ダトロウェイ点滴静注用 100 mg
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
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

1. 背景 2
2. 起源（発見の経緯） 2
3. 開発の経緯 2
3.1 経緯 2
3.2 試験成績の概略 3
3.2.1 品質に関する試験 3
3.2.2 非臨床試験 3
3.2.3 臨床試験 3
4. 申請する効能・効果、及び用法・用量 3
5. 特徴及び有用性 4

表一覧

表 1.5.2-1 1.5 項の内容の記載箇所 2

図一覧

図 1.5.3-1 開発の経緯 3

1. 背景

ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（datopotamab deruxtecan、以下 Dato-DXd）は、trophoblast cell surface antigen 2（TROP2）を標的とする抗体にトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するエキサテカンの誘導体を、マレイミドテトラペプチドリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体であり、第一三共株式会社が創製した。Dato-DXd は TROP2 を発現する腫瘍細胞内に内在化した後に選択的にリソソーム酵素によって切断され、遊離したペイロードが標的腫瘍細胞に対してトポイソメラーゼ I 阻害による DNA 損傷及び細胞死を誘導する[1]。

今般、化学療法歴のある手術不能又は転移性ホルモン受容体（hormone receptor: HR）陽性ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陰性乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（TROPION-Breast01 試験、以下 TB01 試験）の成績及び進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（TROPION-PanTumor01 試験）の補足的成績により、Dato-DXd は良好なベネフィット・リスクプロファイルを有しており、新規治療選択肢としての臨床的有用性が高いと判断し、「化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」を効能又は効果として、製造販売承認申請を行うこととした。

2. 起源（発見の経緯）

起源又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発 899 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）項の記述をもとに、表 1.5.2-1 に示す箇所に記載した。

表 1.5.2-1　1.5 項の内容の記載箇所

1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所	
起源又は発見の経緯	2.5.1	製剤開発の根拠
病態及び疫学	2.5.1.1.1	疾患の特徴
治療	2.5.1.1.2	現行の治療及び本剤開発の意義
開発の経緯	2.5.1.3.1	臨床開発計画の概要
申請効能・効果に対する有用性	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論

3. 開発の経緯

3.1 経緯

本申請に関する品質、非臨床試験、及び臨床試験の開発の経緯を図 1.5.3-1 に示す。

図 1.5.3-1　開発の経緯

	試験項目	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
原薬	規格及び試験方法	[redacted]								
	安定性試験									
製剤	規格及び試験方法									
	安定性試験									
薬理	効力を裏付ける試験									
	安全性薬理試験									
薬物動態	吸収、分布、代謝、排泄									
	薬力学的薬物相互作用試験									
毒性	反復投与毒性試験									
	遺伝毒性試験									
	その他の毒性試験									
臨床	第 I 相試験 TROPION-PanTumor01			2	[redacted]					
	第 III 相試験 TROPION-Breast01						10		7[c]	
対面助言等		[redacted]								

数値は月を示す

[redacted]

c: データカットオフ月

3.2　試験成績の概略

3.2.1　品質に関する試験

品質に関する概括資料（2.3 項）に示す。

3.2.2　非臨床試験

非臨床試験の概括評価（2.4 項）に示す。

3.2.3　臨床試験

臨床に関する概括評価（2.5 項）に示す。

4.　申請する効能・効果、及び用法・用量

効能又は効果:

化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

用法及び用量:

通常、成人にはダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。

5. 特徴及び有用性

TB01 試験の結果、Dato-DXd 6.0 mg/kg の 3 週に 1 回投与は、1〜2 レジメンの全身化学療法歴のある、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者に対して、医師選択化学療法群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）の延長効果を示した。また、統計学的な有意差はつかなかったものの、全生存期間についても医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で延長傾向が認められた。Dato-DXd の投与は、医師選択化学療法と比較して、その後の治療の必要性を遅らせ、生活の質を悪化させることなく、臨床的に意義のある PFS の改善をもたらした。また、Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際のリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定することで、臨床的に許容可能と考える。

転移性乳癌は、現行の治療では治癒が困難で重篤かつ致死的な疾患である。内分泌療法及びサイクリン依存キナーゼ 4/6 阻害剤に抵抗性となった、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者に対する標準治療の有効性は十分とは言えず、高い臨床的有用性を示し、忍容性が良好な新しい治療法が求められている。本申請の主たる試験である TB01 試験の結果から、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌患者に対する Dato-DXd 6.0 mg/kg の 3 週に 1 回の投与は、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有すると考える。

HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌が致死的な疾患であることを考えると、Dato-DXd を医療現場に届けることは患者にとって有益であり、治療体系上、重要な位置づけとなり得る。

参考文献

1. Okajima D, Yasuda S, Maejima T, et al. Datopotamab deruxtecan, a novel TROP2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells. Mol Cancer Ther. 2021;20(12):2329-40.

