or trouble breathing
  - nausea and vomiting
  - confusion, restlessness, or feeling anxious
  - problems with balance and movement, such as trouble walking
  - heart, liver, or kidney problems
  - unusual bleeding or bleeding that lasts a long time

  Due to the risk of CRS, you will receive IMDELLTRA on a "step-up dosing schedule":
  - The step-up dosing schedule is when you receive a smaller dose of IMDELLTRA on Day 1 of your first treatment cycle (Cycle 1).
  - You will receive the full treatment dose of IMDELLTRA on Day 8 and Day 15 of Cycle 1. You will receive the full treatment dose 1 time every 2 weeks after Day 15 of Cycle 1.
  - If your dose of IMDELLTRA is delayed for any reason, you may need to repeat the "step-up dosing schedule".
  - Before receiving your Day 1 and Day 8 doses of Cycle 1 of IMDELLTRA, you will be given a medicine to help reduce your risk of CRS. This will be given into your vein by intravenous (IV) infusion. You will also receive IV fluids after each of your Cycle 1 doses of IMDELLTRA (on Day 1, Day 8, and Day 15). Your healthcare provider will decide if you need to receive medicines to help reduce your risk of CRS with future doses.
  - See **"How will I receive IMDELLTRA?"** for more information about how you will receive IMDELLTRA.
- **Neurologic Problems.** IMDELLTRA can cause neurologic problems that can be serious or life-threatening. Neurologic problems may happen days or weeks after you receive IMDELLTRA. Your healthcare provider may refer you to a healthcare provider who specializes in neurologic problems. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs or symptoms of neurologic problems, including:
  - trouble speaking, memory loss, or personality changes
  - confusion, feeling disoriented, slow thinking, or not being able to think clearly
  - seizure
  - problems with walking, or loss of balance or coordination
  - weakness or numbness of your arms or legs
  - shaking (tremors)
  - headache
  - numbness or tingling of your hands or feet
  - trouble sleeping
  - fainting or loss of consciousness
  - feeling like you have no energy

Due to the risk of CRS and neurologic problems you will receive the following monitoring during treatment with IMDELLTRA:

- **For Day 1 and Day 8 of Cycle 1 doses**, your healthcare provider will monitor you **for 22 to 24 hours from the start of the IMDELLTRA infusion in an appropriate healthcare setting** that can manage these side effects. **You should remain within 1 hour of an appropriate healthcare setting for a total of 48 hours** from the start of the IMDELLTRA infusion after your Day 1 and Day 8 of Cycle 1 doses **and be accompanied by a caregiver**.
- **For Day 15 of Cycle 1 and Cycle 2 doses**, your healthcare provider will watch you **for 6 to 8 hours** after the IMDELLTRA infusion.
- **For Cycle 3 and Cycle 4 doses**, your healthcare provider will watch you **for 3 to 4 hours** after the IMDELLTRA infusion.
- **For Cycle 5 and later doses**, your healthcare provider will watch you **for 2 hours** after the IMDELLTRA infusion.

Your healthcare provider will monitor you for signs and symptoms of CRS and neurologic problems during treatment with IMDELLTRA, as well as other side effects, and treat you as needed. You may be hospitalized if you develop signs or symptoms of CRS or neurologic problems during treatment with IMDELLTRA. Your healthcare provider may temporarily stop or completely stop your treatment with IMDELLTRA if you develop CRS, neurologic problems, or any other side effects that are severe.

See **"What are the possible side effects of IMDELLTRA?"** for more information about side effects.

What is IMDELLTRA?

IMDELLTRA is a prescription medicine used to treat adults with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC), which is cancer that has spread throughout the lung or to other parts of the body, **and**
who have received treatment with chemotherapy that contains platinum, and it did not work or is no longer working.

It is not known if IMDELLTRA is safe and effective in children.

Before receiving IMDELLTRA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection
- are pregnant or plan to become pregnant. IMDELLTRA may harm your unborn baby.
  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with IMDELLTRA.
  - You should use an effective form of birth control (contraception) during treatment with IMDELLTRA, and for 2 months after your last dose of IMDELLTRA.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think that you may be pregnant during treatment with IMDELLTRA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if IMDELLTRA passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with IMDELLTRA and for 2 months after the last dose of IMDELLTRA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive IMDELLTRA?

- IMDELLTRA will be given to you by your healthcare provider by intravenous (IV) infusion through a needle placed in a vein. The infusion will take about 1 hour.
- Your IMDELLTRA treatment schedule is divided into cycles that are usually 28 days (4 weeks) long.
- Your healthcare provider will decide how many treatment cycles you will receive.
- See **"What is the most important information I should know about IMDELLTRA?"** for more information about how you will receive IMDELLTRA.

What should I avoid while receiving IMDELLTRA?

Do not drive, operate heavy or potentially dangerous machinery or do other dangerous activities, including work-related activities, during treatment with IMDELLTRA if you develop dizziness, confusion, tremors, sleepiness, or any other symptoms that impair consciousness until your signs and symptoms go away. These may be signs and symptoms of neurologic problems. See "**What is the most important information I should know about IMDELLTRA**" for more information about signs and symptoms of neurologic problems.

What are the possible side effects of IMDELLTRA?

IMDELLTRA may cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about IMDELLTRA?"**
- **Low blood cell counts (cytopenia).** Decreased blood cell counts are common with IMDELLTRA and can also be severe. IMDELLTRA may cause the following low blood cell counts:
  - low white blood cell counts (neutropenia). Low white blood cells can increase your risk for infection.
  - low red blood cell counts (anemia). Low red blood cells can cause tiredness and shortness of breath.
  - low platelet counts (thrombocytopenia). Low platelet counts can cause bruising or bleeding problems.
- **Infections.** IMDELLTRA can cause serious infections that can be life-threatening and may lead to death. Your healthcare provider will check you for signs and symptoms of infection before and during treatment with IMDELLTRA. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs or symptoms of infection during treatment with IMDELLTRA, including:
  - fever of 100.4°F (38°C) or higher
  - cough
  - chest pain
  - tiredness
  - shortness of breath
  - painful rash
  - sore throat
  - pain during urination
  - feeling weak or generally unwell
- **Liver problems.** IMDELLTRA can cause increased liver enzymes and bilirubin in your blood. These increases can happen with or without you also having CRS. Tell your healthcare provider if you develop any signs or symptoms of liver problems, including:
  - tiredness
  - loss of appetite
  - pain in your right upper stomach-area (abdomen)
  - dark urine
  - yellowing of your skin or the white part of your eyes
- **Allergic reactions.** IMDELLTRA can cause allergic reactions that can be severe. Go to the nearest emergency room or get medical help right away if you develop any signs or symptoms of a severe allergic reaction during treatment with IMDELLTRA, including:
  - shortness of breath or trouble breathing
  - pain or tightness in your chest and back
  - wheezing
  - coughing
  - feeling lightheaded or dizzy
  - rash

Your healthcare provider will do bloodwork before you start and during treatment with IMDELLTRA. Your healthcare provider will monitor you for signs or symptoms of these serious side effects during treatment and may temporarily or completely stop treatment with IMDELLTRA if you develop certain serious side effects.

The most common side effects of IMDELLTRA also include:

- tiredness
- fever
- a bad or metallic taste in your mouth
- decreased appetite
- muscle or bone pain
- constipation
- nausea

The most common severe abnormal lab test results with IMDELLTRA include: decreased white blood cells, decreased sodium, increased uric acid, decreased red blood cells, increased blood clotting time, decreased potassium, increased liver enzymes, and decreased platelets.

These are not all of the possible side effects of IMDELLTRA.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of IMDELLTRA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about IMDELLTRA that is written for health professionals.

What are the ingredients in IMDELLTRA?

Active ingredients: tarlatamab-dlle
Inactive ingredients: glutamic acid, polysorbate 80, sucrose, and sodium hydroxide.
Inactive ingredients of IV Solution Stabilizer: citric acid monohydrate, lysine hydrochloride, polysorbate 80, sodium hydroxide and water for Injection.

Manufactured by: Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799
U.S. License No. 1080
© 2024 Amgen Inc. All rights reserved. VX

For more information, go to www.imdelltra.com or call Amgen at 1-800-772--6436.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 05/2024

全処方情報

警告：サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む神経毒性症候群

IMDELLTRAの投与を受けた患者において、重篤又は生命を脅かす反応を含むサイトカイン放出症候群（CRS）が発現するおそれがある。CRSの発現頻度及び重症度を低減するため、IMDELLTRAの投与を開始する際には漸増投与スケジュールを使用すること。重症度に基づいて、CRSが回復するまでIMDELLTRAの投与を中断するか、投与を中止すること*［用法・用量（2.5）、警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

IMDELLTRAの投与を受けた患者に、重篤又は生命を脅かす反応を含め、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む神経毒性が発現するおそれがある。投与中はICANSを含む神経毒性の徴候及び症状をモニタリングし、速やかに治療すること。重症度に基づいて、ICANSが回復するまでIMDELLTRAの投与を中断するか、投与を中止すること*［用法・用量（2.5）、警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

1. 効能・効果

IMDELLTRAは、プラチナ製剤を含む化学療法の治療中又は治療後に進行が認められた進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）の成人患者に対する治療を適応とする。

この適応は、客観的奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認された*［臨床成績（14）を参照］*。検証的試験において臨床的利益を証明及び説明することによって、本適応に対する正式承認が見込まれる。

2. 用法・用量

2.1 投与に関する重要な情報

- サイトカイン放出症候群（CRS）の発現頻度及び重症度を低減するため、表 1に示す漸増投与スケジュールに従ってIMDELLTRAを投与すること*［用法・用量（2.2）を参照］*。
- サイクル1では、CRS反応のリスクを軽減するため、表 3に示す推奨併用薬をサイクル1のIMDELLTRA投与前後に投与する*［用法・用量（2.3）を参照］*。
- IMDELLTRAは、CRSなどの重度の反応及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む神経毒性を管理するための適切な医療支援が備わった施設で、資格を有する専門的な医療従事者のみが投与すること*［警告及び使用上の注意（5.1、5.2）を参照］*。

- CRS及びICANSを含む神経毒性のリスクがあるため、サイクル1の1日目及びサイクル1の8日目はIMDELLTRA投与開始から22～24時間、適切な医療機関で患者をモニタリングすること*［用法・用量（2.5）及び警告及び使用上の注意（5.1、5.2）を参照］*。
- サイクル1の1日目及びサイクル1の8日目の投与後、IMDELLTRAの投与開始から合計48時間は、介護者の付き添いの下で適切な医療機関から1時間以内の場所に滞在することが推奨される。
- 各投与時及び臨床的に必要な場合には、IMDELLTRAの投与前に全血球計算、肝酵素及びビリルビンを評価すること*［警告及び使用上の注意（5.3、5.5）を参照］*。
- IMDELLTRA投与前に患者が十分に水分補給していることを確認すること*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

2.2　推奨される用法・用量

- IMDELLTRAは1時間かけて点滴静注する。
- IMDELLTRAの推奨される漸増投与スケジュールを表 1に示す。CRSの発現頻度及び重症度を低減するため、漸増投与スケジュールに従って投与すること。
- 漸増投与スケジュール後は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまでIMDELLTRAを隔週（2週間隔）で投与する。

表 1　IMDELLTRAの推奨される用量及び投与スケジュール

投与スケジュール	日	IMDELLTRAの用量	投与に関する指示	推奨されるモニタリング
サイクル1の漸増投与スケジュール	1日目[a]	漸増投与[a] 1 mg	IMDELLTRAは適切な医療機関において1時間かけて点滴静注する。	サイクル1の1日目及びサイクル1の8日目はIMDELLTRA投与開始から22～24時間、適切な医療機関において患者をモニタリングすること。 IMDELLTRAの投与開始から合計48時間は、介護者の付き添いの下で適切な医療機関から1時間以内の場所に滞在することが推奨される。
	8日目[a]	10 mg[a]		
	15日目	10 mg		IMDELLTRA投与後6～8時間、患者を観察する[b]。
サイクル2	1日目及び15日目	10 mg		IMDELLTRA投与後6～8時間、患者を観察する[b]。
サイクル3及び4	1日目及び15日目	10 mg		IMDELLTRA投与後3～4時間、患者を観察する[b]。
サイクル5以降の投与	1日目及び15日目	10 mg		IMDELLTRA投与後2時間、患者を観察する[b]。

[a] 表 3に示すように、サイクル1のIMDELLTRA投与前後に推奨併用薬を投与する。

[b] 前回の治療中にグレード2以上のCRS、ICANS又は神経毒性が発現した場合を除き、医療機関での長時間のモニタリングは不要である。モニタリングに関する推奨事項については表 5及び表 6を参照のこと。

注記：投与遅延後のIMDELLTRAの投与再開に関する推奨事項については表 4を参照のこと。

投与

- IMDELLTRAの投与には、併用薬投与用の静脈内（IV）カテーテルを使用できる。
- 開存性を確保するため、0.9%塩化ナトリウム注射液を用いて3～5分かけてIVカテーテルをフラッシュする。
- 溶解及び希釈したIMDELLTRAを、輸液ポンプを用いて一定流量で点滴静注する。ポンプはプログラム及びロックが可能でアラームの付いた非エラストマー製のものとする。
- 点滴投与時間及び速度を表 2に示す。

表 2　IMDELLTRAの点滴投与時間及び速度

調製液250 mLの点滴投与時間	点滴投与速度
1時間	250 mL/時

2.3　サイクル1のIMDELLTRA投与時の推奨併用薬

サイトカイン放出症候群のリスクを軽減するため、表 3に示したとおり、サイクル1のIMDELLTRA投与時に推奨併用薬を投与する*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

表 3　サイクル1のIMDELLTRA投与時の推奨併用薬

投与日	併用薬	投与
1日目及び8日目	デキサメタゾン8 mg（又は同等の薬剤）を静脈内投与	IMDELLTRA投与前の1時間以内
1日目、8日目及び15日目	生理食塩水1 Lを4～5時間かけて静脈内投与	IMDELLTRA投与終了の直後

2.4　投与遅延後のIMDELLTRAの投与再開

IMDELLTRAの投与遅延があった場合は、表 4に記載された推奨事項に基づいて投与を再び開始し、表 4の記載に従って投与スケジュールを再開する*［用法・用量（2.2）を参照］*。2.3項に記載したとおりに推奨併用薬を投与する。

表 4　投与遅延後のIMDELLTRA投与再開に関する推奨事項

最終投与	最終投与からの期間	措置[a]
1 mg、サイクル1の1日目	2週間以内（14日以内）	IMDELLTRA 10 mgを投与した後、予定の投与スケジュールで投与を再開する。
	2週間超（14日超）	IMDELLTRAの漸増用量1 mgを投与する。忍容性が良好であれば、1週間後に10 mgに増量する。その後、予定の投与スケジュールで投与を再開する。
10 mg、サイクル1の8日目	3週間以内（21日以内）	IMDELLTRA 10 mgを投与した後、予定の投与スケジュールで投与を再開する。
	3週間超（21日超）	IMDELLTRAの漸増用量1 mgを投与する。忍容性が良好であれば、1週間後に10 mgに増量する。その後、予定の投与スケジュールで投与を再開する。
10 mg、サイクル1の15日目及びその後のサイクルは2週間ごと	4週間以内（28日以内）	IMDELLTRA 10 mgを投与した後、予定の投与スケジュールで投与を再開する。
	4週間超（28日超）	IMDELLTRAの漸増用量1 mgを投与する。忍容性が良好であれば、1週間後に10 mgに増量する。その後、予定の投与スケジュールで投与を再開する。

[a] 推奨併用薬をサイクル1のIMDELLTRA投与前後に投与し、推奨に従って患者をモニタリングする*［用法・用量（2.1、2.2及び2.3）を参照］*。

2.5　IMDELLTRAの用量調節及び副作用の管理

IMDELLTRAの減量は推奨されない。CRS、ICANSを含む神経毒性の管理に推奨される措置についてはそれぞれ表 5及び表 6を、血球減少症、感染及びその他の副作用については表 7を参照のこと。

サイトカイン放出症候群（CRS）

CRSは臨床症状に基づいて診断する*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。発熱、低酸素症及び低血圧の他の原因を評価し、治療する。

CRSが疑われる場合は、表 5の推奨事項に従って管理する。グレード2以上のCRS（輸液で回復しない低血圧、酸素補給を必要とする低酸素症など）が認められた場合は、持続的な心電図テレメトリー及びパルスオキシメトリーによるモニタリングを行うこと。

重度又は生命を脅かすCRSの場合は、トシリズマブ又は同等の治療を行い、集中モニタリング（ICUなど）による支持療法を行うことを推奨する。播種性血管内凝固症候群（DIC）、血液学的パラメータ、肺機能、心機能、腎機能及び肝機能をモニタリングするために臨床検査を実施する。

サイトカイン放出症候群のグレード分類、用量調節及び管理に関するガイドラインを表 5に示す。

表５　サイトカイン放出症候群のグレード分類、用量調節及び管理に関するガイドライン[a]

CRSのグレード	症状の定義	IMDELLTRAの用量調節	管理
グレード1	対症療法のみを必要とする症状（低血圧又は低酸素症を伴わない38.0°C［100.4°F］以上の発熱など）。	事象が回復するまでIMDELLTRAの投与を中断し、回復後、予定されていた次の用量で投与を再開する[b]。	· 発熱に対して対症療法（アセトアミノフェンなど）を行う。
グレード2	中等度の介入を必要とし、介入により回復する症状 · 38.0°C［100.4°F］以上の発熱 · 昇圧薬を必要としない、輸液で回復する低血圧、及び/又は · 鼻カニューレ又は吹き流しによる低流量酸素を必要とする低酸素症	事象が回復するまでIMDELLTRAの投与を中断し、回復後、予定されていた次の用量で投与を再開する[b]。	· 心電図テレメトリー及びパルスオキシメトリーによる24時間以上のモニタリングを行うために入院が推奨される。 · 発熱に対して対症療法（アセトアミノフェンなど）を行う。 · 必要に応じて酸素補給及び静脈内輸液を行う。 · デキサメタゾン[c]（又は同等の薬剤）8 mgの静脈内投与を検討する。 · トシリズマブ（又は同等の薬剤）の投与を検討する。 予定されていた次の用量で投与を再開するときには、IMDELLTRA投与開始から22～24時間は適切な医療機関において患者をモニタリングする。
グレード3	体温が38°C［100.4°F］以上で、かつ以下のいずれかに該当する重度の症状： · （バソプレシン併用の有無を問わず）昇圧薬を必要とする血行動態不安定、又は · 鼻カニューレ（酸素6 L/分を超える）又はフェイスマスクによる高流量酸素を必要とする低酸素症の悪化又は呼吸窮迫	事象が回復するまでIMDELLTRAの投与を中断し、回復後、予定されていた次の用量で投与を再開する[b]。 グレード3の事象が再発した場合は、IMDELLTRAの投与を中止する。	グレード2の治療に加えて、以下を行う： · ICUケアなどの集中的なモニタリングが推奨される。 · デキサメタゾン[c]（又は同等の薬剤）8 mgを8時間ごとに最大3回静脈内投与する。 · 必要に応じて昇圧薬を投与する。 · 必要に応じて高流量酸素療法を行う。 · トシリズマブ（又は同等の薬剤）が推奨される。 · 次回の投与前に、サイクル1で推奨されている併用薬を投与する（表 3を参照）。 予定されていた次の用量で投与を再開するときには、IMDELLTRA投与開始から22～24時間は適切な医療機関において患者をモニタリングする。
グレード4	体温が38.0°C［100.4°F］以上で、かつ以下に該当する生命を脅かす症状： · 複数の昇圧薬（バソプレシンを除く）を必要とする血行動態不安定 · 酸素投与を行っても陽圧を必要とする低酸素症の悪化又は呼吸窮迫	IMDELLTRAの投与を中止する。	· ICUケア。 · グレード3の治療に従う。 · トシリズマブ（又は同等の薬剤）が推奨される。

[a] CRSはAmerican Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）Consensus Grading（2019）に基づく。

[b] 投与遅延後のIMDELLTRAの投与再開に関する推奨事項については表 4を参照のこと*［用法・用量（2.4）を参照］*。

[c] ステロイドは標準治療ガイドラインに従って漸減する。

ICANSを含む神経毒性

ICANSを含む神経毒性の最初の徴候が認められた場合は、IMDELLTRAの投与を中断し、神経学的評価を検討する。神経症状の他の原因を除外する。ICANSを含む重度又は生命を脅かす神経毒性が発現した場合は、集中治療などの支持療法を行う*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。ICANS及び神経毒性は表6の推奨事項に従って管理し、現行の診療ガイドラインに従って、さらなる管理を検討する。

表6　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群[a]を含む神経毒性の管理に関するガイドライン

ICANSのグレード[a]	症状の定義	IMDELLTRAの用量調節	管理
グレード1[a]	ICEスコア7～9[b]、意識レベルの低下なし	・ ICANSが回復するまでIMDELLTRAの投与を中断し、回復後、予定されていた次の用量で投与を再開する[c]。	・ 支持療法。
グレード2[a]	ICEスコア3～6[b]、及び/又は声に反応して覚醒する軽度の傾眠	・ ICANSが回復するまでIMDELLTRAの投与を中断し、回復後、予定されていた次の用量で投与を再開する[c]。	・ 支持療法。 ・ デキサメタゾン[d]（又は同等の薬剤）10 mgの静脈内投与。症状が悪化した場合は、6時間ごとに繰り返すことができる。あるいはメチルプレドニゾロン1 mg/kgを12時間ごとに静脈内投与してもよい。 ・ 神経症状をモニタリングし、詳細な評価及び管理のため、神経内科医及びその他の専門医への相談を検討する。 ・ 次のIMDELLTRA投与時には22～24時間は患者をモニタリングする。
グレード3[a]	ICEスコア0～2[b]、及び/又は触覚刺激でのみ覚醒する意識レベルの低下、及び/又は局所又は全身の急速に回復する臨床的な痙攣発作、又は介入により回復する脳波所見上の非痙攣性発作、及び/又は神経画像上の限局性又は局所性の浮腫。	・ ICANSが回復するまでIMDELLTRAの投与を中断し、回復後、予定されていた次の用量で投与を再開する[c]。 ・ 7日以内にグレード1以下に改善しない場合あるいは投与再開から7日以内にグレード3の毒性が再発した場合は、IMDELLTRAの投与を中止する。 ・ グレード3の事象が再発した場合は、IMDELLTRAの投与を中止する。	・ ICUケアなどの集中的なモニタリングが推奨される。 ・ 気道確保のために機械的換気を検討する。デキサメタゾン[d]（又は同等の薬剤）10 mgを6時間ごとに静脈内投与又はメチルプレドニゾロン1 mg/kgを12時間ごとに静脈内投与する。 ・ グレード3以上の神経毒性が持続する場合は、神経画像検査（CT又はMRI）を2～3日ごとに繰り返し行うことを検討する。 ・ 次のIMDELLTRA投与時には22～24時間は患者をモニタリングする。

ICANSのグレード[a]	症状の定義	IMDELLTRAの用量調節	管理
グレード4[a]	ICEスコア0[b]（患者が覚醒不能でICEを評価できない）、及び/又は昏迷又は昏睡、及び/又は生命を脅かす持続的な発作（5分を超える）又は繰り返し発生して発作間でベースラインに戻らない臨床的又は電気的な痙攣発作、及び/又は神経画像上のびまん性脳浮腫、除脳硬直又は除皮質硬直、乳頭浮腫、第6脳神経麻痺又はクッシング三徴候。	· IMDELLTRAの投与を中止する。	· ICUケア。 · 気道確保のために機械的換気を検討する。 · 高用量ステロイド[d]。 · グレード3以上の神経毒性が持続する場合は、神経画像検査（CT又はMRI）を2～3日ごとに繰り返し行うことを検討する。 · 医療機関のガイドラインに従って痙攣性てんかん重積状態を治療する。

[a] ICANSはAmerican Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）Consensus Grading（2019）に基づく。

[b] 患者が覚醒可能で、免疫エフェクター細胞関連脳症（ICE）評価が実施できる場合は以下を評価する：見当識（年、月、都市、病院＝4点）、呼称［3つの物の名前を言う（例えば、「時計、ペン、ボタン」で得点＝3点）］、指示に従う（例えば、「指を2本立ててください」又は「目を閉じて舌を出してください」＝1点）、筆記（標準的な文を書くことができる＝1点）、注意（100から10ずつ引いた数を数えることができる＝1点）。患者が覚醒不能でICE評価（グレード4のICANS）を実施できない場合＝0点。

[c] 投与遅延後のIMDELLTRAの投与再開に関する推奨事項については表 4を参照のこと*［用法・用量（2.4）を参照］*。

[d] ステロイドは標準治療ガイドラインに従って漸減する。

表 7　血球減少症、感染及びその他の副作用の管理のためのIMDELLTRA投与中断に関する推奨事項

副作用	重症度[b]	用量調節[a]
血球減少症*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*	グレード3又は4の好中球減少症	グレード2以下に回復するまでIMDELLTRAの投与を中断する。 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与を検討する。 3週間以内にグレード2以下まで回復しない場合は、投与を中止する。
	グレード4の好中球減少症の再発	IMDELLTRAの投与を中止する。
	発熱性好中球減少症	好中球減少症がグレード2以下に回復し、発熱が回復するまでIMDELLTRAの投与を中断する。
	ヘモグロビンが8 g/dL未満	ヘモグロビン値が8 g/dL以上に回復するまでIMDELLTRAの投与を中断する。
	グレード3又は4の血小板数減少	血小板数減少がグレード2以下となり、出血の所見が認められなくなるまでIMDELLTRAの投与を中断する。 3週間以内にグレード2以下まで回復しない場合は、投与を中止する。
	グレード4の血小板数減少の再発	IMDELLTRAの投与を中止する。
感染*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*	全グレード	用量漸増期間中は、感染が回復するまでIMDELLTRAの投与を中断する。
	グレード3	投与期間中は、感染がグレード1以下に改善するまでIMDELLTRAの投与を中断する[a]。
	グレード4	IMDELLTRAの投与を中止する。

副作用	重症度[b]	用量調節[a]
肝毒性 *［警告及び使用上の注意（5.5）を参照］*	グレード3のALT増加、AST増加又はビリルビン増加	有害事象がグレード1以下に改善するまでIMDELLTRAの投与を中断する。
	グレード4のALT増加、AST増加又はビリルビン増加	IMDELLTRAの投与を中止する。
	AST又はALTが基準値上限の3倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍を超え、その他の原因が認められない場合	IMDELLTRAの投与を中止する。
その他の副作用 *［副作用（6.1）を参照］*	グレード3又は4	グレード1以下又はベースラインに回復するまでIMDELLTRAの投与を中断する。 副作用が28日以内に回復しない場合は、投与中止を検討する。 グレード4の事象については投与中止を検討する。

[a] 投与再開のガイダンスについては表 4を参照のこと。

[b] 重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第5.0版に基づく。

2.6　調製

材料適合性の情報

- エチル酢酸ビニル（EVA）、ポリオレフィン及びポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液バッグは、規定の投与条件下でIMDELLTRAとの適合性が認められている。
- ポリオレフィン、PVC及びポリウレタン製のIVラインとカテーテル材料は、規定の投与条件下でIMDELLTRAとの適合性が認められている。
- 閉鎖式薬剤移送装置（CSTD）の使用は、誤った用量による投薬過誤のリスクが生じる可能性があるため推奨されない。アムジェンはバイアルアダプターのCSTDとIMDELLTRAとの適合性試験を実施していない。

ステップ1：IMDELLTRAを注射用滅菌水で溶解する。

- IMDELLTRA 1 mgバイアル及び10 mgバイアルを溶解するのに必要な注射用滅菌水の量を表 8に示す。

IMDELLTRAの溶解に輸液安定化液（IVSS）を使用しないこと。

輸液安定化液（IVSS）は、輸液バッグをコーティングしてIMDELLTRAが輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐために、IMDELLTRA溶解液を輸液バッグに加える前に使用する。

表 8　IMDELLTRAの溶解に必要な注射用滅菌水の量[a]

IMDELLTRAのバイアル含量	IMDELLTRAの溶解に必要な注射用滅菌水の量	最終濃度
1 mg	1.3 mL	0.9 mg/mL
10 mg	4.4 mL	2.4 mg/mL

[a] 表示されているバイアル含量の濃度で確実に投与するため、溶解後に1.1 mL（1 mgバイアル）又は4.2 mL（10 mgバイアル）を吸引できるよう、各バイアルは過量充填されている。

- 必要量の滅菌水を充填した注射器及び注射針を用いて、滅菌水をガラスバイアルの内壁に沿って注入する。泡立ちを防ぐため、滅菌水は粉末の上に直接注入しないこと。

- 内容物を静かに回して混和する。振盪しないこと。
- 溶解した液に粒子状物質及び変色がないか投与前に点検する。溶液が無色～微黄色の透明～わずかに乳白色であることを確認する。溶液が濁っている又は粒子状物質を認めた場合は使用しないこと。
- IMDELLTRAの溶液をさらに希釈する。
- IMDELLTRA溶液の希釈は溶解後4時間以内に行い、4時間を超えた場合は廃棄すること。

輸液バッグの調製：ステップ2～5

ステップ2：0.9%塩化ナトリウム注射液を抜き取る

- 0.9%塩化ナトリウム注射液250 mLが充填されたバッグから、表 9で指定した量の塩化ナトリウム注射液を抜き取り、廃棄する。

表 9　250 mLの輸液バッグから抜き取る0.9%塩化ナトリウム液の必要量

IMDELLTRAのバイアル含量	IMDELLTRAの用量	250 mLの輸液バッグから抜き取る0.9%塩化ナトリウム液の量
1 mg	1 mg	14 mL
10 mg	10 mg	17 mL

ステップ3：輸液バッグに輸液安定化液を加える

- 輸液安定化液（IVSS）13 mLを0.9%塩化ナトリウム250 mL輸液バッグに注入する（表 10を参照）。
- 溶液が泡立たないよう輸液バッグの内容物を静かに混和する。振盪しないこと。

表 10　輸液バッグに加える輸液安定化液（IVSS）の必要量

IMDELLTRAのバイアル含量	IMDELLTRAの用量	輸液バッグに加える輸液安定化液（IVSS）の量
1 mg	1 mg	13 mL
10 mg	10 mg	13 mL

ステップ4：IMDELLTRAの溶液を輸液バッグに加えて希釈する

- 表 11に記載した必要量のIMDELLTRA溶液を輸液バッグ *（輸液安定化液を添加済み）* に移す。

注記：溶解及び希釈した後の最終濃度は、異なる含量のバイアル間で同じにはならない。

表 11　250 mL輸液バッグに加えるIMDELLTRA溶液の必要量

IMDELLTRAのバイアル含量	IMDELLTRAの用量	250 mL輸液バッグに加えるIMDELLTRA溶液の量
1 mg	1 mg	1.1 mL
10 mg	10 mg	4.2 mL

- バッグの内容物を静かに混和する。振盪しないこと。

ステップ5：輸液バッグから空気を抜く

空のシリンジを使用して、泡立たないように調製済みの輸液バッグから空気を抜く。

ステップ6：輸液チューブをプライミングする

- 0.9%塩化ナトリウム注射液又は最終調製した溶液のいずれかを用いて輸液チューブをプライミングする。
- 調製済みIMDELLTRA点滴静注液の最長保存時間については表 12を参照のこと。

調製済みIMDELLTRA輸液バッグの保存要件

- 溶解及び希釈したIMDELLTRA溶液は直ちに投与する。
- 調製済みのIMDELLTRA輸液バッグの最長保存時間を表 12に示す。
- 最長保存時間は、IMDELLTRAバイアルを溶解した時点から投与終了までの合計の時間とする。

表 12　最長保存期間

	室温 20°C～25°C（68°F～77°F）	**冷蔵 2°C～8°C（36°F～46°F）**
調整済みIMDELLTRA輸液バッグ	8時間	7日間
· （溶解時を起点とする）最長保存期間を過ぎたIMDELLTRA注射液は廃棄すること。 · 調製済み輸液バッグを再冷蔵しないこと。		

3.　剤形・含量

注射用：単回投与用バイアルに入った白色～微黄色の凍結乾燥粉末1 mgを溶解し、さらに希釈して使用する。
注射用：単回投与用バイアルに入った白色～微黄色の凍結乾燥粉末10 mgを溶解し、さらに希釈して使用する。

4.　禁忌

なし。

5.　警告及び使用上の注意

5.1　サイトカイン放出症候群

IMDELLTRAによって、重篤あるいは生命を脅かす反応を含むサイトカイン放出症候群（CRS）が発現するおそれがある。

併合安全性解析対象集団において*［副作用（6.1）を参照］*、CRSはIMDELLTRA投与患者の55%に発現し、グレード1が34%、グレード2が19%、グレード3が1.1%、グレード4が0.5%であった。CRSの再発がIMDELLTRA投与患者の24%に認められ、グレード1が18%、グレード2が6%であった。

CRSの事象は初回投与後の発現が最も多く（43%）、2回目の投与後にCRS（全グレード）が発現した患者は29%、3回目以降の投与後にCRSが発現した患者は9%であった。1日目、8日目及び15日

目の投与後、グレード2以上のCRSが患者のそれぞれ16%、4.3%及び2.1%に発現した。直前のIMDELLTRA投与からCRS（全グレード）の初回発現までの期間の中央値は13.5時間（範囲：1～268時間）であった。直前のIMDELLTRA投与からグレード2以上のCRSの初回発現までの期間の中央値は14.6時間（範囲：2～566時間）であった。

CRSの臨床徴候及び症状は、発熱、低血圧、疲労、頻脈、頭痛、低酸素症、悪心及び嘔吐などであった。生命を脅かすおそれがあるCRS合併症として、心機能障害、急性呼吸窮迫症候群、神経毒性、腎不全、肝不全及び播種性血管内凝固症候群（DIC）などが発現する可能性がある。

CRSのリスクを軽減するため、IMDELLTRAは、推奨される漸増投与に従って投与し、表 3に記載のとおり、サイクル1のIMDELLTRA投与前後には併用薬を投与する*［用法・用量（2.3）を参照］*。IMDELLTRAはCRSのモニタリング及び管理のための設備が整った適切な医療機関で投与する。IMDELLTRA投与前に患者が十分に水分補給していることを確認する。

IMDELLTRAの投与中はCRSの徴候及び症状について患者を厳密にモニタリングする。CRSの徴候が最初に認められた時点でIMDELLTRAの注入は直ちに中止し、入院の必要性について患者を評価し、重症度に基づいて支持療法を開始する。重症度に基づいて、IMDELLTRAの投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.5）を参照］*。CRSの徴候又は症状が発現した場合は医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

5.2　ICANSを含む神経毒性

IMDELLTRAによって、ICANSを含む重篤又は生命を脅かす神経毒性が発現するおそれがある。

併合安全性解析対象集団において*［副作用（6.1）を参照］*、ICANSを含む神経毒性はIMDELLTRA投与患者の47%に発現し、グレード3が10%であった。主な神経毒性は、頭痛（14%）、末梢性ニューロパチー（7%）、浮動性めまい（7%）、不眠症（6%）、筋力低下（3.7%）、譫妄（2.1%）、失神（1.6%）及び神経毒性（1.1%）であった。

ICANSはIMDELLTRA投与患者の9%に発現した*［副作用（6.1）を参照］*。ICANSの再発が1.6%に認められた。ICANSが発現した患者はサイクル2の1日目の投与後に最も多く認められた（24%）。1日目、8日目及び15日目の投与後、グレード2以上のICANSが患者のそれぞれ0.5%、0.5%及び3.7%に発現した。IMDELLTRAの初回投与からICANSの初回発現までの期間の中央値は29.5日（範囲：1～154日）であった。ICANSはIMDELLTRA投与の数週間後に発現する可能性がある。ICANS回復までの期間の中央値は33日（範囲：1～93日）であった。

ICANSは、CRSと同時に発現する場合、CRSの回復後に発現する場合、又はCRSが発現していなくても発現する場合がある。ICANSの臨床徴候及び症状には、錯乱状態、意識レベルの低下、失見当識、傾眠、嗜眠及び精神緩慢などがあるが、これらに限定されない。

IMDELLTRAの投与を受けた患者には、神経学的副作用及びICANSによって意識レベルの低下が生じるリスクがある。神経症状が発現した場合は、症状が回復するまで自動車の運転や、重機又は危険を伴う可能性のある機械操作などの危険な業務や活動に従事しないように患者に伝えること。

投与中は神経毒性及びICANSの徴候及び症状について患者を厳密にモニタリングする。ICANSの最初の徴候が認められた時点で、直ちに患者を評価し、重症度に基づいて支持療法を行う。重症度に基づいて、IMDELLTRAの投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.5）を参照］*。

5.3　血球減少症

IMDELLTRAによって、好中球減少症、血小板減少症及び貧血などの血球減少症が発現するおそれがある。

併合安全性解析対象集団において*［副作用（6.1）を参照］*、好中球数減少はIMDELLTRA投与患者の12%に発現し、グレード3又は4が6%であった。グレード3又は4の好中球減少症の初回発現までの期間の中央値は29.5日（範囲：2～213日）であった。血小板減少は33%に発現し、グレード3又は4が3.2%であった。グレード3又は4の血小板減少の初回発現までの期間の中央値は50日（範囲：3～420日）であった。ヘモグロビン減少は58%に発現し、グレード3又は4が5%であった。発熱性好中球減少症はIMDELLTRA投与患者の0.5%に発現した。

血球減少症の徴候及び症状について患者をモニタリングすること。各投与時及び臨床的に必要な場合には、IMDELLTRAの投与前に全血球計算を行う。血球減少症の重症度に基づいて、IMDELLTRAの投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.5）を参照］*。

5.4　感染

IMDELLTRAによって、生命を脅かす感染及び致死的な感染を含む重篤な感染が発現するおそれがある。

併合安全性解析対象集団において*［副作用（6.1）を参照］*、日和見感染を含む感染はIMDELLTRA投与患者の41%に発現した。グレード3又は4の感染は患者の13%に発現した。主な感染はCOVID-19（9%、大部分はCOVID-19パンデミック期間中）、尿路感染（10%）、肺炎（9%）、気道感染（3.2%）及びカンジダ感染（3.2%）であった。IMDELLTRAの投与前及び投与中は感染の徴候及び症状について患者をモニタリングし、臨床的な必要性に応じて治療すること。重症度に基づいて、IMDELLTRAの投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.5）を参照*］。

5.5　肝毒性

IMDELLTRAによって肝毒性が発現するおそれがある。

併合安全性解析対象集団において*［副作用（6.1）を参照］*、ALT増加はIMDELLTRA投与患者の42%に発現し、グレード3又は4のALT増加が2.1%に発現した。AST増加は患者の44%に発現し、グレード3又は4のAST増加が3.2%に発現した。ビリルビン増加は患者の15%に発現し、グレード3又は4の総ビリルビン増加が1.6%に発現した*［副作用（6.1）を参照］*。肝酵素上昇はCRSの併発の有無を問わず発現する可能性がある。各投与時及び臨床的に必要な場合には、IMDELLTRAの投与前に肝酵素及びビリルビンのモニタリングを行うこと。重症度に基づいて、IMDELLTRAの投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.5）を参照］*。

5.6　過敏症

IMDELLTRAによって重度の過敏症反応が発現するおそれがある。

過敏症の臨床徴候及び症状には発疹及び気管支痙攣などがあるが、これらに限定されない。IMDELLTRAの投与前及び投与中は過敏症の徴候及び症状について患者をモニタリングし、臨床的な必要性に応じて治療すること。重症度に基づいて、IMDELLTRAの投与を中断、あるいは投与中止の検討をすること*［用法・用量（2.5）を参照］*。

5.7　胚・胎児毒性

IMDELLTRAはその作用機序から、妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。胎児に対する潜在的リスクについて患者に説明すること。妊娠可能な女性には、IMDELLTRAの投与中及び投与終了後2カ月間は有効な避妊法を用いるよう指導すること*［特別な集団への投与（8.1、8.3）を参照］*。

6.　副作用

以下の臨床的に重大な副作用は添付文書の別の箇所に記載してある。

- サイトカイン放出症候群（CRS）*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- ICANSを含む神経毒性*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
- 血球減少症*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*
- 感染*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*
- 肝毒性*［警告及び使用上の注意（5.5）を参照］*
- 過敏症*［警告及び使用上の注意（5.6）を参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施するため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

進展型小細胞肺癌

「警告及び使用上の注意」及び以下に示した併合安全性解析対象集団には、DeLLphi-300試験及びDeLLphi-301試験でのIMDELLTRA曝露が反映されている。これらの試験では、進展型小細胞肺癌患者187例にIMDELLTRA単剤を推奨用量としてサイクル1の1日目に1 mg、8日目及び15日目に10 mg、その後は疾患進行又は忍容できない毒性が認められるまで2週間ごとに静脈内投与した。IMDELLTRAの投与を受けた患者187例のうち、31%は投与期間が6カ月以上であり、14%では投与期間が1年を超えた。