外国における使用状況の概要

2024 年 8 月末時点で、本薬が化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果で承認された国はない。現在、米国、欧州を含む[redacted]の国及び地域で、化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果で承認申請しており、審査中である（米国 20[redacted]年[redacted]月申請、欧州 20[redacted]年[redacted]月申請）。

添付資料

1. 企業中核データシート

Company Core Data Sheet
for Datopotamab Deruxtecan
Version [redacted]

Effective Date: [redacted]

[redacted]

2ページ目から最終ページまでは非公表のため削除

同種同効品として、「ハラヴェン®静注 1 mg」、「ロゼウス静注液 10mg、40mg」、「ゼローダ®錠 300」、「ジェムザール®注射用 200 mg、1 g」、「エンハーツ®点滴静注用 100 mg」、「パクリタキセル注 30 mg/5 mL、100 mg/16.7 mL「NK」」、「アバスチン®点滴静注用 100 mg/4 mL、400 mg/16 mL」の一般的名称、販売名、会社名、効能又は効果、及び添付文書改訂年月を表 1.7-1 に、添付文書とともに示す。

最新の添付文書を参照すること。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	ダトポタマブ デルクステカン（遺伝子組換え）	エリブリン メシル酸塩	ビノレルビン 酒石酸塩	カペシタビン	ゲムシタビン 塩酸塩	トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）	パクリタキセル	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
販売名	ダトロウェイ® 点滴静注用 100 mg	ハラヴェン® 静注 1 mg	ロゼウス静注液 10mg、40mg	ゼローダ®錠 300	ジェムザール® 注射用 200 mg、1 g	エンハーツ® 点滴静注用 100 mg	パクリタキセル注 30 mg/5 mL、100 mg/16.7 mL「NK」	アバスチン® 点滴静注用 100 mg/4 mL、400 mg/16 mL
会社名	第一三共 株式会社	エーザイ 株式会社	日本化薬株式会社	チェプラファーム株式会社	日本イーライリリー株式会社	第一三共 株式会社	日本化薬 株式会社	中外製薬 株式会社
効能又は効果	化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫	○非小細胞肺癌 ○手術不能又は再発乳癌	○手術不能又は再発乳癌 ○結腸・直腸癌 ○胃癌	○非小細胞肺癌 ○膵癌 ○胆道癌 ○尿路上皮癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した卵巣癌 ○再発又は難治性の悪性リンパ腫	○化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 ○化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌	○卵巣癌 ○非小細胞肺癌 ○乳癌 ○胃癌 ○子宮体癌 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○再発又は遠隔転移を有する食道癌 ○血管肉腫 ○進行又は再発の子宮頸癌 ○再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○悪性神経膠腫 ○卵巣癌 ○進行又は再発の子宮頸癌 ○切除不能な肝細胞癌
添付文書改訂年月	—	2022 年 1 月	2024 年 9 月	2024 年 2 月	2021 年 8 月	2024 年 4 月	2024 年 10 月	2024 年 3 月

2022年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

承認番号	22300AMX00520000
販売開始	2011年7月

抗悪性腫瘍剤
エリブリンメシル酸塩製剤

毒薬、処方箋医薬品[注)]

ハラヴェン®静注1mg
Halaven® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分な対応が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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」及び「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照し、適応患者の選択を慎重に行うこと。[2.1、8.1、9.1.1、9.2、9.3、9.8、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 高度な骨髄抑制のある患者
［骨髄抑制を悪化させる可能性がある。］[1.2参照]
2.2 本剤の成分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	ハラヴェン静注1mg
有効成分	エリブリンメシル酸塩　1.0mg (1バイアル（2.0mL）中の分量)
添加剤	無水エタノール　0.10mL (1バイアル（2.0mL）中の分量)
	塩酸　適量 (1バイアル（2.0mL）中の分量)
	水酸化ナトリウム　適量 (1バイアル（2.0mL）中の分量)

3.2 製剤の性状

販売名	ハラヴェン静注1mg
性状	無色澄明の液
pH	6.0～9.0
浸透圧比	約3（0.5mg／mL、希釈しない場合） (生理食塩液に対する比)
	約1（0.0203mg／mL[注)]） (生理食塩液に対する比)