主な副作用（20%超）は、サイトカイン放出症候群（55%）、疲労（51%）、発熱（36%）、味覚不全（36%）、食欲減退（34%）、筋骨格痛（30%）、便秘（30%）、貧血（27%）及び悪心（22%）であった。グレード3又は4の主な臨床検査値異常（2%以上）は、リンパ球減少（57%）、ナトリウム減少（16%）、尿酸増加（10%）、総好中球減少（6%）、ヘモグロビン減少（5%）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（5%）、カリウム減少（5%）、アスパラギン酸アミノトラ

ンスフェラーゼ増加（3.2%）、白血球減少（3.8%）、血小板減少（3.2%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.1%）であった。

IMDELLTRA投与患者の人口統計学的特性は、年齢の中央値が66歳（範囲：35～82歳）、男性が65%、白人が70%、アジア人が26%、黒人又はアフリカ系米国人が2.1%、ヒスパニック系又はラテン系が2.1%であった。

重篤な副作用がIMDELLTRA投与患者の58%に発現した。3%を超える患者に発現した重篤な副作用は、サイトカイン放出症候群（24%）、肺炎（6%）、発熱（3.7%）及び低ナトリウム血症（3.6%）であった。致死的な副作用がIMDELLTRA投与患者の2.7%に発現し、それらの副作用は肺炎（0.5%）、誤嚥（0.5%）、肺塞栓症（0.5%）、呼吸性アシドーシス（0.5%）及び呼吸不全（0.5%）などであった。

患者の7%が副作用によりIMDELLTRAの投与を中止した。1%を超える患者でIMDELLTRAの投与中止に至った副作用は、サイトカイン放出症候群（1.6%）及び腫瘍崩壊症候群（1.1%）であった。

患者の27%が副作用によりIMDELLTRAの投与を中断した。2%以上の患者で投与中断が必要となった副作用は、疲労（3.2%）、サイトカイン放出症候群（2.7%）及び気道感染（2.1%）であった。

DeLLphi-300試験及びDeLLphi-301試験における副作用の概要を表 13に示す。

表 13　IMDELLTRAの投与を受けたES-SCLC患者の15%以上に発現した副作用（DeLLphi-300試験及びDeLLphi-301試験）

副作用	IMDELLTRA[a] (N = 187)	
	全グレード (%)	**グレード3又は4** (%)
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群[b]	55	1.6
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労[c]	51	10
発熱	36	0
神経系障害		
味覚不全	36	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	34	2.7
悪心	22	1.6
胃腸障害		
便秘	30	0.5
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛[d]	30	1.1
血液およびリンパ系障害		
貧血	27	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難[e]	17	2.1
咳嗽	17	0

[a] グレードはCTCAE第4.0版及び第5.0版を用いて判定した。

[b] American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading (2019) に基づく。

[c] 疲労及び無力症を含む。

[d] 筋肉痛、関節痛、背部痛、四肢痛、頚部痛、筋骨格系胸痛、非心臓性胸痛及び骨痛を含む。

[e] 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む。

DeLLphi-300試験及びDeLLphi-301試験における臨床検査値異常の概要を表 14に示す。

表 14　ES-SCLC患者の20%以上でベースラインからの悪化が認められた臨床検査値異常（DeLLphi-300試験及びDeLLphi-301試験）

臨床検査値異常	IMDELLTRA[a]	
	全グレード（%）	グレード3又は4（%）
血液学的検査		
リンパ球減少	84	57
ヘモグロビン減少	58	5
白血球減少	44	3.8
血小板減少	33	3.2
好中球減少[b]	12	6
生化学検査		
ナトリウム減少	68	16
カリウム減少	50	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	44	3.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42	2.1
マグネシウム減少	33	1.6
クレアチニン増加	29	0.5
ナトリウム増加	26	0.0
アルカリホスファターゼ増加	22	0.0

[a] 発現頻度の算出に用いた分母は、ベースライン値及び投与後の値が一つ以上ある患者の数とし、数値は41～187の範囲であった。

[b] 全グレードの臨床検査値異常のうち、発現頻度が20%未満の異常は好中球減少などであった。

8.　特別な集団への投与

8.1　妊婦

リスクの概要

IMDELLTRAはその作用機序から、妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［臨床薬理（12.1）を参照］*。妊婦におけるIMDELLTRAの使用について、薬剤関連リスクに関する情報を提供するデータは得られていない。

動物を用いた生殖発生毒性試験では、妊娠マウスに静脈内投与したマウスサロゲート分子が胎盤関門を通過した。

タルラタマブはT細胞活性化及びサイトカイン放出を引き起こすため、免疫活性化によって妊娠の維持が妨げられる可能性がある。

ヒト免疫グロブリンG（IgG）及びIgG由来の結晶性フラグメント（Fc）領域を構成するタンパク質は胎盤関門を通過することが知られている。したがって、 IMDELLTRAは母体から発育中の胎児に移行する可能性がある。女性患者に対して、胎児に対する潜在的リスクについて説明すること。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクはそれぞれ2%～4%及び15%～20%である。

データ

動物データ

タルラタマブについて、動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。胚・胎児発生毒性試験において、器官形成期に妊娠マウスへマウスサロゲート分子を静脈内投与した。サロゲート分子は胎盤関門を通過し、母体毒性、胚・胎児毒性及び催奇形性を示さなかった。

8.2　授乳婦

リスクの概要

タルラタマブのヒト乳汁中への移行、あるいは授乳児又は乳汁産生に対する影響に関するデータはない。母体のIgGはヒト乳汁中に移行することが知られている。授乳児におけるIMDELLTRAの消化管への局所曝露及び限定的な全身曝露の影響は不明である。授乳児に重篤な副作用が発現する可能性があることから、IMDELLTRAの投与中及び最終投与後2カ月間は授乳しないよう患者に指導すること。

8.3　生殖能を有する女性および男性

IMDELLTRAは、妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［特別な集団への投与（8.1）を参照］*。

妊娠検査

妊娠可能な女性には、IMDELLTRAの投与を開始する前に妊娠の有無を確認すること。

避妊

女性

妊娠可能な女性には、IMDELLTRAの投与中及び投与終了後2カ月間は有効な避妊法を用いるよう指導すること。

8.4　小児への投与

小児患者におけるIMDELLTRAの安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

単剤療法としてIMDELLTRA 10 mgの投与を受けたSCLC患者187例のうち、54%は65歳以上、12%は75歳以上であった。高齢患者（65歳以上）と若年患者の間で、IMDELLTRAの薬物動態又は安全性に全般的な差は認められていない。IMDELLTRAの臨床試験では、十分な数の65歳以上の患者を組み入れられなかったため、反応に若年患者との違いがあるかどうかを明らかにできなかった。

1. 同種同効品一覧表

申請する薬剤及び同種同効品は表 1に示す。なお、同種同効品は、肺癌診療ガイドライン2023年版等を踏まえて選択した。

表 1 申請する薬剤及び同種同効品一覧表

販売名	イムデトラ点滴静注用1mg、同点滴静注用10mg	イミフィンジ点滴静注120mg、同点滴静注500mg	テセントリク点滴静注1200mg	カルセド注射用20mg、同注射用50mg	ハイカムチン注射用1.1mg
一般名	タルラタマブ（遺伝子組換え）	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	アムルビシン塩酸塩	ノギテカン塩酸塩
会社名	アムジェン株式会社	アストラゼネカ株式会社	中外製薬株式会社	住友ファーマ株式会社	日本化薬株式会社
効能又は効果	がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 進展型小細胞肺癌 切除不能な肝細胞癌 治癒切除不能な胆道癌	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	非小細胞肺癌、小細胞肺癌	小細胞肺癌 がん化学療法後に増悪した卵巣癌 小児悪性固形腫瘍 進行又は再発の子宮頸癌
添付文書改訂日	－	2023年11月改訂（第6版）	2024年7月改訂（第7版）	2023年6月改訂（第1版）	2023年5月改訂（第1版）

表 1　申請する薬剤及び同種同効品一覧表（続き）

販売名	トポテシン点滴静注40mg、同点滴静注100mg	パラプラチン注射液50mg、同注射液150mg、同注射液450mg	ベプシド注100mg	ランダ注10mg/20mL、同注25mg/50mL、同注50mg/100mL
一般名	イリノテカン塩酸塩水和物	カルボプラチン	エトポシド	シスプラチン
会社名	アルフレッサ ファーマ株式会社	チェプラファーム株式会社	チェプラファーム株式会社	日本化薬株式会社
効能又は効果	小細胞肺癌 非小細胞肺癌 子宮頸癌 卵巣癌 胃癌（手術不能又は再発） 結腸・直腸癌（手術不能又は再発） 乳癌（手術不能又は再発） 有棘細胞癌 悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫） 小児悪性固形腫瘍 治癒切除不能な膵癌	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）	肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍） 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等） 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置	・ 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
添付文書改訂日	2023年8月改訂（第1版）	2024年7月改訂（第5版）	2024年7月改訂（第2版）	2021年4月改訂（第1版）

**2023年11月改訂（第6版、用法変更、用量変更）
*2022年12月改訂（第5版、効能変更、用法変更）

－抗悪性腫瘍剤－
ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体
デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤

イミフィンジ®点滴静注120mg
イミフィンジ®点滴静注500mg

IMFINZI® Injection 120mg・500mg

日本標準商品分類番号
874291

*貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：3年

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

	点滴静注120mg	点滴静注500mg
承認番号	23000AMX00485	23000AMX00486
販売開始	2018年8月	

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（放射線肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イミフィンジ点滴静注120mg	イミフィンジ点滴静注500mg
有効成分	1バイアル（2.4mL）中 デュルバルマブ（遺伝子組換え） 120mg	1バイアル（10mL）中 デュルバルマブ（遺伝子組換え） 500mg
添加剤	1バイアル（2.4mL）中 L-ヒスチジン 4.8mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 6.5mg、トレハロース水和物 250mg、ポリソルベート80 0.5mg	1バイアル（10mL）中 L-ヒスチジン 20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 27mg、トレハロース水和物 1040mg、ポリソルベート80 2mg

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

3.2 製剤の性状

販売名	イミフィンジ点滴静注120mg	イミフィンジ点滴静注500mg
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液 半透明又は白色の微粒子を認めることがある	
pH	5.5～6.5	
浸透圧比	約1.3（生理食塩液に対する比）	

*4. 効能又は効果

○切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○進展型小細胞肺癌
○切除不能な肝細胞癌
○治癒切除不能な胆道癌

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

*5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

*5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

*5.3 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2参照]

〈進展型小細胞肺癌〉

5.4 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。[17.1.3参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

*5.5 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。

*5.6 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。[17.1.4参照]

〈治癒切除不能な胆道癌〉

*5.7 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

**6. 用法及び用量

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈進展型小細胞肺癌〉

白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な肝細胞癌〉

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、3週間間隔で、1回1500mgを60分間以上かけて点滴静注する。3週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

*7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

*7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。

	副作用	程度※	処置
*	肝機能障害	AST若しくはALTが基準値上限の3～10倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
		・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倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
*	肝機能障害（ベースラインのAST若しくはALTが基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者）	・AST若しくはALTがベースラインの2.5～7倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 ・AST若しくはALTがベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の1.5～2倍に増加し、本剤以外に原因がない場合	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで本剤を休薬する。
		・AST若しくはALTがベースラインの7倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTがベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
*	大腸炎・下痢	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
		Grade3の場合	・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・トレメリムマブ（遺伝子組換え）との併用の場合は、本剤の投与を中止する。
		Grade4の場合	本剤の投与を中止する。
*	消化管穿孔	全Grade	本剤の投与を中止する。
	甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
	腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
		血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
	筋炎	Grade2又は3の場合	・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
		Grade4の場合	本剤の投与を中止する。
*	心筋炎	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
*	重症筋無力症	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
*	脳炎	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
*	神経障害	Grade2の場合	・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
		Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
*	皮膚障害	・Grade2で1週間以上継続した場合 ・Grade3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
		・Grade4の場合 ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）の場合	本剤の投与を中止する。
*	Infusion reaction	Grade1又は2の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
		Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
	上記以外の副作用（甲状腺機能低下症、1型糖尿病を除く）	Grade2又は3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
		Grade4の場合	本剤の投与を中止する。

※：GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03に準じる。

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

7.2 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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

***7.3** 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。[17.1.2参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

***7.4** 本剤の用法及び用量は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、併用投与及び単独投与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。[17.1.4参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）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X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 甲状腺機能障害、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）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.3-11.1.5参照]

8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.6参照]

***8.5** 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。[11.1.7参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投

与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

8.8 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。[11.1.10参照]

8.9 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]

8.10 Infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。[11.1.14参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)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一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

**9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに妊娠成立時から分娩まで本剤を投与したときに、AUC比較で臨床用量(1,500mgを3週間間隔又は4週間間隔で投与)における曝露量の約3.4倍に相当する曝露量で、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。ヒトIgG1は胎盤を通過することが知られている。また、PD-1/PD-L1経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要であり、同種異系妊娠マウスにおいてPD-L1経路の阻害により流産率が増加することが報告されている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。また、妊娠カニクイザルを用いた実験において用量依存的な本剤の乳汁への移行が認められている。

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

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)(4.9%)[1.2、8.2、9.1.2参照]

**11.1.2 大腸炎(1.3%)、重度の下痢(1.1%)

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

**11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(8.6%)、甲状腺機能亢進症(6.3%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 副腎機能障害

副腎機能不全(1.1%)等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.5 下垂体機能障害

下垂体機能低下症(0.3%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.6 1型糖尿病

1型糖尿病(0.3%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、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]

***11.1.7 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(7.8%)、肝炎(2.6%)、硬化性胆管炎(頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]

*11.1.8 腎障害

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

11.1.9 筋炎(0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明)[8.7参照]

11.1.10 心筋炎(0.2%)[8.8参照]

11.1.11 重症筋無力症(0.1%)

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.9参照]

11.1.12 免疫性血小板減少性紫斑病(0.1%未満)

11.1.13 脳炎(0.1%未満)

**11.1.14 Infusion reaction(1.7%)

Infusion reactionが認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。[8.10参照]

*11.1.15 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)等があらわれることがある。また、類天疱瘡(0.1%)があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には皮膚科医と相談すること。

***11.1.16 神経障害

末梢性ニューロパチー(1.0%)、多発ニューロパチー(0.1%)、ギラン・バレー症候群(頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

***11.2 その他の副作用

		10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
	皮膚	発疹	そう痒症	皮膚炎	
**	呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎	発声障害、インフルエンザ、上気道感染	
	血液			発熱性好中球減少症	
**	口腔内			口腔カンジダ	口腔感染、歯周病(歯肉炎、歯周炎、歯感染)
	内分泌		TSH上昇、TSH低下		尿崩症
	腎・泌尿器			排尿困難	
*	消化器		下痢、腹痛	膵炎、消化管穿孔	
**	その他		発熱、筋肉痛	寝汗、末梢性浮腫	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.3 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。

14.1.4 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～15mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。希釈液を凍結又は振盪させないこと。

14.1.5 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では30日以内、室温保存では12時間以内に投与を開始すること。

14.1.6 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

14.1.7 バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22μmインラインフィルター(ポリエーテルスルホン製等)を使用して点滴静注すること。

14.2.2 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

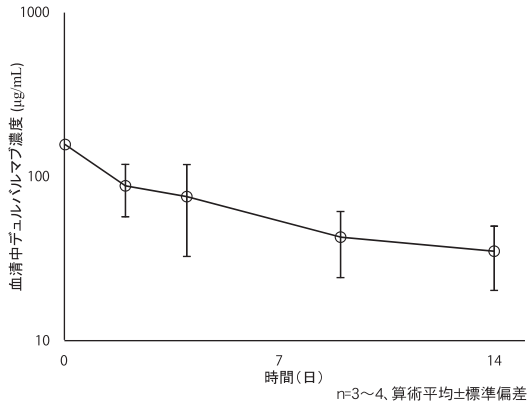
国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

**16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

第I相試験(D4190C00002試験)で日本人の進行性固形癌患者に本剤を10mg/kgの用量で投与[注]したときの血清中濃度時間推移と薬物動態パラメータを示す。



n=3～4、算術平均±標準偏差

C_{max}(μg/mL)	AUC_{14days}(day·μg/mL)	T_{max}(day)
145(51.2)	826(51.4)	0.047(0.044, 0.073)

n=3、幾何平均値(変動係数%)を示す。T_{max}は中央値(最小値、最大値)を示す。

第I相試験(D4880C00010試験)で日本人の進行性固形癌患者に本剤1,500mgとトレメリムマブ75mgを投与したときの本剤の薬物動態パラメータを示す。

*	C_{max}(μg/mL)	AUC_{28days}(day·μg/mL)	T_{max}(day)
*	439(15.8)	4,680(15.7)	0.048(0.044, 0.076)

*n=6、幾何平均値(変動係数%)を示す。T_{max}は中央値(最小値、最大値)を示す。

16.1.2 反復投与

国際共同第III相試験(PACIFIC試験)で切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に、本剤10mg/kgを2週間間隔で反復静脈内持続投与[注]したときの血清中濃度を示す(日本人を含む)。

評価時点	血清中濃度(μg/mL) 幾何平均値(例数、変動係数)
初回投与後	191(n=385, 72.4%)
8週目(投与前)	120(n=289, 62.2%)
24週目(投与前)	177(n=225, 47.9%)
24週目(投与終了時)	373(n=207, 43.6%)
48週目(投与前)	186(n=213, 67.4%)

国際共同第III相試験(CASPIAN試験)で進展型小細胞肺癌患者に、本剤1,500mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与(併用療法としてエトポシド及び白金製剤を投与)したときの本剤の血清中濃度を示す(日本人を含む)。

評価時点	血清中濃度(μg/mL) 幾何平均値(例数、変動係数)
初回投与後	502.9(n=227, 30.46%)
3週目(投与前)	109.9(n=236, 64.41%)
12週目(投与前)	240.9(n=199, 49.70%)

国際共同第III相試験(HIMALAYA試験)で切除不能な肝細胞癌患者に、本剤1,500mg及びトレメリムマブ300mgを1日目に、さらに4週後から本剤1,500mgを4週間間隔で反復静脈内持続投与したとき、及び本剤単独で1,500mgを4週間間隔で反復静脈内持続投与したときの本剤の血清中濃度を示す(日本人を含む)。

* 評価時点	血清中濃度(μg/mL) 幾何平均値(例数、変動係数)	
	トレメリムマブ併用群	本剤群
* 4週目(投与前)	59.9(n=314, 101.6%)	74.7(n=340, 86.7%)
* 12週目(投与前)	77.5(n=253, 280.1%)	113.9(n=252, 116.2%)
* 12週目(投与終了時)	539.3(n=248, 38.6%)	556.9(n=255, 32.7%)

注)本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として、1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg(体重)とする。」である。

*17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

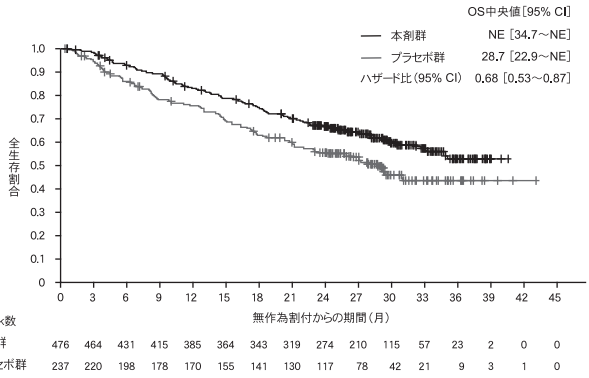
**17.1.1 国際共同第III相試験(PACIFIC試験)

少なくとも2サイクルの白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者(WHO Performance Status 0又は1)713例(本剤群476例、プラセボ群237例)(日本人112例[本剤群72例、プラセボ群40例]を含む)を対象に、化学放射線療法終了後42日以内に本剤10mg/kgまたはプラセボの投与[注1)]を開始し、2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した[1),2)]。

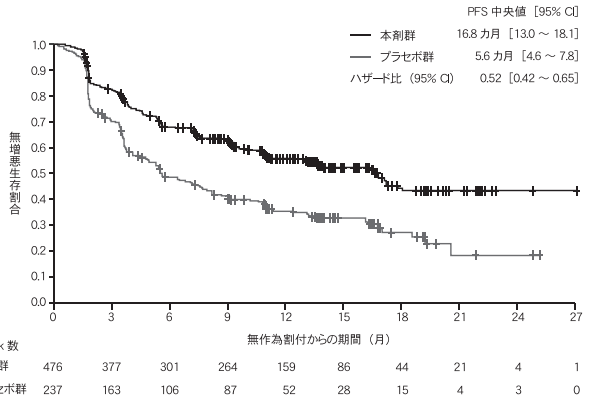
二つの主要評価項目の一つである全生存期間(中央値[95%信頼区間])(299件のイベント)の結果は、本剤群でNE[注2)][34.7～NE]カ月、プラセボ群で28.7[22.9～NE]カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]:0.68[0.53～0.87]、p=0.00251[層別log-rank検定、有意水準(両側)0.00274]、2018年3月22日データカットオフ)。