注）平均的な体表面積から換算した投与量（2.03mg）を生理食塩液で100mLに希釈した時の濃度
（エリブリンメシル酸塩2.03mg相当量／100mL生理食塩液）

4. 効能又は効果

手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍

5. 効能又は効果に関連する注意

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.1 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

〈悪性軟部腫瘍〉

5.3 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3、17.1.4参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回1.4mg／m^2（体表面積）を2～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、減量又は休薬すること。

〈各サイクル1週目〉

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000／mm^3以上 ・血小板数：75,000／mm^3以上 ・非血液毒性：Grade2[注1)]以下
減量基準	前サイクルにおいて以下の副作用等が発現した場合、減量した上で投与する[注2)]。 ・7日間を超えて継続する好中球数減少（500／mm^3未満） ・発熱又は感染を伴う好中球数減少（1,000／mm^3未満） ・血小板数減少（25,000／mm^3未満） ・輸血を要する血小板数減少（50,000／mm^3未満） ・Grade3[注1)]以上の非血液毒性 ・副作用等により、2週目に休薬した場合

〈各サイクル2週目〉

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000／mm^3以上 ・血小板数：75,000／mm^3以上 ・非血液毒性：Grade2[注1)]以下
投与再開基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たした場合、減量して投与する[注2)]。
休薬基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たさない場合は、休薬する。

注1）Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に基づく。
注2）減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量前の投与量 → 減量後の投与量
1.4mg／m^2 → 1.1mg／m^2
1.1mg／m^2 → 0.7mg／m^2
0.7mg／m^2 → 投与中止を考慮

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]
8.2 QT間隔延長があらわれたとの報告があるので、投与開始前は心電図検査及び電解質検査を行うこと。本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
8.4 間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査を行うなどして、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

本剤のAUCが増加する傾向がある。[1.2、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者
肝機能障害を有する患者に投与する場合は、減量を考慮すること。本剤のAUCが増加し、好中球減少の発現頻度が高くなる傾向がある。[1.2、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者
生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められている。

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）で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。[2.3参照]

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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察し、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く、骨髄抑制や消化器症状等の副作用があらわれやすい。[1.2参照]

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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	併用により、骨髄抑制が増強するおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬期間の延長を行うこと。	ともに骨髄抑制作用を有し、骨髄抑制が増強するおそれがある。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制
白血球減少（99.2%）、好中球減少（98.5%）、リンパ球減少（63.6%）、貧血（23.5%）、ヘモグロビン減少（21.2%）、発熱性好中球減少（12.1%）、血小板減少（9.1%）、赤血球減少（3.8%）、汎血球減少（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量や休薬等を行い、必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。Grade3以上の白血球及び好中球減少の最低値は、ともに投与開始14日後（中央値）にあらわれ、最低値発現日からともに7日後（中央値）に回復した。[1.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症（頻度不明）
敗血症、肺炎等があらわれることがある。

11.1.3 末梢神経障害（末梢性ニューロパチー）（28.0%）
観察を十分に行い、しびれ等の症状が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 肝機能障害（8.3%）[8.3参照]

11.1.5 間質性肺炎（1.5%）[8.4参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

	30%以上	5～30%未満	5%未満	頻度不明
血液			血小板増加	
消化器	悪心(40.2%)、口内炎(34.1%)	嘔吐、便秘、下痢、腹痛	口唇炎、口内乾燥、口の感覚鈍麻、流涎過多、歯痛、歯肉痛、歯周炎、舌炎、舌苔、嚥下障害、腹部不快感、消化不良、胃腸粘膜障害、胃炎、裂肛、肛門周囲痛	膵炎、粘膜の炎症
全身症状	疲労(34.1%)、発熱(31.1%)	倦怠感、浮腫	無力症、疼痛、インフルエンザ様疾患	
精神神経系		味覚異常、頭痛、めまい	同名性半盲、傾眠、不眠症、不安、感覚鈍麻、感覚障害	
代謝	食欲減退(34.8%)	血中アルブミン、カリウム、リンの低下、総コレステロールの上昇、耐糖能障害	血中ナトリウム、クロール、カルシウム、総蛋白、血糖の低下、血中リン、トリグリセリドの上昇	
筋骨格系		筋肉痛、関節痛	頸部痛、背部痛、鼠径部痛、四肢痛、筋固縮、筋痙縮、関節炎、変形性関節症	骨痛
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛	呼吸困難、鼻出血、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道炎、胸膜炎、放射線性肺臓炎、発声障害、肺塞栓症、喀血、胸水	
皮膚	脱毛症(46.2%)	発疹	湿疹、蕁麻疹、そう痒症、光線過敏性反応、皮膚乾燥、皮膚筋炎	
肝臓		AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇	総ビリルビンの上昇、脂肪肝	
循環器			動悸、血圧上昇、頻脈、心電図QT延長、心室性期外収縮	
泌尿器		蛋白尿、尿潜血	尿意切迫、BUN、血中クレアチニンの上昇、尿路感染、排尿障害、腎不全	
感覚器			結膜炎、眼の異常感、複視、眼脂、眼痛、眼乾燥、流涙増加、耳漏、耳鳴、白内障	
その他		CK、CRPの上昇、体重減少	注射部位反応(そう痒感等)、注射部位漏出、胸痛、口渇、過敏症、膣分泌物、血管炎、出血、ほてり、体重増加、不規則月経	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を他の医薬品と混注しないこと。

14.1.2 本剤を5%ブドウ糖注射液で希釈した場合、反応生成物が検出されるため、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。また、0.01mg／mL未満の濃度に希釈しないこと。

14.1.3 調製時には手袋、ゴーグル及び保護衣の着用が望ましい。本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤をシリンジに入れ、室温で保存した場合は6時間以内、冷蔵で保存した場合は24時間以内に投与すること。

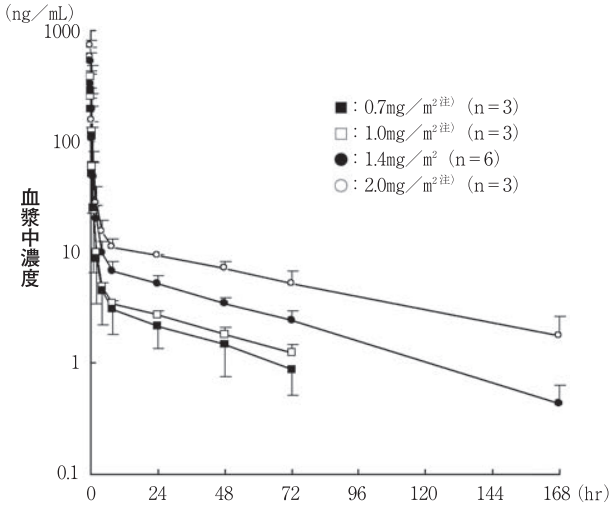
15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
前治療歴を有する患者において、本剤の投与後に骨髄異形成症候群（MDS）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 単回投与
日本人固形がん患者15例に本剤0.7[注]、1.0[注]、1.4又は2.0[注]mg／m^2を2～10分間かけて静脈内投与したとき、本剤は3相性の消失推移を示した[1]。



本剤静脈内投与時の血漿中エリブリン濃度（第1日目）

薬物動態パラメータ（1.4mg／m²投与時）

	C_{max} (ng／mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・hr／mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L／hr／m²)	V_{ss} (L／m²)
第1日目	519.4±107.2	672.7±113.7	39.4±8.3	1.89±0.33	76.3±19.2
第8日目	544.4±52.5	698.5±128.8	38.6±5.2	1.82±0.34	67.8±12.4

（第1日目n＝6、第8日目n＝5、平均値±標準偏差）

注）本剤の承認された用量は、成人1日1回1.4mg／m²（体表面積）である。

16.3 分布

*In vitro*試験におけるエリブリン（100～1,000ng／mL）のヒト血漿蛋白結合率は48.92～65.07%であった[2)]。

ラットに^{14}C標識エリブリン酢酸塩0.75mg／kgを単回静脈内投与したとき、投与後7日目までに多くの組織に放射能が分布していた。特に、肺、膀胱、腎皮質、腎髄質、肝臓、脾臓、甲状腺、胃、唾液腺で高い放射能が認められ、中枢神経系では低かった。

イヌに^{14}C標識エリブリン酢酸塩0.08mg／kgを単回静脈内投与したとき、血液中放射能／血漿中放射能の比は0.94～1.25であった[3)]。

16.4 代謝

固形がん患者6例に^{14}C標識体を単回静脈内投与したとき、血漿中の放射能の大部分が未変化体であった。また、投与後168時間までに尿糞中に排泄された放射能の78.6%が未変化体であった[4)]（外国人データ）。