注1)切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法における本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として、1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg(体重)とする。」である。

注2)推定不能(以下、同様)



また、もう一つの主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])(371件のイベント)の結果は、本剤群で16.8[13.0～18.1]カ月、プラセボ群で5.6[4.6～7.8]カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]:0.52[0.42～0.65]、p<0.0001[層別log-rank検定、有意水準(両側)0.01104]、2017年2月13日データカットオフ)。



治験薬が投与された患者のうち、本剤群の475例(日本人72例を含む)中460例(96.8%)に有害事象が認められた。本剤群でみられた主な有害事象は、咳嗽168例(35.4%)、疲労113例(23.8%)、呼吸困難106例(22.3%)及び放射線性肺臓炎96例(20.2%)であった。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.2 国際共同第III相試験（POSEIDON試験）

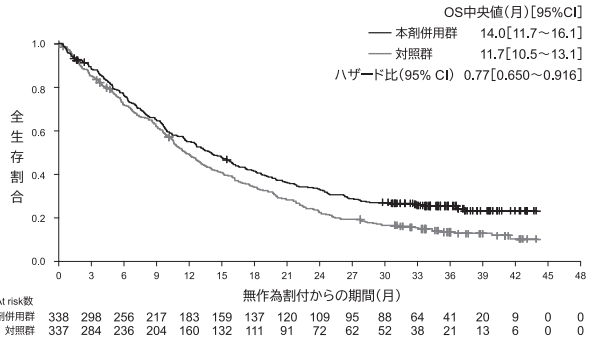
化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注3)]（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）675例（本剤[注4)]＋トレメリムマブ[注4)]＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法[注5)]［本剤併用群338例］、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法[注5)]単独［対照群337例］）（日本人49例［本剤併用群21例、対照群28例］を含む）を対象に、本剤、トレメリムマブ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した[3)]。

全生存期間（中央値［95%信頼区間］）（536件のイベント）の結果は、本剤併用群で14.0［11.7～16.1］カ月、対照群で11.7［10.5～13.1］カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.77［0.650～0.916］、p=0.00304［層別log-rank検定、有意水準（両側）0.00797］、2021年3月12日データカットオフ）。

注3）体重30kg超であり、*EGFR* 遺伝子変異陰性かつ*ALK* 融合遺伝子陰性の患者が対象とされた。ただし、扁平上皮癌患者又は*KRAS* 遺伝子変異陽性の患者は*EGFR* 遺伝子変異及び*ALK* 融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。

注4）本剤1,500mg及びトレメリムマブ75mgを第0、3、6、9週目に各1回投与し、その後第12週目から本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。また、第16週目にトレメリムマブ75mgを1回投与した。

注5）3週間を1サイクルとして、①パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（第1、8、15日目に100mg/m^{2}を投与）＋カルボプラチン（第1日目にAUC5又は6を投与）、②ゲムシタビン（第1、8日目に1,000mg/m^{2}又は1,250mg/m^{2}を投与）＋シスプラチン（第1日目に75mg/m^{2}を投与）若しくはカルボプラチン（第1日目にAUC5又は6を投与）（扁平上皮癌のみ）、又は③ペメトレキセド（第1日目に500mg/m^{2}を投与）＋シスプラチン（第1日目に75mg/m^{2}を投与）若しくはカルボプラチン（第1日目にAUC5又は6を投与）（非扁平上皮癌のみ）のいずれかを4サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合さらに2サイクルまで追加可とした。③ペメトレキセド＋白金系抗悪性腫瘍剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド（500mg/m^2）維持療法（本剤併用群では4週間間隔投与、対照群では3週間又は4週間間隔投与）に移行した。



本剤併用群で治験薬が投与された330例（日本人20例を含む）中321例（97.3%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血164例（49.7%）、悪心137例（41.5%）、好中球減少症99例（30.0%）、食欲減退93例（28.2%）、疲労81例（24.5%）及び下痢71例（21.5%）であった。［5.3、7.3参照］

〈進展型小細胞肺癌〉

17.1.3 国際共同第III相試験（CASPIAN試験）

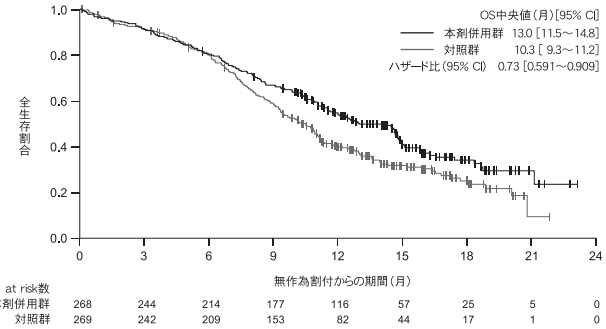
化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[注6)]（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）537例（本剤と白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシド［本剤併用群[注7)]268例］、白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシド［対照群[注8)]269例］）（日本人34例［本剤併用群18例、対照群16例］を含む）を対象に、本剤、白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びエトポシドを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した[4)]。

中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）（336件のイベント）は、本剤併用群で13.0［11.5～14.8］カ月、対照群で10.3［9.3～11.2］カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.73［0.591～0.909］、p=0.0047［層別log-rank検定、有意水準（両側）0.0178］、2019年3月11日データカットオフ）。

注6）体重30kg超かつ①American Joint Committee on Cancer（第7版）のIV期又は②広範囲にわたる複数の肺結節がある若しくは腫瘍／結節量が大きいことにより耐容可能な放射線治療計画で単一照射野内に収まりきらないT3～4の患者が組み入れられた。

注7）本剤1,500mg及びカルボプラチン（AUC5～6）又はシスプラチン（75～80mg/m^2）のいずれかを各サイクルの1日目に、さらにエトポシド（80～100mg/m^2）を各サイクルの1、2、3日目に3週間間隔で最大4サイクル投与後、本剤1,500mgを単独で4週間間隔で投与した。

注8）カルボプラチン（AUC5～6）又はシスプラチン（75～80mg/m^2）のいずれかを各サイクルの1日目に、さらにエトポシド（80～100mg/m^2）を各サイクルの1、2、3日目に3週間間隔で最大6サイクル投与した。



治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の265例（日本人18例を含む）中260例（98.1%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、好中球減少症111例（41.9%）、貧血102例（38.5%）、悪心89例（33.6%）及び脱毛症83例（31.3%）であった。［5.4参照］

〈切除不能な肝細胞癌〉

17.1.4 国際共同第III相試験（HIMALAYA試験）

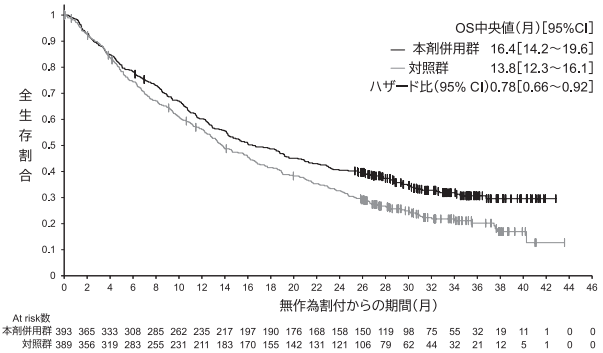
全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者[注9)]（ECOG Performance Status 0又は1）1,171例（本剤＋トレメリムマブ[注10)]［本剤併用群393例］、本剤単独投与[注11)]［本剤単独群389例］、ソラフェニブ［対照群389例］）（日本人108例［本剤併用群34例、本剤単独群45例、対照群29例］を含む）を対象に、本剤とトレメリムマブを併用投与した場合及び本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性を検討した[5)]。

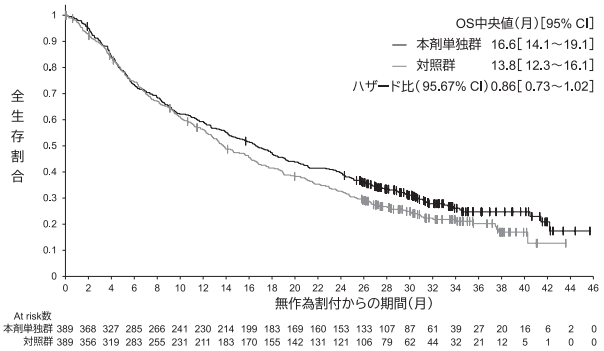
主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）（836件のイベント）は、本剤併用群で16.4［14.2～19.6］カ月、本剤単独群で16.6［14.1～19.1］カ月、対照群で13.8［12.3～16.1］カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.78［0.66～0.92］、p=0.0035［層別log-rank検定、有意水準（両側）0.0398］）。また、本剤単独群について、ハザード比の有意水準に対応した信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンである1.08を下回ったことから、本剤単独群の対照群に対する非劣性が確認された（ハザード比［95.67%信頼区間］：0.86［0.73～1.02］）（2021年8月27日データカットオフ）。

注9）局所療法の適応とならない、Child-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

注10）本剤1,500mg及びトレメリムマブ300mgを1回、その後4週間の間隔を空けて本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。

注11）本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。





治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の388例（日本人34例を含む）中378例（97.4%）、及び本剤単独群の388例（日本人45例を含む）中345例（88.9%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、下痢103例（26.5%）、そう痒症89例（22.9%）、発疹87例（22.4%）、食欲減退66例（17.0%）、疲労66例（17.0%）、発熱51例（13.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加48例（12.4%）、甲状腺機能低下症47例（12.1%）、悪心47例（12.1%）、腹痛46例（11.9%）、不眠症40例（10.3%）、無力症39例（10.1%）であった。本剤単独群でみられた主な有害事象は、下痢58例（14.9%）、そう痒症56例（14.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加56例（14.4%）、食欲減退53例（13.7%）、無力症49例（12.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加44例（11.3%）、便秘42例（10.8%）、発疹40例（10.3%）であった。［5.6、7.4参照］

〈治癒切除不能な胆道癌〉

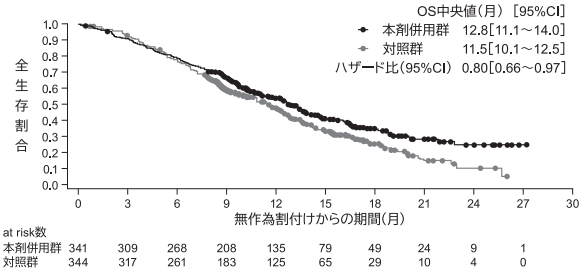
17.1.5 国際共同第III相試験（TOPAZ-1試験）

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者[注12)]（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）685例（本剤とゲムシタビン＋シスプラチン［本剤併用群341例］、プラセボとゲムシタビン＋シスプラチン［対照群344例］）（日本人78例［本剤併用群37例、対照群41例］を含む）を対象に、本剤、ゲムシタビン及びシスプラチンを併用投与した場合[注13)]の有効性及び安全性を検討した[6)]。

中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）（424件のイベント）は、本剤併用群で12.8［11.1～14.0］カ月、対照群で11.5［10.1～12.5］カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.80［0.66～0.97］、p=0.021［層別log-rank検定、有意水準（両側）0.03］、2021年8月11日データカットオフ）。

注12）治癒切除が行われた場合は、6カ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。また、術後補助化学療法又は術後補助放射線療法が行われた場合は、終了後6カ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。

注13）3週間を1サイクルとして、本剤1,500mg又はプラセボを第1日目に、ゲムシタビン1,000mg/m^{2}とシスプラチン25mg/m^{2}を第1、8日目に最大8サイクル投与後、本剤1,500mg又はプラセボを単独で4週間間隔で投与した。



at risk数

本剤併用群	341	309	268	208	135	79	49	24	9	1
対照群	344	317	261	183	125	65	29	10	4	0

治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の338例（日本人37例を含む）中336例（99.4%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血163例（48.2%）、悪心138例（40.8%）、便秘109例（32.2%）、好中球減少症107例（31.7%）、疲労91例（26.9%）、好中球数減少91例（26.9%）、食欲減退87例（25.7%）、血小板数減少70例（20.7%）及び発熱70例（20.7%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デュルバルマブは、ヒトPD-L1に対するヒト型免疫グロブリンGサブクラス1、κ型アイソタイプ（IgG1κ）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、抗腫瘍免疫応答を増強し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[7)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

デュルバルマブ（遺伝子組換え）（Durvalumab（Genetical Recombination））（JAN）

本質

デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

*20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、切除不能な肝細胞癌〉

*21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈イミフィンジ点滴静注120mg〉

2.4mL［1バイアル］

〈イミフィンジ点滴静注500mg〉

10mL［1バイアル］

*23. 主要文献

1）Antonia S, et al. N Engl J Med. 2017;377:1919-29.
2）Antonia S, et al. N Engl J Med. 2018;379:2342-50.
3）J Clin Oncol. 2022 Nov 3;JCO2200975. doi: 10.1200/JCO.22.00975.
4）Paz-Ares L, et al. Lancet. 2019;394:1929-39.
5）Abou-Alfa GK, et al. NEJM Evid. 2022;1(8):1-12.
6）Oh DY, et al. NEJM Evid. 2022;1(8):1-11.
7）Stewart R, et al. Cancer Immunol Res. 2015;3(9):1052-62.

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 2018

AstraZeneca

＊＊2024年7月改訂（第7版）
＊2024年1月改訂

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%）

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤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	頻度不明
＊＊ 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	顔面不全麻痺
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

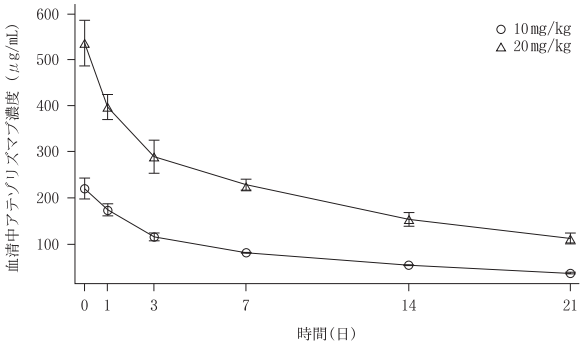
16.1 血中濃度

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

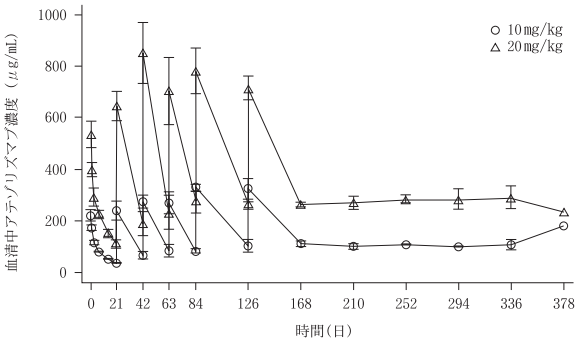
*C_{max}：初回投与時（Cycle 1 Day 1）の投与後30分の採血

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）

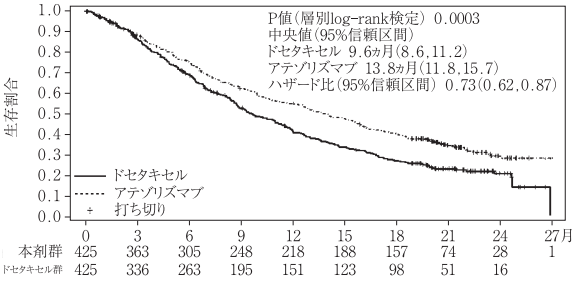
プラチナ製剤を含む化学療法歴[注1)]のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1225例（本剤群613例、ドセタキセル群612例）を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。

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)

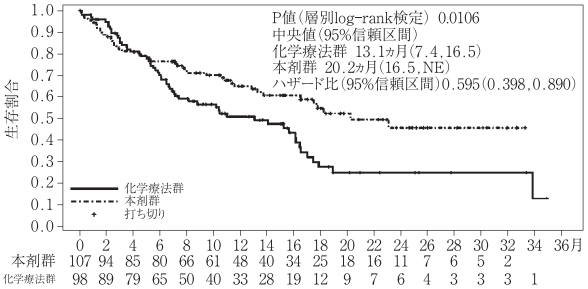
化学療法歴のない[注2)]、PD-L1陽性（腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率が1%以上）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者572例（日本人51例を含む）を対象に、本剤1200 mg（本剤群）の有効性及び安全性を、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びペメトレキセド又はゲムシタビンの併用投与（化学療法群）と比較する第Ⅲ相試験を実施した。中間解析の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く554例のITT-WT集団のうちTC3/IC3-WT[注3)]集団205例（日本人24例を含む）において、本剤群（107例）で化学療法群（98例）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）



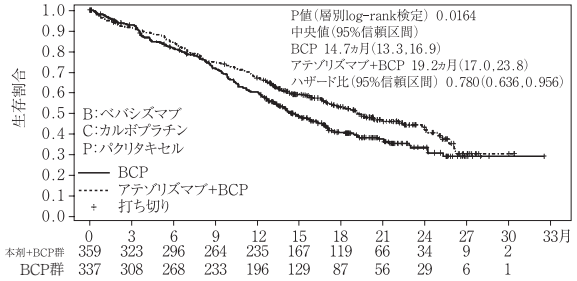
17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）

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）



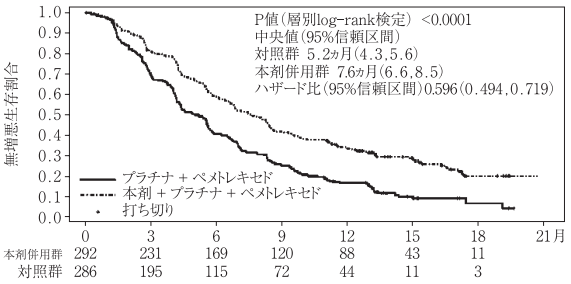
17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower132試験）

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）

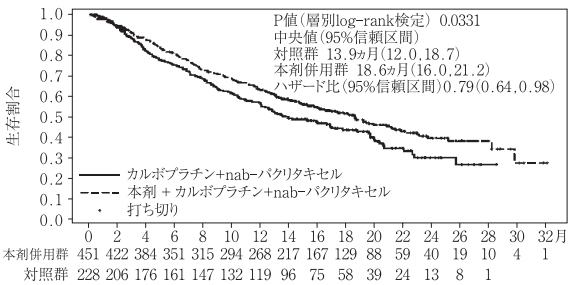
化学療法歴のない[注7]、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者724例を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、nab-パクリタキセル）［本剤併用群484例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋nab-パクリタキセル［対照群240例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注8]。中間解析の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く679例のITT-WT集団において、本剤併用群（451例）で対照群（228例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認め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

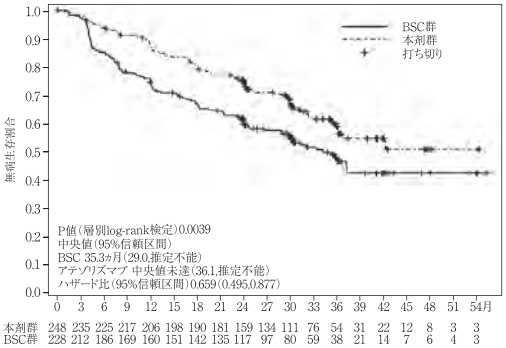
プラチナ製剤を含む術後補助療法後の術後病理病期IB（腫瘍径≥4cm）～ⅢA（UICC/AJCC病期分類第7版）の非小細胞肺癌患者1005例（日本人117例を含む）を対象に、本剤1200mgの有効性及び安全性を支持療法（BSC）[注9]と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注10]。中間解析の結果、PD-L1陽性（腫瘍細胞におけるPD-L1発現率（TC）が1%以上）のⅡ又はⅢA期集団において、本剤群（248例）でBSC群（228例）と比較して主要評価項目である無病生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.659［0.495，0.877］、P=0.0039［層別log-rank検定］、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）

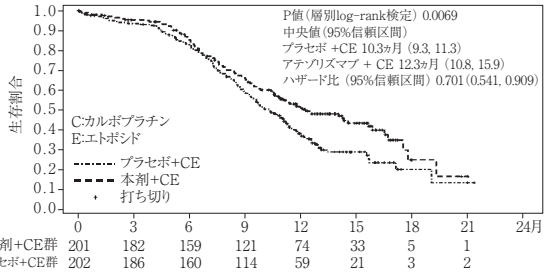
化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[注11]403例（日本人42例を含む）を対象に、本剤1200mgとカルボプラチン＋エトポシドの併用療法（本剤群、201例）の3週間間隔投与の有効性及び安全性をプラセボとカルボプラチン＋エトポシドの併用療法（プラセボ群、202例）と比較する第Ⅰ/Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注12]。中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.701［0.541，0.909］、P=0.0069［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0193）、中央値［95%信頼区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

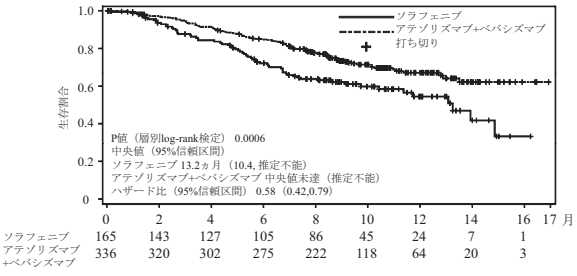
央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で14.9［推定不能］カ月であり（ハザード比［95%信頼区間］：1.71［0.50，5.84］）、無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［6.4，推定不能］カ月、対照群で7.7［4.2，12.7］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.85［0.39，1.86］）。

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）



〈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〉

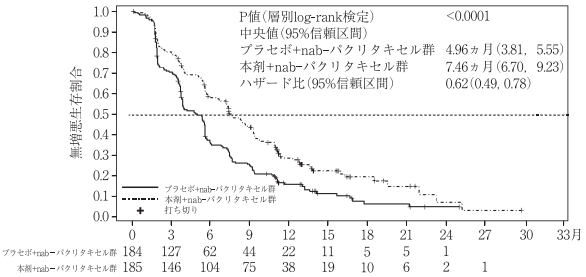
17.1.9 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpassion130試験）

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）



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

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

2023年6月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874235

抗悪性腫瘍性抗生物質

注射用アムルビシン塩酸塩

劇薬
処方箋医薬品注）

カルセド®注射用20mg
カルセド®注射用50mg

Calsed® For Injection

	注射用20mg	注射用50mg
承認番号	21400AMZ00465	21400AMZ00466
販売開始	2002年12月	

貯法：室温保存
有効期間：3年
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

1.2 間質性肺炎があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、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。[8.3、9.1.3、11.1.2参照]

1.3 本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄機能抑制に起因する重篤な感染症（敗血症、肺炎等）の発現による死亡例が報告されているので、投与中に感染徴候に十分留意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、17.1.5参照]

1.4 本剤は、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される患者にのみ投与すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄機能抑制のある患者［重症感染症等を併発し、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［感染症が増悪し、致命的となることがある。］[9.1.2参照]

2.3 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患者［症状が増悪し、致命的となることがある。］[9.1.3参照]

2.4 心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれるおそれがある。］

2.5 他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（ダウノルビシン塩酸塩では総投与量が体重当り25mg/kg、ドキソルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当り500mg/m^2、エピルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当り900mg/m^2、ピラルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当り950mg/m^{2}等）に達している患者［心筋障害があらわれるおそれがある。］[9.1.4参照]

2.6 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.7 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	カルセド注射用20mg	カルセド注射用50mg
有効成分	1バイアル中アムルビシン塩酸塩　20mg（力価）	1バイアル中アムルビシン塩酸塩　50mg（力価）
添加剤	乳糖水和物　50mg L-システイン塩酸塩水和物　3.2mg	乳糖水和物　125mg L-システイン塩酸塩水和物　8.0mg

3.2 製剤の性状

販売名	カルセド注射用20mg	カルセド注射用50mg
色・性状	黄赤色の粉末又は塊	
pH※	2.4～3.0	
浸透圧比※（生理食塩液に対する比）	1.0～1.3（生理食塩液溶解時）	
	約1.3（5%ブドウ糖注射液溶解時）	

※本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶解し、5mg（力価）/mLとした場合

4．効能又は効果

非小細胞肺癌、小細胞肺癌

6．用法及び用量

通常、成人にはアムルビシン塩酸塩として45mg（力価）/m^2（体表面積）を約20mLの日局生理食塩液あるいは5%ブドウ糖注射液に溶解し、1日1回3日間連日静脈内に投与し、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、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

本剤の投与により重度の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、投与後、血液検査値の変動に十分留意し、次クールの投与量は患者の状態により適宜減量すること。[1.3、8.1、9.1.1、11.1.1、17.1.5参照]

8．重要な基本的注意

8.1 重篤な骨髄機能抑制が発現し、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。[1.3、7.、9.1.1、11.1.1、17.1.5参照]

8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[1.3、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 本剤投与開始前に、胸部X線及び胸部CTの検査で間質性肺炎等の有無を確認し、投与の可否を慎重に判断すること。また投与後は臨床症状（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線検査等を行い、間質性肺炎の発現に十分注意すること。[1.2、9.1.3、11.1.2参照]

8.4 心電図異常の発現、また、類薬で重篤な心筋障害の発現が報告されているので、適宜心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4参照]

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 骨髄機能抑制のある患者（重篤な骨髄機能抑制のある患者を除く）

骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄機能抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、末梢血液

の観察を十分に行い、臨床検査値に十分注意すること。[1.3、2.1、7.、8.1、11.1.1、17.1.5参照]

9.1.2 感染症のある患者（重篤な感染症を合併している患者を除く）

感染症が増悪するおそれがある。[1.3、2.2、8.2、11.1.1参照]

9.1.3 間質性肺炎又は肺線維症の患者（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患者を除く）

間質性肺炎又は肺線維症が増悪することがある。[1.2、2.3、8.3、11.1.2参照]

9.1.4 他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者（他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量に達している患者を除く）

心筋障害があらわれるおそれがある。[2.5、8.4、10.2参照]

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

頻回に腎機能検査を行うこと。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

頻回に肝機能検査を行うこと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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避妊を指導すること。[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。動物実験で、胎児への移行（妊娠ラット）及び催奇形性（ラット、ウサギ）が認められている。[2.7、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認められ、生殖発生毒性試験で出生児の精巣の発育阻害が認められている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。小児における投与量は確立されていない。

9.8 高齢者

用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。骨髄機能抑制等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔及び用量に留意すること。高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、消失が遅れ高い血中濃度が持続するおそれがある。[11.1.1参照]

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
潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤（アントラサイクリン系薬剤等）[9.1.4参照]	これらの薬剤による前治療歴がある場合、あるいは併用療法を行う場合は、心筋障害が増強されるおそれがあるので、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。	心筋障害が増強される可能性がある。
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射	心筋障害が増強するおそれがあるので、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。	
抗悪性腫瘍剤 放射線照射[11.1.1参照]	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 骨髄機能抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（93.9%）、好中球減少（発熱性好中球減少症を含む）（95.0%）、貧血（80%以上）、血小板減少（47.0%）等があらわれることがある。また、高度な骨髄機能抑制に起因する重篤な感染症（敗血症、肺炎等）の発現による死亡例が報告されているので、投与中に感染徴候に十分留意すること。なお、白血球数、好中球数及び血小板数の最低値までの期間（中央値）は、それぞれ各クールの投与開始後13日、14日及び13日であった。[1.3、7.、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、9.8、10.2、17.1.5参照]

11.1.2 間質性肺炎（2.2%）

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。[1.2、8.3、9.1.3参照]

11.1.3 胃・十二指腸潰瘍（頻度不明）

吐血、下血、穿孔を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
心臓	心電図異常（T波平低化、QT延長、心房細動、心室性期外収縮、上室性期外収縮、ST低下等）	不整脈、動悸、左室駆出率低下、血圧低下	心拡大、心膜滲出液
肝臓	ALT上昇（22.7%）、AST上昇（17.1%）、LDH上昇（11.6%）、ALP上昇、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	尿蛋白陽性、クレアチニン上昇	
消化器	食欲不振（65.7%）、悪心・嘔吐（58.6%）、口内炎（12.7%）、下痢（16.0%）	便秘、口角炎、歯周炎、軟便、下血	腹痛、腹部不快感
呼吸器		肺炎、気胸	咽頭痛
精神神経系		頭痛、手足のしびれ、末梢・知覚神経障害	頭重、めまい・ふらつき、不眠
過敏症		皮疹、発疹	そう痒
その他	脱毛（70.4%）、発熱（29.8%）、白血球分画異常（39.0%）、血沈亢進（28.6%）、血清総蛋白低下（26.5%）、血清アルブミン低下（24.9%）、A/G比異常（12.9%）、電解質異常（Na、K、Cl、Ca）、尿潜血	全身倦怠、飛蚊症、尿糖陽性、鼻出血、体力喪失、静脈炎、注射部反応、色素沈着	耳鳴、出血傾向、浮腫、胸内苦悶感、感染、血管痛、尿沈渣白血球陽性、血清アミラーゼ上昇、CRP上昇、吃逆、味覚異常、血小板増加、体重減少、背部痛、白血球増加、関節痛、ほてり

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は溶解時のpHにより力価の低下及び濁りを生じることがある。特にpHが3を超えると、力価の低下や経時的に濁りを認めることがあるので、他の薬剤との混注を避けること。

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること。濁りが認められた場合は使用しないこと。

（参考）

溶解後の安定性が確認されている時間

5℃	24時間
25℃	3時間
30℃	1.5時間

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 静脈内投与により、ときに血管痛、静脈炎等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すること。

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、炎症を起こすことがあるので、点滴を避け、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与後、未変化体及び活性代謝物の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

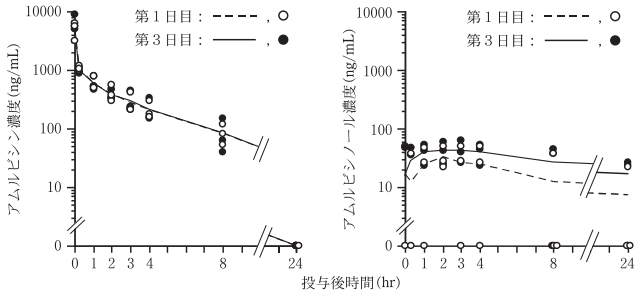
ラットに6ヵ月間静脈内投与した実験で、0.5mg/kg投与群の皮膚、皮下及び外耳道に悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

16. 薬物動態

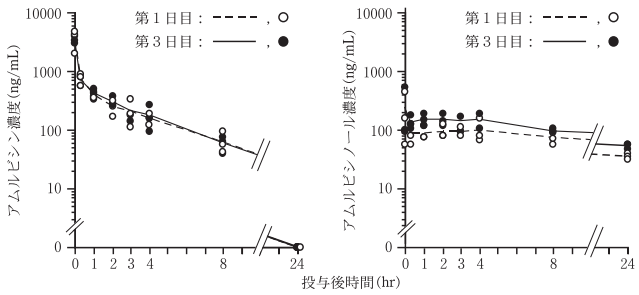
16.1 血中濃度

非小細胞肺癌の患者に、本剤45mg/m^2/日を3日間連日静脈内投与したときの未変化体(アムルビシン)と活性代謝物(アムルビシノール)の血中濃度は以下のとおりであり、アムルビシンは血漿、血球のいずれにおいても速やかに消失したが、アムルビシノールは血漿、血球中とも持続的な推移を示した。また、アムルビシノールの濃度は、血漿に比べて血球中で高かった[1]。

血漿中濃度推移



血球中濃度推移



アムルビシン、アムルビシノールの薬物動態学的パラメータ(n=3)

測定日	アムルビシン(塩酸塩換算)			アムルビシノール			
	$t_{1/2(\alpha)}$ (hr)	$t_{1/2(\beta)}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)		$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng・hr/mL)	
	血漿			血漿	血球	血漿	血球
1日目	0.059～0.075	1.76～2.30	3296～4520	6.75、17.6※	10.8～16.7	22～850	1273～2117
3日目	0.048～0.064	1.70～2.48	3017～5132	7.93～24.5	13.0～18.1	132～992	1895～2584

※n=2

16.3 分布

16.3.1 ラットに^{14}C標識体を10mg/kg単回静脈内投与し臓器中放射能濃度を測定した。放射能は投与直後から全身に分布し、投与後1～4時間において、骨髄、消化管壁、皮膚、副腎、脾臓、肺、ハーダー氏腺、顎下腺、腎臓及び肝臓に高く分布した。中枢神経系への移行は血漿と同レベルかそれ以下であった。心臓への分布は副腎、骨髄等と比較して低濃度であった[2]。

16.3.2 蛋白結合率

ヒト血漿及び4%ヒト血清アルブミン溶液中に本薬(2μg/mL、20μg/mL)を添加し、平衡透析法により測定した蛋白結合率は次表のとおりであった[2](*in vitro*)。

	蛋白結合率(%)※	
添加濃度(μg/mL)	2	20
ヒト血漿	96.6±0.3	97.3±0.4
4%ヒト血清アルブミン	93.7±0.3	95.3±0.1

※3回の平均値±S.E.

16.4 代謝

ラットに^{14}C標識体を10mg/kg単回静脈内投与した場合の血漿及び血球中の主要成分は、未変化体と活性代謝物アムルビシノールであった。その他に、比較的低濃度のアグリコン体及び脱アミノ体が検出されたが、24時間後には定量限界未満(<0.005μg/mL)となった[2]。

ヒト肝ミクロソーム及びサイトゾルを用いた*in vitro*試験において、本剤の消失はNADPH-P450還元酵素、NAD(P)H-キノン還元酵素及びケトン還元酵素それぞれの阻害剤によって阻害された。

本剤の動物における主要消失経路は胆汁排泄[2]及び代謝[3]であり、またヒトにおいても尿中排泄率が低いことから、本剤の消失には肝臓の寄与が大きいと考えられる。

16.5 排泄

16.5.1 各種悪性腫瘍患者に、本剤20mg/m^2/日(2例)又は25mg/m^2/日(2例)を5日間連日静脈内投与[注]したときの5日目の24時間までの尿中排泄率は、未変化体が0.22～1.71%、アムルビシノールが2.1～17.8%であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはアムルビシン塩酸塩として45mg(力価)/m^2(体表面積)を約20mLの日局生理食塩液あるいは5%ブドウ糖注射液に溶解し、1日1回3日間連日静脈内に投与し、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、患者の状態により適宜減量する。」である。

16.5.2 ラットに、本剤の^{14}C標識体を10mg/kg単回静脈内投与した場合の投与72時間後までの胆汁中への放射能排泄率は、投与量の58.3%であった。また、同時に採取した尿及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ投与量の17.5%及び12.8%であった[2]。

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相臨床試験-1(抗腫瘍効果)

本剤45mg/m^2/日を3日間連日、3週間毎に単独投与した抗腫瘍効果は次のとおりであった。主な副作用は血液毒性で、白血球減少が91.8%、好中球減少が96.7%、ヘモグロビン減少が78.7%、血小板減少が44.3%であった[4]。

疾患名	CR率(%)(CR/評価例)	奏効率(%)(CR+PR/評価例)
非小細胞肺癌	1.6(1/61)	27.9(17/61)

CR：complete response(著効)
PR：partial response(有効)

17.1.2 国内後期第Ⅱ相臨床試験-2(抗腫瘍効果)

本剤45mg/m^2/日を3日間連日、3週間毎に単独投与した抗腫瘍効果は次のとおりであった。副作用発現頻度は96.6%(57/59例)であった。主な副作用は血液毒性で、白血球減少が89.8%、好中球減少が89.8%、ヘモグロビン減少が86.4%、血小板減少が54.2%であった[5]。

疾患名	CR率(%)(CR/評価例)	奏効率(%)(CR+PR/評価例)
非小細胞肺癌	0(0/60)	18.3(11/60)

17.1.3 国内第Ⅰ-第Ⅱ相臨床試験(最大耐量(MTD)及び用量規制毒性(DLT))

本剤の3日間連日、3週間毎の単独投与による非小細胞肺癌に対する国内第Ⅰ-第Ⅱ相臨床試験は、40mg/m^2/日[注]を第1用量レベルとし、次の用量レベルへの増量は5mg/m^2/日ずつで実施され、最大耐量は50mg/m^2/日[注]、用量規制毒性(DLT)は白血球減少、好中球減少、血小板減少及び消化管障害(悪心・嘔吐、下血及び吐血)であった[6](40mg/m^2/日：4例、45mg/m^2/日：4例、50mg/m^2/日：5例)。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはアムルビシン塩酸塩として45mg(力価)/m^2(体表面積)を約20mLの日局生理食塩液あるいは5%ブドウ糖注射液に溶解し、1日1回3日間連日静脈内に投与し、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、患者の状態により適宜減量する。」である。

〈小細胞肺癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験(抗腫瘍効果)

本剤45mg/m²/日を3日間連日、3週間毎に単独投与した抗腫瘍効果は次のとおりであった。主な副作用は血液毒性で、白血球減少が100%、好中球減少が100%、ヘモグロビン減少が78.8%、血小板減少が39.4%であった[7)]。

疾患名	CR率(%) (CR/評価例)	奏効率(%) (CR+PR/評価例)
小細胞肺癌	9.1(3/33)	75.8(25/33)

〈効能共通〉

17.1.5 国内後期第Ⅱ相臨床試験-1、2、国内第Ⅱ相臨床試験(骨髄機能抑制の発現及び回復時期)

本剤を単独投与した非小細胞肺癌に対する国内後期第Ⅱ相臨床試験-1、2及び小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験[4)、5)、7)]において、白血球数、好中球数、血小板数の最低値、最低値到達までの期間及び回復までの期間は次のとおりであった。[1.3、7.、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

(評価症例数:153例)

	最低値(/μL) [中央値(範囲)]	最低値到達までの期間(日) [中央値(範囲)]	回復までの期間(日) [中央値(範囲)]
白血球数	1900(150～5800)	13(7～19)	5(1～22)※1)
好中球数	545(0～3257)	14(4～21)	5(1～28)※2)
血小板数	10.0万(0.9万～31.6万)	13(5～32)	5(1～57)※3)

症例毎に各項目の最も低い値を示したクールについて集計
※1)白血球数が3000/μL以上に回復するまでの日数
※2)好中球数が1500/μL以上に回復するまでの日数
※3)血小板数が10万/μL以上に回復するまでの日数

(参考)

本剤の単独投与による非小細胞肺癌に対する国内後期第Ⅱ相臨床試験-1、2及び小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験[4)、5)、7)]では、初回投与量45mg/m²/日より開始した。各クールの投与開始前及び減量は以下の規定に従った。

〈投与開始前の規定〉

・初回投与時:
投与前の臨床検査で白血球数4000/μL以上12000/μL以下、血小板数10万/μL以上、ヘモグロビン値10g/dL以上の骨髄機能が保持されている。

・次クール以降の投与時:
白血球数3000/μL以上、血小板数10万/μL以上に回復したことが確認されている。

〈減量規定〉

・投与後、白血球数が1000/μL未満で、それが4日以上持続した場合、又は血小板数の最低値が5万/μL未満の場合には、次クールの投与量を前クールよりも5mg/m²/日減量する。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アムルビシン塩酸塩及び活性代謝物アムルビシノールは、DNAインターカレーション活性、トポイソメラーゼⅡ阻害作用、トポイソメラーゼⅡによるcleavable complexの安定化を介したDNA切断作用、ラジカル産生作用を示した[8)、9)](*in vitro*)。

18.2 抗腫瘍効果

アムルビシン塩酸塩は、マウス実験腫瘍株であるEhrlich固形癌、S-180肉腫、P-388、Lewis肺癌及びColon38について抗腫瘍効果を示した[10)](*in vivo*)。また、ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍株MX-1(乳癌由来)、LX-1及びLu-24(以上2細胞株は小細胞肺癌由来)、Lu-99、LC-6及びL-27(以上3細胞株は非小細胞肺癌由来)、SC-6、SC-9、St-4及び4-1ST(以上4細胞株は胃癌由来)に対して抗腫瘍効果を示した[10)、11)](*in vivo*)。

アムルビシン塩酸塩及び活性代謝物アムルビシノールはヒト腫瘍細胞株Calu-1やA549などの肺癌株及びMG-63などの骨肉腫株などに対して細胞増殖抑制活性を示した[12)](*in vitro*)。

ドキソルビシン塩酸塩耐性P388細胞株は、アムルビシン塩酸塩及び活性代謝物アムルビシノールに交差耐性を示した[13)](*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アムルビシン塩酸塩(Amrubicin Hydrochloride)

化学名:(+)-(7*S*,9*S*)-9-acetyl-9-amino-7-[(2-deoxy-β-D-*erythro*-pentopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-5,12-naphthacenedione hydrochloride