*In vitro*試験の結果から、CYP3A4が主にエリブリンの代謝に寄与すると考えられた[5)]。

16.5 排泄

固形がん患者6例に^{14}C標識体を単回投与したとき、投与後168時間までに、投与した放射能の8.9%が尿中に、77.6%が糞中に排泄された。尿糞中の放射能のうち、78.6%が未変化体として排泄された[4)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

固形がん患者19例の腎機能をクレアチニンクリアランスによって、正常（≥80mL／min）、中等度腎機能障害（30-50mL／min）及び重度腎機能障害（15-29mL／min）に分類し、それぞれ本剤を1.4mg／m²、1.4mg／m²及び0.7mg／m²投与した際の薬物動態パラメータにおいて、腎機能の低下に伴い半減期は変化しないものの、クリアランスの低下、AUC（投与量補正時）の増加及びC_{max}（投与量補正時）の増加が認められた[8)]（外国人データ）。[9.2参照]

腎機能正常患者及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	正常 (N＝6)	中等度 (N＝7)	重度 (N＝6)
用量（mg／m²）	1.4	1.4	0.7
C_{max}（ng／mL／mg）注）	109±50.4	140±51.6	236±176
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng・hr／mL／mg）注）	408±224	595±299[a)]	575±232
$t_{1/2}$（hr）	43.4±15.3	43.9±10.9[a)]	38.7±12.5
CL（L／hr）	3.13±1.65	2.07±1.03[a)]	2.01±0.875
V_{ss}（L）	144±73.7	86.5±32.7[a)]	66.6±26.8

注）エリブリン1mgあたりに補正した数値を示す。

a）n＝6

16.6.2 肝機能障害患者

固形がん患者18例の肝機能をChild-Pugh分類によって、正常、軽度肝機能障害（Child-Pugh A）及び中等度肝機能障害（Child-Pugh B）に分類し、それぞれ本剤を1.4mg／m²、1.1mg／m²及び0.7mg／m²投与した際の薬物動態パラメータにおいて、肝機能の低下に伴いクリアランスの低下、半減期の延長、AUC（投与量補正時）の増加及びC_{max}（投与量補正時）の増加が認められた[7)]（外国人データ）。[9.3参照]

肝機能正常患者及び肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	正常 (N＝6)	Child-Pugh A (N＝7)	Child-Pugh B (N＝5)
用量（mg／m²）	1.4	1.1	0.7
C_{max}（ng／mL／mg）注）	72.0±20.2	83.9±28.5	100±46.2
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng・hr／mL／mg）注）	229±58.3	420±175.4	646±412.6
$t_{1/2}$（hr）	36.1±8.65	41.1±12.73	65.9±18.50
CL（L／hr）	4.57±0.959	2.75±1.094	2.06±1.028
V_{ss}（L）	166±50.1	113±29.1	149±81.5

注）エリブリン1mgあたりに補正した数値を示す。

16.6.3 高齢者

母集団薬物動態解析より、エリブリンのクリアランスは、65歳以上の患者と65歳未満の患者において有意な差は認められなかった[6)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

*In vitro*試験においてエリブリンはCYP3A4に対して可逆的な競合阻害作用（Ki：3～17μmol／L）を示したが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1に対してはほとんど阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝細胞においてCYP1A、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3Aの酵素活性及び蛋白発現量に影響を及ぼさなかった[5)]。

外国人固形がん患者10例に本剤とケトコナゾールを併用投与した際に、エリブリンの薬物動態パラメータはケトコナゾールの影響を受けなかった[9)]。

外国人固形がん患者11例にリファンピシンを反復投与した後に本剤と併用投与した際に、エリブリンの薬物動態パラメータはリファンピシンの影響を受けなかった[10)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 進行又は再発乳癌を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験

アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤を含む前治療を有する進行又は再発乳癌患者に対し、奏効率は21.3%（17／80例）であった[11)]。

安全性解析対象症例81例中全例に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少（98.8%）、白血球減少（98.8%）、脱毛症（58.0%）、リンパ球減少（54.3%）、疲労（44.4%）、食欲減退（43.2%）、悪心（42.0%）、口内炎（39.5%）、味覚異常（33.3%）、ヘモグロビン減少（32.1%）、ASTの上昇（29.6%）、ALTの上昇（27.2%）、CKの上昇（25.9%）、発熱（24.7%）、末梢神経障害（24.7%）、γ-GTPの上昇（19.8%）、耐糖能障害（16.0%）、嘔吐（14.8%）、頭痛（14.8%）、発熱性好中球減少（14.8%）、下痢（13.6%）、Al-Pの上昇（13.6%）、LDHの上昇（12.3%）、筋肉痛（12.3%）、発疹（12.3%）、便秘（12.3%）、血小板減少（11.1%）、倦怠感（11.1%）であった。（試験終了時の集計）