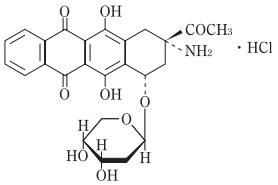
分子式:$C_{25}H_{25}NO_9$・HCl

分子量:519.93

性状:帯黄赤色の粉末又は塊である。

水、0.05mol/Lリン酸塩緩衝液(pH3.0)及び0.005mol/Lリン酸塩緩衝液(pH2.5)にやや溶けやすく、*N*,*N*-ジメチルホルムアミド及びメタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

化学構造式:



22. 包装

〈カルセド注射用20mg〉

1バイアル

〈カルセド注射用50mg〉

1バイアル

23. 主要文献

1)社内資料: 3日間連日静脈内投与での薬物動態(2002年4月11日承認、申請資料概要へ)
2)仲井俊司ほか: 薬物動態. 1998; 13: 61-77
3)仲井俊司ほか: 薬物動態. 1998; 13: 100-112
4)Sawa T., et al.: Invest. New Drugs. 2006; 24: 151-158
5)Takeda K., et al.: Invest. New Drugs. 2007; 25: 377-383
6)Sugiura T., et al.: Invest. New Drugs. 2005; 23: 331-337
7)Yana T., et al.: Invest. New Drugs. 2007; 25: 253-258
8)Hanada M., et al.: Jpn. J. Cancer Res. 1998; 89: 1229-1238
9)社内資料: アムルビシン塩酸塩の過酸化脂質生成作用(2002年4月11日承認、申請資料概要ホ-1)
10)Morisada S., et al.: Jpn. J. Cancer Res. 1989; 80: 69-76
11)Hanada M., et al.: Cancer Sci. 2007; 98: 447-454
12)Yamaoka T., et al.: Jpn. J. Cancer Res. 1998; 89: 1067-1073
13)Yamaoka T., et al.: Jpn. J. Cancer Res. 1999; 90: 685-690

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

26.2 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

2023年5月改訂（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤
注射用ノギテカン塩酸塩

ハイカムチン®注射用1.1mg

HYCAMTIN® for injection 1.1mg

日本標準商品分類番号
87424

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

承認番号	21900AMX00902
販売開始	2003年3月

1. 警告

1.1 本剤は骨髄抑制性が強いため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。[2.1-2.3、9.1.1、9.5、11.1.1 参照]

・重篤な骨髄抑制のある患者
・重篤な感染症を合併している患者
・妊婦又は妊娠している可能性のある患者
・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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［重度の血液毒性所見が発現し、重症感染症を併発するおそれがある。］［1.1、9.1.1、11.1.1 参照］
2.2 重篤な感染症を合併している患者［感染症が増悪することがある。］［1.1 参照］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［1.1、9.5 参照］
2.4 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	ハイカムチン注射用1.1mg	
有効成分	1バイアル中 ノギテカン塩酸塩 （ノギテカンとして	1.2mg 1.1mg）
添加剤	D-マンニトール 酒石酸 pH調節剤	13.2mg 5.5mg 適量

3.2 製剤の性状

販売名	ハイカムチン注射用1.1mg
性状	ごくうすい黄色～うすい黄緑色の凍結乾燥製剤
pH	2.5～3.5

4. 効能又は効果

○小細胞肺癌
○がん化学療法後に増悪した卵巣癌
○小児悪性固形腫瘍
○進行又は再発の子宮頸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉
5.1 本剤を投与する場合には、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。
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
5.2 本剤を投与する場合には、「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、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5、17.1.6 参照］

6. 用法及び用量

(1) 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。
これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜増減する。
(2) がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。
これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。
(3) 小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1日1回、0.75mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。
これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。
(4) 進行又は再発の子宮頸癌については、シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、0.75mg/m²（体表面積）を3日間連日点滴静注し、少なくとも18日間休薬する。
これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。
(5) 本剤投与時、100mLの生理食塩液に混和し、30分かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 腎障害（クレアチニンクリアランス20～39mL/分）のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので、初回投与量は通常用量の半量とする。なお、クレアチニンクリアランスが20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。［9.2、16.6.1 参照］
〈小細胞肺癌〉
7.2 本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがある。投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜増減すること。［8.1、11.1.1、17.1.2 参照］

〈増減量の目安〉

増減量の段階	投与量
1段階増量	1.2mg/m²/日
初回投与量	1.0mg/m²/日
1段階減量	0.8mg/m²/日

なお、1.2mg/m²/日を超える用量で検討された本邦での小細胞肺癌の成績はない。
〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉
7.3 本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがある。投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。［8.1、11.1.1 参照］

〈減量の目安〉

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg/m²/日
1段階減量	1.25mg/m²/日
2段階減量	1.0mg/m²/日

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.4 本剤と併用するシスプラチンの投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがある。投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。[8.1、11.1.1、17.1.5、17.1.6 参照]

〈減量の目安〉

減量の段階	投与量
初回投与量	0.75mg/m²/日
1段階減量	0.60mg/m²/日
2段階減量	0.45mg/m²/日

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制による重篤な副作用（感染症、出血傾向）が起こるおそれがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、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。なお、各コースの投与開始にあたっては、骨髄機能が保持又は回復したことを確認のうえ投与すること。また、骨髄抑制が強くあらわれ、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。[7.2-7.4、9.1.1、11.1.1、17.1.2 参照]

8.2 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

8.3 易疲労感が発現した場合には、自動車の運転又は機械の操作に注意させること。

8.4 卵巣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：ノギテカン塩酸塩（卵巣癌）」等）を熟読すること。

8.5 小児悪性固形腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ノギテカン塩酸塩（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（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

重度の血液毒性所見が発現し、感染症等を併発するおそれがある。[1.1、2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎、放射線肺炎、肺線維症の既往歴又は合併症のある患者

間質性肺炎等が増悪することがある。[11.1.3 参照]

9.1.3 全身衰弱が著しい患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

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。[7.1、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。[15.2.2 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。

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）で催奇形性、胚・胎児死亡が報告されている。[1.1、2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）を用いた試験において、乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

〈小児悪性固形腫瘍〉

9.7.1 幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

〈小児悪性固形腫瘍以外〉

9.7.3 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

異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔及び用量に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなどして慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、一般的に高齢者では腎機能が低下していることが多く、排泄が遅れることにより血液毒性等が増強するおそれがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 シスプラチン等 放射線照射 [15.1 参照]	骨髄抑制等が増強するおそれがある。 併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら減量するなど適切な措置を行うこと。	殺細胞作用が増強される。シスプラチンを前投与することにより本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。
腎陰イオン輸送系阻害剤 プロベネシド等 [16.5 参照]	臨床での検討成績はなく、排泄への影響の程度については不明である。	本剤の腎クリアランス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 骨髄抑制

白血球数減少（100.0%）、好中球数減少（98.7%）、赤血球数減少（96.8%）、ヘモグロビン減少（92.9%）、血小板数減少（87.8%）、発熱性好中球減少症（3.2%）、汎血球減少症（頻度不明）等の重度の血液毒性所見があらわれることがある。異常が認められた場合には、抗菌剤・G-CSF製剤・血液製剤投与等適切な処置を行うこと。[1.1、2.1、7.2-7.4、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 消化管出血（下血も含む：1.3%）

血小板減少を伴った消化管出血による死亡例が報告されている。

11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）[9.1.2 参照]

11.1.4 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）

11.1.5 高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐（62.8%）、食欲不振（64.1%）	口内炎、下痢、便秘、腹痛	胃炎	イレウス、呼気臭、口内乾燥、鼓腸、歯肉出血、舌変色、舌障害、直腸しぶり
肝臓	ALT上昇	AST上昇、Al-P上昇	総ビリルビン上昇	肝機能障害
腎臓		BUN上昇、尿糖、尿蛋白、尿沈渣	尿ウロビリノーゲン、血尿	排尿異常、腎機能障害、アルブミン尿、出血性膀胱炎、膿尿
皮膚	脱毛		爪の障害	多汗症
過敏症			発疹、そう痒症、蕁麻疹	
全身症状	発熱、易疲労感	体重減少、状態悪化、頭痛、倦怠感、疼痛（筋肉痛、関節痛、背部痛、腰痛、四肢痛等）	注射部位反応、浮腫、悪寒	無力症、インフルエンザ様疾患、口渇

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系		味覚異常	めまい、末梢性ニューロパチー、耳鳴、感覚鈍麻、不安	傾眠、回転性めまい、痙攣、錯感覚、不全麻痺、失神、異常な夢、うつ病、神経過敏
循環器			頻脈	不整脈、低血圧、心房細動、心不全、チアノーゼ、循環虚脱、表在性静脈炎、心電図異常
その他	ナトリウム減少、総蛋白減少、アルブミン減少	LDH上昇、カリウム増加、クロール減少、カルシウム減少、カリウム減少、クレアチニン上昇	ナトリウム増加、静脈炎、感染症、胸痛、口腔咽頭痛、咳嗽、呼吸困難、脱水	LDH下降、クロール増加、鼻出血、咽頭炎、喘息、結膜炎、視力障害、アルブミン・グロブリン比異常、尿検査異常、アシドーシス、骨痛、筋痙縮、外陰部障害、性器分泌物、グロブリン増加、血中マグネシウム減少、血中リン減少

注）重大な副作用及びその他の副作用の頻度は、各種固形癌に対する前期第Ⅱ相試験（019試験）における小細胞肺癌症例、小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）、卵巣癌に対する第Ⅰ相試験（101試験）及び第Ⅱ相試験（231試験）、及び進行又は再発の子宮頸癌に対する国内第Ⅰ相試験（202試験）に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は細胞毒性を有するため、調製時には防護具（眼鏡、手袋、マスク等）を着用すること。薬液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多量の流水で洗い流すこと。

14.2 薬剤投与時の注意

静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に炎症反応をおこすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

シスプラチンを本剤の投与1日目に併用した場合、5日目に併用した場合より骨髄抑制等の副作用が増強するとの報告がある[1]。[10.2 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性試験は実施していないが、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験の遺伝毒性試験において、いずれも陽性の結果が報告されており、がん原性を有する可能性がある。

15.2.2 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた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、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2 参照]

16. 薬物動態

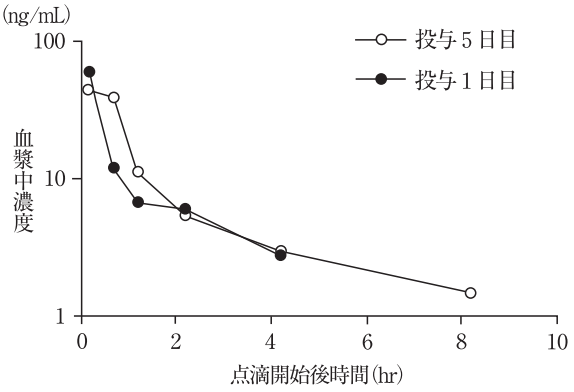
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者に、本剤5.0～22.5mg/m^2[注]を単回点滴静脈内投与した時の血漿中濃度は、点滴終了時にCmaxとなり、以降二相性に減少し、最終消失相の$T_{1/2}$は3～5時間であった。Cmax及び$AUC_{0\text{-}t}$は用量増加に伴って上昇した[2]。

16.1.2 反復投与

各種悪性腫瘍患者に、本剤1.0～1.5mg/m^2/日を5日間連日点滴静脈内投与した時の5日目のCmax、$AUC_{0\text{-}t}$、$T_{1/2}$及びCLpには反復投与による明らかな変化は認められなかった[2]。



本剤1.0mg/m^2/日を5日間連日静脈投与したときの血漿中ノギテカン濃度

5日間連日静脈内投与した時の薬物動態学的パラメータ

投与日	投与量 (mg/m^2/日)	患者数	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CLp (L/hr)
1日目	1.0	2	58.27	56.79	2.34	23.46
	1.2	5	36.98 ±20.46	46.91 ±16.98	2.69 ±1.07	42.74 ±21.54
	1.5	4	86.12 ±67.62	84.23 ±29.53	2.51 ±0.99	29.34 ±14.17
5日目	1.0	2	47.13	70.43	3.28	21.84
	1.2	5	34.35 ±17.84	54.65 ±24.01	4.25 ±2.87	35.68 ±12.45
	1.5	3	39.51 ±21.20	84.82 ±75.00	3.63 ±2.26	40.32 ±26.64

（Mean±S.D.）

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は31.4～39.7%と低く、また血球分配率は35.9～59.9%であった[3]。

ラットに^{14}C標識体を反復静脈内投与した時の放射能は、中枢神経系を除く各組織に速やかに移行し、特に肝臓、腎臓、膵臓及び副腎での濃度が高値を示した。最終投与終了168時間後においても、甲状腺/上皮小体で比較的高い濃度が確認されたが、いずれの組織においても蓄積は示唆されなかった[4]。

16.4 代謝

本剤1.5mg/m^{2}単回投与時の代謝物として、N-脱メチル体の生成が確認されたが、ノギテカンに対するAUC比は2.5%と小さかった（海外データ）[5]。本剤のヒト肝各P450分子種（CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6等）、ヒト肝ジヒドロピリミジン脱水素酵素及びキサンチン酸化酵素のいずれに対しても阻害作用はみられなかった（*in vitro*）[6]。

動物（ラット・イヌ）に^{14}C標識体を静脈内投与した時の代謝物を検討した結果、血漿及び尿・糞中には主にノギテカンが確認された[7]。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者に、5.0～22.5mg/m^2[注]を単回点滴静脈内投与した時の尿中排泄率は、投与24時間後までに投与量の40～60%であった。また、1.0～1.5mg/m^2/日を5日間連日点滴静脈内投与した時には、1日目及び5日目とも投与24時間後までに投与量の60%程度であったことから、主排泄経路は尿中排泄と考えられた[2]。

また、動物（マウス）にノギテカン塩酸塩又はその開環体とプロベネシドを併用投与した際の総ノギテカンの腎クリアランスが単独投与に比べて減少（それぞれ約44及び71%）したことから、総ノギテカンの腎排泄には陰イオン輸送系による尿細管分泌機構が関与していることが推察された[8]。[10.2 参照]

注）本剤の承認最大用量は1.5mg/m^2/日である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下患者

海外の腎機能低下患者での検討において、軽度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス（CLcr）値43～59mL/分）

の総ノギテカン及びノギテカンの血漿クリアランス（CLp）は、腎機能正常患者と比較して32.5及び39.3%低下し、血中半減期（$T_{1/2}$）は23.1及び54.0%延長し、ノギテカンの尿中排泄率は43.7%低下した。中等度の腎機能低下患者（CLcr値が21.8～38mL/分）では同様にCLpが65.0及び72.6%低下し、$T_{1/2}$が101.2及び117.1%延長した。また、軽度の腎機能低下者では1.5mg/m^2、中等度の腎機能低下者では0.75mg/m^{2}を投与した時には耐容可能であった[9]。

以上のことから、海外ではCLcrが40mL/分以上の腎機能低下患者では減量の必要はないが、CLcr20～39mL/分の腎機能低下患者では通常用量（1.5mg/m^2/日）の半量（0.75mg/m^2/日）投与を推奨している。[7.1、9.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小細胞肺癌〉

17.1.1 国内前期第Ⅱ相試験（019試験）

本剤を初回用量1.0mg/m^2/日又は1.2mg/m^2/日の5日間連日投与と投与終了後16日間の休薬をもって1コースとして、抗腫瘍効果と安全性を検討した。小細胞肺癌における適格例21例に対する奏効率は28.6%（6/21例）であった。

主な副作用は、白血球減少100%（21/21例）、好中球減少100%（20/20例）、赤血球減少90.5%（19/21例）、ヘモグロビン減少90.5%（19/21例）等の臨床検査値異常と、食欲不振66.7%（14/21例）、悪心・嘔吐52.4%（11/21例）、発熱23.8%（5/21例）等の自他覚症状であった[10]。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）

小細胞肺癌の既治療症例を対象とし、本剤を初回用量1.0mg/m^2/日を5日間連日投与と投与終了後16日間の休薬をもって1コースとして、抗腫瘍効果と安全性を検討した。適格例103例における奏効率は23.3%（24/103例）であった。

主な副作用は、白血球減少100%（96/96例）、好中球減少99.0%（95/96例）、赤血球減少97.9%（93/95例）、ヘモグロビン減少90.6%（87/96例）等の臨床検査値異常と、食欲不振60.4%（58/96例）、悪心・嘔吐59.4%（57/96例）、発熱36.5%（35/96例）等の自他覚症状であった。

また、G-CSF投与、輸液等の処置が行われなかったコースにおける白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値の最低値、最低値までの到達日数、グレード1以上（ヘモグロビン値はグレード2以上）に減少したコース数、並びに投与開始からそれぞれ4,000/mm^{3}以上、2,000/mm^{3}以上、10万/mm^{3}以上、9.5g/dl以上に回復したコース数と日数を以下に示す[11]。[7.2、8.1 参照]

白血球数及び好中球減少数の変動及び最低値到達日数、回復日数（中央値）

白血球数					
G-CSF非使用評価コース数	最低値[注1)] (/mm^3)	到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数[注2)]
116	2600 (1500～4600)	11	105	96	21
好中球数					
G-CSF非使用評価コース数	最低値[注1)] (/mm^3)	到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数[注2)]
116	1057.2 (187.2～3459.2)	13	109	80	21

血小板数及びヘモグロビン値の変動及び最低値到達日数、回復回数（中央値）

血小板数					
非処置評価コース数	最低値[注1)] (×10^4/mm^3)	到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数[注3)]
269	9.3 (1.0～40.7)	14	144	144	19
ヘモグロビン値					
非処置評価コース数	最低値[注1)] (g/dL)	到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数[注3)]
260	9.0 (5.8～14.5)	14	157	89	21

注1）中央値（範囲）

注2）投与開始から白血球数は4,000/mm^{3}以上、好中球数は2,000/mm^{3}以上までの日数

注3）投与開始から血小板数は10万/mm^{3}以上、ヘモグロビン値は9.5g/dL以上までの日数、血小板数10万/mm^3、ヘモグロビン値9.5g/dL未満に減少したコース数を発現コースとした。

本邦の小細胞肺癌の後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）では、初回投与量1.0mg/m^2/日より開始した。各コースの投与開始前及び用量の変更は以下の規定に従った。

〈投与開始前の規定〉

・初回投与時：
投与前の臨床検査で白血球数4,000/mm^{3}以上12,000/mm^{3}以下、血小板数10万/mm^{3}以上、ヘモグロビン値9.5g/dL以上の骨髄機能が保持されている。

・次コース以降の投与時：
白血球数4,000/mm^{3}以上、血小板数10万/mm^{3}以上に回復したことが確認されている。

〈用量の変更に関する規定〉

・投与後、白血球数の最低値が1,000/mm^{3}未満、又は血小板数の最低値が3万/mm^{3}未満となった場合には、次コースの投与量を0.8mg/m^2/日に減量する。

・投与後、白血球数の最低値が2,000/mm^{3}以上及び血小板数の最低値が5万/mm^{3}以上の場合には、次コースの投与量を1.2mg/m^2/日に増量できる。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

17.1.3 国内第Ⅰ相試験（101試験）

再発卵巣癌患者（6例）を対象に、本剤1.5mg/m^{2}の5日間連日投与を3週間毎に繰り返した。有効性はPR（1/4例）、SD（3/4例）であった。

主な副作用は白血球数減少100%（6/6例）、好中球数減少100%（6/6例）、ヘモグロビン減少100%（6/6例）、赤血球数減少100%（6/6例）の臨床検査値異常と、悪心100%（6/6例）、食欲減退100%（6/6例）、脱毛症100%（6/6例）、下痢66.7%（4/6例）の自他覚症状であった。

17.1.4 国内第Ⅱ相試験（231試験）

再発卵巣癌患者（19例）を対象に、本剤1.5mg/m^{2}の5日間連日投与を3週間毎に繰り返した。有効性はSD（8/11例）、PD（3/11例）であった。

主な副作用は白血球数減少100%（18/18例）、好中球数減少94.4%（17/18例）、ヘモグロビン減少100%（18/18例）、赤血球数減少100%（18/18例）の臨床検査値異常と、悪心61.1%（11/18例）、疲労61.1%（11/18例）、食欲減退55.6%（10/18例）の自他覚症状であった。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.5 国内第Ⅰ相試験（202試験）

根治的治療（手術又は放射線療法）の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌（15例）を対象に本剤とシスプラチンとの併用投与[注4)]の実施医療機関判定によるRECIST ver1.1基準に基づく奏効率は27.3%（3/11例）[95%信頼区間：6.0,61.0]であった。

主な副作用は、白血球数減少100%（15/15例）、好中球数減少100%（15/15例）、ヘモグロビン減少100%（15/15例）、赤血球数減少93.3%（14/15例）の臨床検査値異常と、悪心86.7%（13/15例）、倦怠感86.7%（13/15例）、食欲減退80.0%（12/15例）、脱毛症60.0%（9/15例）の自他覚症状であった[11]。[5.2、7.4 参照]

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（GOG-179試験）

根治的治療（手術又は放射線療法）の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌を対象としたシスプラチン単独投与[注5)]及び本剤とシスプラチンとの併用投与[注4)]の成績は次表のとおりであった。

	症例数	全生存期間 中央値（カ月）[95%信頼区間]	ハザード比[95%信頼区間]	p値
シスプラチン単独投与	146	6.5 [5.8,8.8]	0.762 [0.593,0.979]	0.033[注6)]
本剤とシスプラチンとの併用投与	147	9.4 [7.9,11.9]		

本剤とシスプラチンとの併用投与群の安全解析対象データ140例における主な有害事象は、ヘモグロビン減少93.6%（131/140例）、白血球数減少91.4%（128/140例）の臨床検査値異常と全身症状68.6%（96/140例）、消化管系（その他）62.9%（88/140例）の自他覚症状であった[12]。［5.2、7.4 参照］

注4）本剤0.75mg/m²（体表面積）を第1、2、3日に、シスプラチン50mg/m²（体表面積）を第1日に投与することを21日毎に繰り返す。

注5）シスプラチン50mg/m²（体表面積）を第1日に投与することを21日毎に繰り返す。

注6）log-rank検定。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

DNAと複合体を形成したⅠ型トポイソメラーゼに選択的に結合し、その構造を安定化させ、DNA超ラセン構造の弛緩阻害とDNAの断片化を引き起こし細胞死を誘導する[13]。

18.2 抗腫瘍作用

ノギテカン塩酸塩は、マウス腫瘍株及びヒト腫瘍株において広い抗腫瘍スペクトラムを有し、小細胞肺癌に対し高感受性を示した。また、ヒト小細胞肺癌株（DMS273及びDMS114）移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示した。なお、抗腫瘍効果は濃度及び処理時間に依存した。

また、P388白血病細胞由来のドキソルビシン耐性株、ダウノルビシン耐性株、ミトキサントロン耐性株又はアムサイクリン耐性株移植モデルにおいて抗腫瘍効果が認められ、ヒト摘出腫瘍を用いた試験では、ドキソルビシン、フルオロウラシル、シクロホスファミド及びエトポシド無効例に対し細胞増殖抑制作用を示した（*in vitro*）[14]。

19．有効成分に関する理化学的知見

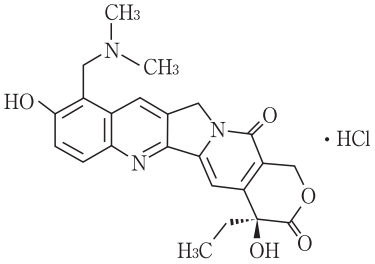
一般的名称：ノギテカン塩酸塩（Nogitecan Hydrochloride）（JAN）
topotecan（INN）

化学名：(+)-(4*S*)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1*H*-pyrano[3',4'：6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*,12*H*)-dione monohydrochloride

分子式：$C_{23}H_{23}N_3O_5$・HCl

分子量：457.91

化学構造式：



性　状：ノギテカン塩酸塩は、黄色～緑みの黄色の粉末又は粒である。
水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（95）に溶けにくく、アセトニトリル、アセトン及び酢酸エチルにほとんど溶けない。
吸湿性である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

1.1mg［1バイアル］

23．主要文献

1）Rowinsky EK，et al.：J Clin Oncol. 1996；14：3074-3084
2）Kobayashi K，et al.：Int J Clin Oncol. 2002；7：177-186
3）血漿タンパク結合率、血球分配率（2000年12月22日承認、申請資料概要へ.2-2-5、2-2-6）
4）組織内濃度（2000年12月22日承認、申請資料概要へ.2-2-1(3)）
5）単回投与後の生物学的利用率及び代謝物の検討（2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3-2-2）
6）肝薬物代謝酵素系に対する作用（2000年12月22日承認、申請資料概要へ.2-3-4（2）(3)）
7）血漿,胆汁及び尿糞中代謝物（2000年12月22日承認、申請資料概要へ.2-3-2（1））
8）Zamboni WC，et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；284：89-94
9）O' Reilly S，et al.：J Clin Oncol. 1996；14：3062-3073
10）前期第Ⅱ相臨床試験（019試験）（2000年12月22日承認、申請資料概要ト.2）
11）後期第Ⅱ相臨床試験（020試験、021試験）（2000年12月22日承認、申請資料概要ト.3）
12）海外第Ⅲ相試験（GOG-179試験）（2015年11月20日承認、審査報告書）
13）非臨床試験における特徴及び有用性（2000年12月22日承認、申請資料概要イ.2-1-1）
14）Burris HA Ⅲ，et al.：J Natl Cancer Inst. 1992；84：1816-1820

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

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

2023年8月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤

日本薬局方　イリノテカン塩酸塩注射液

劇薬、処方箋医薬品注）

トポテシン®点滴静注40mg
トポテシン®点滴静注100mg

TOPOTECIN® Intravenous Drip Infusion 40mg・100mg

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	点滴静注40mg	点滴静注100mg
承認番号	22100AMX01292	22100AMX01293
販売開始	1994年4月	

1．警告

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

1.2 本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。[2.1－2.9、10.1 参照]

・骨髄機能抑制のある患者
・感染症を合併している患者
・下痢（水様便）のある患者
・腸管麻痺、腸閉塞のある患者
・間質性肺炎又は肺線維症の患者
・多量の腹水、胸水のある患者
・黄疸のある患者
・アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

1.4 投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、11.1.1、11.1.2 参照]

1.5 骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。

1.5.1 投与予定日（投与前 24 時間以内）に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。

1.5.2 投与予定日の白血球数が 3,000/mm^3 未満又は血小板数が 10 万/mm^3 未満（膵癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm^3 未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.1、7.3 参照]

1.5.3 投与予定日の白血球数が 3,000/mm^3 以上かつ血小板数が 10 万/mm^3 以上（膵癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm^3 以上）であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.2 参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。］[1.2 参照]

2.2 感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］[1.2 参照]

2.3 下痢（水様便）のある患者［下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。］[1.2 参照]

2.4 腸管麻痺、腸閉塞のある患者［腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］[1.2 参照]

2.5 間質性肺炎又は肺線維症の患者［症状が増悪し、致命的となることがある。］[1.2 参照]

2.6 多量の腹水、胸水のある患者［重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］[1.2 参照]

2.7 黄疸のある患者［重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］[1.2 参照]

2.8 アタザナビル硫酸塩を投与中の患者[1.2、10.1 参照]

2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[1.2 参照]

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
トポテシン点滴静注40mg	1バイアル（2mL）中イリノテカン塩酸塩水和物（日局）40mg	1バイアル（2mL）中D-ソルビトール 90mg、乳酸、水酸化ナトリウム
トポテシン点滴静注100mg	1バイアル（5mL）中イリノテカン塩酸塩水和物（日局）100mg	1バイアル（5mL）中D-ソルビトール 225mg、乳酸、水酸化ナトリウム

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

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

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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。

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.2 患者の病期、全身状態、UGT1A1注）遺伝子多型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8、17.1.9 参照]

注）本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素の一分子種である。

6．用法及び用量

(1)

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

A法：

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

B法：

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

C法：

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

なお、A～C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D法：

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

E法：

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

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

(2)

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

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

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

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与予定日の白血球数又は血小板数が次の投与可能条件に満たない場合は、本剤の投与を中止又は延期すること。[1.5.2、7.2 参照]

投与可能条件

種類	程度
白血球数	3,000/mm^{3}以上
血小板数	100,000/mm^{3}以上

7.2 投与可能条件を満たしていても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者及びCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与可能条件を満たしていても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。[1.5.3、7.1、7.3 参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.3 オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法（FOLFIRINOX法）を行う場合には、2クール目以降、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。[1.5.2、7.2 参照]

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

種類	程度
好中球数	1,500/mm^{3}以上
血小板数	75,000/mm^{3}以上

減量基準

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

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

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

注2）CTCAE version 4.0。

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

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

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤はイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤の代替として使用しないこと。また、本剤をイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤と同様の用法及び用量で投与しないこと。

8.2 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]

8.3 骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、

投与は慎重に行うこと。[1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.6、11.1.7 参照]

8.4 本剤の投与により排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。したがって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。[11.1.2 参照]

8.5 重症感染症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎の発現又は増悪に十分注意すること。[8.7、11.1.1－11.1.4 参照]

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

8.7 間質性肺炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。[8.5、11.1.4 参照]

8.8 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがある。

〈小児悪性固形腫瘍〉

8.9 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：イリノテカン塩酸塩水和物（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

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 糖尿病の患者

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

9.1.2 全身衰弱が著しい患者

副作用が強く発現するおそれがある。

9.1.3 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

9.1.4 グルクロン酸抱合異常の患者

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

9.1.5 UGT1A1 遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者

本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase、UGT）の 2 つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者では、UGT1A1 のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38 の代謝が遅延することにより、重篤な副作用（特に好中球減少）発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること[1)-3)]。[16.4.1、17.3.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

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 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。

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（ラット・ウサギ）で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈小児悪性固形腫瘍〉

9.7.1 幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈小児悪性固形腫瘍以外〉

9.7.2 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

骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れる。

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
アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）[1.2、2.8 参照]	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物（SN-38）は、主に肝の UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。UGT 阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物 ベクロニウム臭化物 ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等） マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等） リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバプタン塩酸塩等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4 により一部無毒化される。CYP3A4 を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4 による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分増加し、SN-38 の全身曝露量が増加することが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の活性代謝物（SN-38）の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4 により一部無毒化される。CYP3A4 を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4 による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分減少し、SN-38 の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物（SN-38）は、主に肝の UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。UGT1A1 阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物（SN-38）の血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物（SN-38）の AUC が約 40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物（SN-38）は、主に肝の UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。UGT1A1 阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物（SN-38）の AUC がそれぞれ 28% 及び 44% 増加し、Cmax がそれぞれ 22%増加及び 9%減少したとの報告がある。

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（頻度不明）、白血球減少（84.2%）、好中球減少（80.8%）、血小板減少（20.4%）、貧血（61.4%）、発熱性好中球減少症（1.3%）等があらわれることがある。白血球減少（好中球減少）を認めた場合には、減少の程度に応じて G-CSF 等の白血球増多剤の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されている。

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

・播種性血管内凝固症候群（DIC）
重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群（頻度不明）があらわれることがある。[1.4、8.3、8.5 参照]

11.1.2 高度な下痢、腸炎

下痢（65.5%）、大腸炎（頻度不明）、小腸炎（頻度不明）、腸炎（部位不明：頻度不明）があらわれることがある。高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック（循環不全：頻度不明）を併発し、死亡した例も報告されている。

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

・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと（ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと）。
・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。
・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

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

なお、本剤による下痢に関しては、以下の 2 つの機序が考えられている。

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

遅発型：本剤投与後 24 時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物（SN-38）による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。[1.4、8.3－8.5 参照]

11.1.3 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔（頻度不明）、消化管出血（下血、血便を含む：頻度不明）、腸管麻痺（2.5%）、腸閉塞（0.5%）があらわれることがある。なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤（ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等）の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。[8.5 参照]

11.1.4 間質性肺炎（2.4%）

[8.5、8.7 参照]

11.1.5 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

過敏症状（呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.6 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.7 急性腎障害（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.8 血栓塞栓症

肺塞栓症（頻度不明）、静脈血栓症（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.9 脳梗塞（頻度不明）

11.1.10 心筋梗塞（頻度不明）、狭心症発作（頻度不明）

11.1.11 心室性期外収縮（0.8%）

11.2 その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振（80.9%）、悪心・嘔吐（77.2%）	腹痛	しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘、食道炎、吐血、腸管運動亢進
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇	

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

発現頻度の算出にあたってはホジキン病の患者を含む。本剤の効能又は効果は、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群（本剤80mg/m^{2}を第1、8日目、シスプラチン80mg/m^{2}を第1日目に投与し3週毎に繰り返す）での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m^{2}に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった[4)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

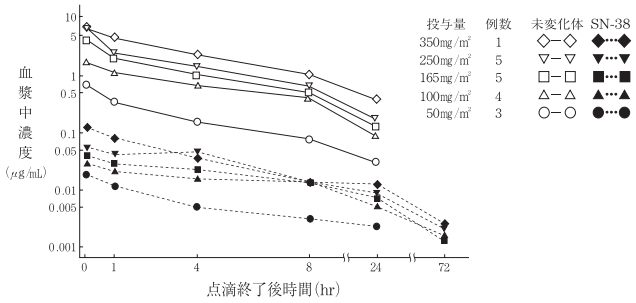
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物50～350mg/m^2[注1)]を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物（SN-38）の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、$t_{1/2}$が3.7～5.8時間であったが、SN-38の$t_{1/2}$は11.4～18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及びSN-38は投与後72時間程度でほぼ完全に血中から消失した[5)]。



イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移

各種悪性腫瘍患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物投与後の未変化体及びSN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/m^2）	症例数	Cmax（μg/mL）		$t_{1/2}$（hr）		AUC（μg・hr/mL）	
		未変化体	SN-38	未変化体	SN-38	未変化体	SN-38
50	3	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	4	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	5	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	5	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	1	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にイリノテカン塩酸塩水和物又はSN-38を添加して限外ろ過法で測定した血漿蛋白結合率は、未変化体では30～40%、SN-38では92～96%であった（*in vitro*）。

16.3.2 動物での組織分布

ラットに^{14}C-イリノテカン塩酸塩水和物を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた[6),7)]。

16.4 代謝

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

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

UGT1A1 には *UGT1A1*6*、*UGT1A1*28* 等の遺伝子多型が存在し、*UGT1A1*6*、もしくは *UGT1A1*28* においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順に SN-38G の生成能力が低下し、SN-38 の代謝が遅延する[1)-3)]。[9.1.5、17.3.1 参照]
日本人における *UGT1A1*6*、*UGT1A1*28* のアレル頻度は 13.0～17.7%、8.6～13.0%との報告がある[14)]。
各種癌患者（176 例）における UGT1A1 遺伝子多型と AUC 比[注 2)] との関連性は次表のとおりである[3)]。

遺伝子多型	AUC 比[注 2)]	
	例数	中央値（四分位範囲）
*UGT1A1*6* と *UGT1A1*28* をともにもたない	85	5.55 (4.13-7.26)
*UGT1A1*6* 又は *UGT1A1*28* をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62 (2.74-5.18)
*UGT1A1*6* 又は *UGT1A1*28* をホモ接合体としてもつ、もしくは *UGT1A1*6* と *UGT1A1*28* をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07 (1.45-3.62)

注 2）SN-38G の AUC を SN-38 の AUC で除した値

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

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物 165mg/m^2 又は 250mg/m^2[注 1)] を単回点滴静脈内投与したときの 24 時間までの尿中排泄率は、未変化体が 16.3～21.1%、SN-38 が 0.11～0.15%であった。
注 1）本剤の承認された最大投与量は、180mg/m^2 以下である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小細胞肺癌、非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

手術不能な原発性肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌）を対象とした本剤単独投与（1 日 1 回、100mg/m^2 を 1 週毎に点滴静注する）の有効性は、次表のとおりであった[17)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
小細胞肺癌	37.1（13/35）	31.7（13/41）
非小細胞肺癌	24.7（23/93）	21.1（23/109）

安全性評価症例（146 例）の主な副作用は、食欲不振 82.2%（120/146 例）、白血球減少 76.6%（111/145 例）、悪心・嘔吐 73.3%（107/146 例）、ヘモグロビン減少 66.2%（96/145 例）、下痢 62.3%（91/146 例）、脱毛 50.4%（71/141 例）であった。

〈子宮頸癌、卵巣癌〉

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

子宮頸癌、卵巣癌を対象とした本剤単独投与（1 日 1 回、100mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注し、2 週間休薬し、これを 1 クールとする（A 法）又は 1 日 1 回、150mg/m^2 を 2 週間間隔で 3 回点滴静注し、3 週間休薬し、これを 1 クールとする（B 法））の有効性は、次表のとおりであった[18)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
子宮頸癌	23.6（13/55）	19.7（13/66）
卵巣癌	23.6（13/55）	19.1（13/68）

安全性評価症例（126 例）の主な副作用は、白血球減少 92.9%（117/126 例）、悪心・嘔吐 88.1%（111/126 例）、食欲不振 86.1%（105/122 例）、ヘモグロビン減少 67.5%（85/126 例）、下痢 67.2%（84/125 例）、脱毛 55.4%（67/121 例）であった。

〈胃癌（手術不能又は再発）〉

17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行胃癌を対象とした本剤単独投与（1 日 1 回、100mg/m^2 を 1 週毎に点滴静注する（A 法）又は 1 日 1 回、150mg/m^2 を 2 週毎に点滴静注する（B 法））の有効性は、次表のとおりであった[19)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
胃癌	23.3（14/60）	18.4（14/76）

安全性評価症例（76 例）の主な副作用は、白血球減少 85.5%（65/76 例）、貧血 64.5%（49/76 例）、食欲不振 64.5%（49/76 例）、悪心・嘔吐 63.2%（48/76 例）、脱毛 63.2%（48/76 例）、下痢 61.8%（47/76 例）、血小板減少 18.4%（14/76 例）、腹痛 17.1%（13/76 例）であった。

〈結腸・直腸癌（手術不能又は再発）〉

17.1.4 国内後期第Ⅱ相試験

遠隔転移を有する結腸・直腸癌を対象とした本剤単独投与（1 日 1 回、100mg/m^2 を 1 週毎に点滴静注する（A 法）又は 1 日 1 回、150mg/m^2 を 2 週毎に点滴静注する（B 法））の有効性は、次表のとおりであった[20)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
結腸・直腸癌	32.1（17/53）	27.0（17/63）

安全性評価症例（63 例）の主な副作用は、食欲不振 84%（51/61 例）、白血球減少 76%（47/62 例）、悪心・嘔吐 73%（46/63 例）、下痢 63%（39/62 例）、脱毛 62%（39/63 例）、貧血 50%（31/62 例）、腹痛 16%（10/62 例）であった。

〈乳癌（手術不能又は再発）〉

17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行乳癌を対象とした本剤単独投与（1 日 1 回、100mg/m^2 を 1 週間間隔で 3 回点滴静注し、2 週間休薬し、これを 1 クールとする）の有効性は、次表のとおりであった[21)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
乳癌	23.1（15/65）	20.0（15/75）

安全性評価症例（75 例）の主な副作用は、白血球減少 92%（68/74 例）、悪心・嘔吐 89%（67/75 例）、食欲不振 87%（65/75 例）、好中球減少 80%（45/56 例）、下痢 64%（48/75 例）、ヘモグロビン減少（貧血）50%（37/74 例）、脱毛 47%（34/73 例）、ALT 上昇 20%（15/74 例）、AST 上昇 18%（13/74 例）、腹痛 17%（13/75 例）、好酸球増加 16%（9/56 例）、倦怠感 12%（9/75 例）、血小板減少 11%（8/74 例）、総蛋白減少 10%（7/74 例）であった。

〈有棘細胞癌〉

17.1.6 国内後期第Ⅱ相試験

有棘細胞癌を対象とした本剤単独投与（1 日 1 回、100mg/m^2 を 1 週間間隔で、3～4 回点滴静注し、2 週間休薬し、これを 1 クールとする）の有効性は、次表のとおりであった[22)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
有棘細胞癌	39.4（13/33）	31.7（13/41）

安全性評価症例（41 例）の主な副作用は、食欲不振 80.5%（33/41 例）、悪心・嘔吐 75.6%（31/41 例）、好中球減少 71.8%（28/39 例）、白血球減少 65.9%（27/41 例）、下痢 48.8%（20/41 例）、脱毛 35.0%（14/40 例）、ヘモグロビン減少（貧血）31.7%（13/41 例）、腹痛 26.8%（11/41 例）、総蛋白減少 26.8%（11/41 例）、アルブミン減少 22.5%（9/40 例）、ALT 上昇 17.1%（7/41 例）、AST

上昇 14.6%（6/41 例）、ナトリウム異常 10.0%（4/40 例）、クロール異常 10.0%（4/40 例）であった[23),24)]。

〈悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）〉

17.1.7 国内後期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）を対象とした本剤単独投与（1 日 1 回、40mg/m² を 3 日間連日点滴静注し、1 週毎に繰り返す）の有効性は、次表のとおりであった[25)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）	41.9（26/62）	37.7（26/69）

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験における FOLFIRINOX 法群（1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m²、ホリナート 400mg/m²、本剤 180mg/m² を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m² を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m² を 46 時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM 1,000mg/m² の週 1 回点滴投与を 7 週連続し、8 週目は休薬する。その後は、週 1 回点滴投与を 3 週連続し、4 週目は休薬として、これを 4 週毎に繰り返す）の中間解析時の有効性は次表のとおりであった[26),27)]（外国人データ）。対象患者は ECOG[注 1)] Performance status 0 及び 1 であった。登録において 2 つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm³ 以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の 1.5 倍以下）等が設定された。

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

FOLFIRINOX 法群において、安全性評価症例 167 例のうち、有害事象が収集できなかった 1 例を除く 166 例における有害事象発現頻度は 100%であった。主な有害事象は、貧血 90.4%（150/166 例）、疲労 87.3%（144/165 例）、γ-GTP 上昇 83.7%（139/166 例）、ALP 上昇 83.0%（137/165 例）、好中球減少 79.9%（131/164 例）、悪心 79.5%（132/166 例）、血小板減少 75.2%（124/165 例）、下痢 73.3%（121/165 例）、末梢性感覚ニューロパチー 70.5%（117/166 例）、ALT 上昇 64.8%（107/165 例）、AST 上昇 64.6%（106/164 例）、嘔吐 61.4%（102/166 例）、体重変動 54.2%（90/166 例）、食欲不振 48.8%（81/166 例）、便秘 45.2%（75/166 例）、脱毛 32.5%（54/166 例）であった。[5.2 参照]

注 1）Eastern Cooperative Oncology Group。

注 2）log-rank 検定。

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相試験における FOLFIRINOX 法（1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m²、レボホリナート 200mg/m²、本剤 180mg/m² を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m² を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m² を 46 時間かけて持続静注）の有効性は次表のとおりであった[28)]。対象患者は ECOG Performance status 0 及び 1 であった。2 つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者は除外された。また、1 クール目の投与可能条件として、好中球数（2,000/mm³ 以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限以下）等が設定された。

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

安全性評価症例 36 例における副作用発現頻度は 100%であった。主な副作用は、好中球減少 94.4%（34/36 例）、白血球減少 91.7%（33/36 例）、悪心 88.9%（32/36 例）、血小板減少 88.9%（32/36 例）、貧血 86.1%（31/36 例）、食欲不振 86.1%（31/36 例）、下痢 83.3%（30/36 例）、末梢性感覚ニューロパチー 75.0%（27/36 例）、脱毛 66.7%（24/36 例）、CRP 上昇 66.7%（24/36 例）、リンパ球数減少 66.7%（24/36 例）、アルブミン減少 63.9%（23/36 例）、体重減少 58.3%（21/36 例）、AST 上昇 55.6%（20/36 例）、ALT 上昇 55.6%（20/36 例）、口内炎 52.8%（19/36 例）、味覚異常 47.2%（17/36 例）、便秘 47.2%（17/36 例）、倦怠感 44.4%（16/36 例）、LDH 上昇 44.4%（16/36 例）であった。[5.2 参照]

17.3 その他

17.3.1 UGT1A1 遺伝子多型と副作用発現率

国内において本剤単独投与（55 例）の各種癌患者について、UGT1A1 遺伝子多型と副作用との関連性について検討した[3)]。本剤は、100mg/m² を 1 週間間隔又は 150mg/m² を 2 週間間隔で投与した。

グレード 3 以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。[9.1.5、16.4.1 参照]

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イリノテカン塩酸塩水和物は、1983 年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤である[29)]。本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に加水分解されるプロドラッグである[30)]。Ⅰ型 DNA トポイソメラーゼを阻害することによって、DNA 合成を阻害する[30)]。殺細胞効果は細胞周期の S 期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

18.2 抗腫瘍作用

移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウス S180 肉腫、Meth A 線維肉腫、Lewis 肺癌、L1210 及び P388 白血病、ラット Walker 256 癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍 MX-1（乳癌）、Co-4（大腸癌）、St-15（胃癌）、QG-56（肺癌）等に強い抗腫瘍効果を示す[31)-33)]。また、*in vitro* 試験においてヒト膵癌由来 BxPC-3、PANC-1、SPA 及び SUIT-2 細胞株の増殖を抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

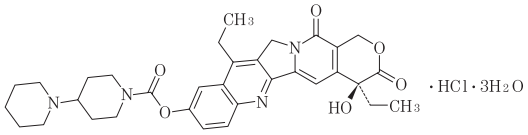
一般的名称：イリノテカン塩酸塩水和物（Irinotecan Hydrochloride Hydrate）（JAN）

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

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

分子量：677.18

化学構造式：



性　　状：本品は微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。
本品は光によって徐々に黄褐色となり、分解する。
融点：約 255℃（分解）。
本品は結晶多形が認められる。

20．取扱い上の注意

凍結しないように注意すること。

22．包装

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

23．主要文献

1）Ando, Y. et al.：Cancer Res. 2000；60：6921-6926
2）Innocenti, F. et al.：J Clin Oncol. 2004；22：1382-1388
3）Minami, H. et al.：Pharmacogenet Genomics. 2007；17：497-504
4）Zatloukal, P. et al.：Ann Oncol. 2010；21：1810-1816
5）田口鐵男　他：癌と化学療法. 1990；17：115-120
6）伯水英夫　他：薬物動態. 1991；6：73-95
7）伯水英夫　他：薬物動態. 1991；6：105-125
8）河野　彬　他：癌と化学療法. 1991；18：2175-2178
9）川戸康義　他：薬物動態. 1991；6：899-907
10）Dodds, H. M. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；286：578-583
11）Haaz, M. C. et al.：Cancer Res. 1998；58：468-472
12）Rivory, L. P. et al.：Cancer Chem Pharm. 1995；36：176-179
13）Haaz, M. C. et al.：Pharmacol Toxicol. 1997；80：91-96
14）Saito, Y. et al.：Curr Pharmacogenomics. 2007；5：49-78
15）Kaneda, N. et al.：Cancer Res. 1990；50：1721-1725
16）Atsumi, R. et al.：Xenobiotica. 1991；21：1159-1169
17）根来俊一　他：癌と化学療法. 1991；18：1013-1019
18）竹内正七　他：癌と化学療法. 1991；18：1681-1689
19）二ッ木浩一　他：癌と化学療法. 1994；21：1033-1038
20）Shimada, Y. et al.：J Clin Oncol. 1993；11：909-913
21）田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21：1017-1024
22）池田重雄　他：Skin Cancer. 1993；8：503-513
23）社内資料：臨床的副作用（1995 年 9 月 29 日承認、申請資料概要ト-Ⅱ-1）
24）社内資料：臨床検査値異常（1995 年 9 月 29 日承認、申請資料概要ト-Ⅱ-2）
25）太田和雄　他：癌と化学療法. 1994；21：1047-1055
26）Conroy, T. et al.：N Engl J Med. 2011；364：1817-1825
27）社内資料：膵癌 FOLFIRINOX 法に関する資料
28）Okusaka, T. et al.：Cancer Sci. 2014；105：1321-1326
29）Sawada, S. et al：Chem Pharm Bull. 1991；39：1446-1454
30）Kawato, Y. et al.：Cancer Res. 1991；51：4187-4191
31）新田和男　他：癌と化学療法. 1987；14：850-857
32）古田富雄　他：癌と化学療法. 1988；15：2757-2760
33）Kawato, Y. et al.：Cancer Chem Pharm. 1991；28：192-198

24．文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社　製品情報部
〒 540-8575　大阪市中央区石町二丁目 2 番 9 号
TEL 06-6941-0306　FAX 06-6943-8212

26．製造販売業者等

26.1　製造販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

®登録商標

＊＊2024年7月改訂（第5版）
＊2024年6月改訂

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

CHEPLA PHARM

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。

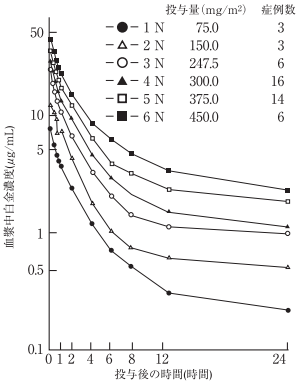
15.2.2 ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。

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）

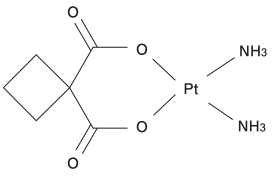
化　学　名：(*SP*-4-2)-Diammine[cyclobutan-1, 1-dicarboxylato(2-)-*O*, *O'*]platinum

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

チェプラファーム株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0021　東京都千代田区外神田4丁目14-1
TEL：0120-772-073
https://www.cheplapharm.jp/

＊＊26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

チェプラファーム株式会社
東京都千代田区外神田４丁目１４-１

®登録商標

MMED-PAR01-A

＊2024年7月改訂（第2版）
2023年5月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

日本標準商品分類番号
87424

承認番号	21800AMX10587000
販売開始	1987年5月

抗悪性腫瘍剤
エトポシド注射液
劇薬、処方箋医薬品[注)]

ベプシド®注100mg
VePesid® Injection

CHEPLA PHARM

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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文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。］［9.1.1 参照］
2.2 本剤に対する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

有効成分（1バイアル5 mL中）	日局エトポシド 100 mg
添加剤	無水クエン酸、ベンジルアルコール（150 mg）、ポリソルベート80（400 mg）、マクロゴール300（3,250 mg）、無水エタノール（適量）

3.2 製剤の性状

色・剤形	微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の注射液
pH	3.5～4.5（本剤5 mLを生理食塩液500 mLで希釈時）
	3.3～4.3（本剤5 mLを生理食塩液250 mLで希釈時）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1（本剤5 mLを生理食塩液500 mLで希釈時）
	約2（本剤5 mLを生理食塩液250 mLで希釈時）

4. 効能又は効果

○肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）
○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）
○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

6. 用法及び用量

〈肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）〉
(1) エトポシドとして、1日量60～100 mg/m^2（体表面積）を5日間連続点滴静注し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
(2) 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1日量100 mg/m^2（体表面積）を5日間連続点滴静注し、16日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

〈小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量100～150 mg/m^2（体表面積）を3～5日間連続点滴静注し、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。

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。［11.1.1 参照］
8.1.1 緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
8.1.2 頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、投与開始日より約2週間後[1),2)]にあらわれる。
8.1.3 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、少なくとも3週間の休薬を行うこと。ただし、胚細胞腫瘍に対する標準的な確立された他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、16日間の休薬を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
8.1.4 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。
8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
8.3 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ので、十分に注意すること[3)～8)]。
8.4 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、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、十分に注意すること[9),10)]。

〈急性白血病〉

8.5 末梢血液及び骨髄所見を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。

〈悪性リンパ腫〉

8.6 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。

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（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

骨髄抑制を増悪させることがある。[2.1、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。[11.1.1 参照]

9.1.3 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

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。

9.3 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。[15.2.1 参照]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、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、適切な避妊をするよう指導すること。[15.2.2、15.2.3 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。妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性、胎児毒性が認められている。[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

〈効能共通〉

9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、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副作用（消化器障害、骨髄抑制、肺障害等）の発現に十分注意すること。[11.1.1、11.1.3 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234 mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。

〈小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）〉

9.7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制の発現に十分注意し、慎重に投与すること。[11.1.1 参照]

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査を行う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）が低下しており、本剤の投与で骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現している。

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、放射線照射	骨髄抑制等を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、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

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（70.9%）、好中球減少（頻度不明）、血小板減少（33.7%）、出血（頻度不明）、貧血（46.7%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2、9.7.1、9.7.3 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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。

11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.7.1 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
肝臓	AST上昇、ALT上昇	ビリルビン上昇、Al-P上昇、LDH上昇	γ-GTP上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白		
消化器	悪心・嘔吐（54.7%）、食欲不振（48.5%）、口内炎	下痢、腹痛、便秘		
過敏症		発疹		
皮膚	脱毛(74.3%)	そう痒	紅斑、色素沈着	
精神神経系		頭痛		しびれ、一過性皮質盲
循環器		頻脈	心電図異常、血圧低下	不整脈
電解質				ナトリウム異常、クロール異常、カリウム異常、カルシウム異常
その他	倦怠感（27.8%）、発熱	血清総蛋白減少	浮腫	注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、顔面潮紅、味覚異常

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので予め100 mgあたり250 mL以上の生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与経路

皮下、筋肉内には投与しないこと。

14.2.2 投与時

(1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射法に十分注意すること。

(2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死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 投与速度

急速静脈内投与により一過性血圧低下、不整脈等が報告されている。これを防ぐため30～60分かけてゆっくり点滴静注すること。血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、輸液の投与又は他の支持療法等の適切な治療を行うこと。

14.3 その他

14.3.1 本剤を希釈せずに用いると、ポリウレタン製のカテーテルでは、亀裂を生じ漏出するとの報告があるので、1.0 mg/mL以上の高濃度でのポリウレタン製のカテーテルの使用を避けること[11]。

14.3.2 可塑剤としてDEHP［di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)］を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等を使用した場合、DEHPが溶出するので、DEHPを含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避けること[12]。

14.3.3 本剤を希釈せずに用いると、セルロース系のフィルターを溶解するとの報告があるので、1.0 mg/mL以上の高濃度でのセルロース系のフィルターの使用を避けること。

14.3.4 本剤を希釈せずに用いると、アクリル又はABS樹脂（アクリロニトリル・ブタジエン・スチレンの重合体）製のプラスチック器具に、ひび割れが発生し漏出するので、アクリル又はABS樹脂製のプラスチック器具の使用を避けること。

14.3.5 ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

小児悪性固形腫瘍において、網膜芽腫に対し3歳以下の低出生体重児、新生児、乳児、幼児にはエトポシドとして1日量を5 mg/kg、肝芽腫に対し体重10 kg未満の小児等にはエトポシドとして1日量を3.3 mg/kgとした報告がある[13),14)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（イヌ、ラット）で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約1ヵ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後2又は3ヵ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。［9.4.1 参照］

15.2.2 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。［9.4.3 参照］

15.2.3 マウスに本剤10 mg/kg以上を投与した結果、マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がある。［9.4.3 参照］

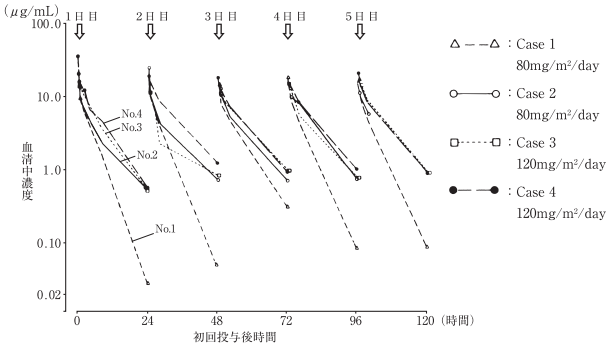
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

癌患者に本剤を5日間連続点滴静脈内投与して得られた血中濃度曲線は二相性を示した。初回投与後の半減期（$t_{1/2}$）はα相で0.13～0.39時間、β相で3.33～4.85時間であった。更に、5日目投与後の血中濃度の推移と比較した結果、蓄積傾向は認められなかった[1)]。

5日間連続点滴静脈内投与における血清中濃度の推移



16.5 排泄

癌患者への5日間連続点滴静脈内投与において、5日間の尿中未変化体排泄率は32～61%であった[1)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

本剤を単独静脈内投与した結果、完全例394例における適応疾患別奏効率は下表のとおりであった。

疾患名	解析対象症例数	著効(CR)	有効(PR)	不変(NC)	進行(PD)	著効率%(CR)	奏効率%(CR+PR)
肺小細胞癌[15)～18)]	118	0	40	60	18	0	33.9
悪性リンパ腫[19),20)]	71	8	21	42		11.3	40.8
急性白血病[19),20)]	56	4	10	42		7.1	25.0
睾丸腫瘍[21),22)]	50	1	6	25	18	2.0	14.0
膀胱癌[21),22)]	43	0	5	25	13	0	11.6
絨毛性疾患[23)]	56	29	16	7	4	51.8	80.4

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細胞周期のS期後半からG_2期にある細胞に対して殺細胞作用を示し、その機序は、DNAに対する直接作用ではなく、DNA構造変換を行う酵素トポイソメラーゼⅡの活性を阻害するなどが考えられる。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する[24)～27)]。

18.2 抗腫瘍作用

マウスL1210及びP388白血病、Lewis肺癌、Ehrlich癌に対して抗腫瘍作用が認められた。ヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫（Case2及びCase6）、ヒト肺癌（LX-1、Lu-134、N231、Lu-24、Lu-61）に対して増殖抑制効果を示した[28),29)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エトポシド（Etoposide）

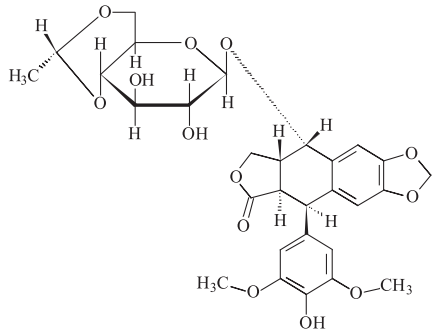
化　学　名：(5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-{[4,6-*O*-(1*R*)-Ethylidene-*β*-D-glucopyranosyl]oxy}-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5,8,8a,9-tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5a*H*)-one

分　子　式：$C_{29}H_{32}O_{13}$

分　子　量：588.56

性　　状：エトポシドは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式：



融　　点：約260℃（分解）

22. 包装

5 mL［10バイアル］

23. 主要文献

1)涌井昭　他：癌と化学療法. 1986；13(2)：319-329
2)木村禧代二　他：癌と化学療法. 1985；12(4)：851-856
3)Ratain, M.J. et al.：Blood. 1987；70(5)：1412-1417
4)Pui, C.H. et al.：N. Engl. J. Med. 1991；325(24)：1682-1687
5)Pedersen-Bjergaard, J. et al.：Lancet. 1991；338(8763)：359-363
6)Sugita, K. et al.：Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1993；15(1)：99-104
7)黒田浩明　他：小児外科. 1995；27(10)：1246-1251
8)平林一美　他：日小児血液会誌. 1995；9：223
9)Pein, F. et al.：J. Clin. Oncol. 1994；12(5)：931-936
10)Czauderna, P. et al.：Eur. J. Pediatr. Surg. 2000；10(5)：300-303
11)横山晴子　他：薬学雑誌. 1998；118(12)：581-588
12)幸保文治：医学と薬学. 1998；40(5)：857-868
13)Friedman, D.L. et al.：J. Clin. Oncol. 2000；18(1)：12-17
14)Katzenstein, H.M. et al.：J. Clin. Oncol. 2002；20(16)：3438-3444
15)木村禧代二　他：癌と化学療法. 1985；12(10)：2011-2017
16)古瀬清行　他：癌と化学療法. 1985；12(12)：2352-2357
17)門政男　他：癌と化学療法. 1986；13(1)：116-121
18)今野淳　他：癌と化学療法. 1986；13(4)：931-937
19)木村禧代二　他：癌と化学療法. 1986；13(3)：496-501
20)森山美昭　他：臨床血液. 1985；26(11)：1774-1784
21)阿曾佳郎　他：癌の臨床. 1985；31(8)：944-952
22)鈴木騏一　他：癌と化学療法. 1986；13(9)：2772-2779
23)竹内正七　他：日本癌治療学会誌. 1986；21(6)：1266-1276
24)Izumi, Y. et al.：Acta Haematol. Jpn. 1985；48(6)：1371-1380
25)Wozniak, A.J. et al.：Cancer Research. 1983；43(1)：120-124
26)Krishan, A. et al.：J. Cell. Biology. 1975；66(3)：521-530
27)Chen, G.L. et al.：J. Biol. Chem. 1984；259(21)：13560-13566
28)岡本一也　他：癌と化学療法. 1985；12(12)：2331-2337
29)岡本一也　他：薬理と臨床. 1995；5(12)：2175-2185

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

チェプラファーム株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0021　東京都千代田区外神田4丁目14-1
TEL：0120-772-073
https://www.cheplapharm.jp/

*26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

チェプラファーム株式会社
東京都千代田区外神田４丁目１４-１

＊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

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

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

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/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。

B法：シスプラチンとして50～70mg/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。

C法：シスプラチンとして25～35mg/m²（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/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。

E法：シスプラチンとして70～90mg/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。

F法：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。

G法：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。

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/m²（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/m²（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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、吃逆	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

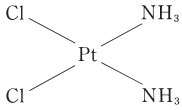
一般的名称：シスプラチン（Cisplatin）

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