17.1.2 進行又は再発乳癌を対象とした外国臨床第Ⅲ相試験

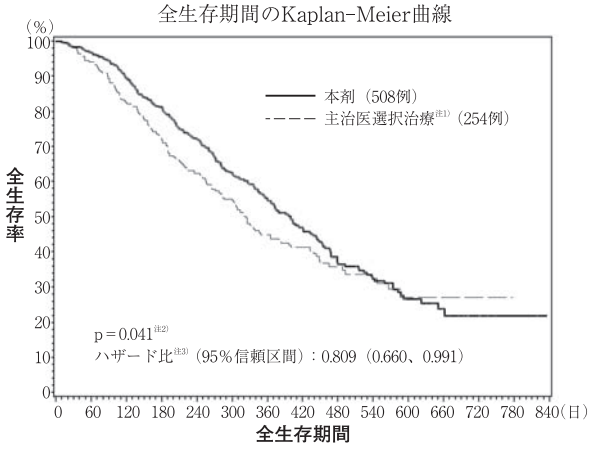
アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤を含む前治療2～5レジメンの進行又は再発乳癌患者（762例）において、主治医選択治療を比較対照とし、全生存期間を主要評価項目として本剤の主治医選択治療に対する優越性の検証を目的とした第Ⅲ相比較試験が実施された。

その結果、全生存期間において、本剤の主治医選択治療に対する優越性が確認された。

本剤投与群における全生存期間の中央値は399日であった[12)]。

安全性解析対象症例のうち本剤が投与された503例中475例（94.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少（52.7%）、脱毛症（44.3%）、末梢神経障害（31.6%）、悪心（29.8%）、疲労（25.6%）、白血球減少（24.1%）、無力症（22.3%）、貧血（16.7%）、食欲減退（16.5%）、便秘（15.1%）、発熱（13.5%）、嘔吐（12.9%）、下痢（12.9%）、体重減少（11.7%）、頭痛（10.3%）であった。（試験終了時の集計）

全生存期間のKaplan-Meier曲線



注1）主治医選択治療のうち、10例以上で使用された薬剤は以下の通り。

薬剤名：例数（%）	
ビノレルビン：61（24.0）	パクリタキセル：26（10.2）
ゲムシタビン：46（18.1）	ドキソルビシン：23（9.1）
カペシタビン：44（17.3）	ドセタキセル：10（3.9）

注2）HER2／neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層とした層別log-rank検定

注3）本剤／主治医選択治療
HER2／neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層としたCox回帰モデルに基づき算出した。

〈悪性軟部腫瘍〉

17.1.3 進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験

1レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の悪性軟部腫瘍患者（51例）に対し、有効性及び安全性を評価した。有効性は2つの腫瘍組織型群別（平滑筋肉腫又は脂肪肉腫群、その他組織型群）に評価を行った。本試験では、胎児性横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫／未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞腫、神経芽細胞腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れ対象から除外した。

主要評価項目である投与12週時のprogression-free rate（PF率：その時点の評価がCR、PR又はSDであった被験者の割合）は以下の通りであった[13]。

投与12週時のPF率

	脂肪肉腫／平滑筋肉腫（N=35）	その他組織型（N=16）
12週時評価		
CR	0	0
PR	0	0
SD	21	5
PF率（%）（90%信頼区間）	60（44.7,74.0）	31（13.2,54.8）

安全性解析対象症例51例中全例に副作用が認められた。主な副作用は、白血球減少（100.0%）、好中球減少（98.0%）、リンパ球減少（78.4%）、貧血（47.1%）、発熱（41.2%）、倦怠感（39.2%）、悪心（37.3%）、末梢神経障害（33.3%）、脱毛症（27.5%）、口内炎（25.5%）、味覚異常（23.5%）、ALTの上昇（23.5%）、ASTの上昇（23.5%）、食欲減退（21.6%）、疲労（17.6%）、便秘（15.7%）、発疹（15.7%）、血中アルブミンの低下（15.7%）、LDHの上昇（15.7%）、鼻咽頭炎（13.7%）、CKの上昇（13.7%）、蛋白尿（13.7%）、頭痛（11.8%）、上気道感染（11.8%）、血中リンの低下（11.8%）、肝機能障害（11.8%）であった。（効能追加承認時の集計）［5.4参照］

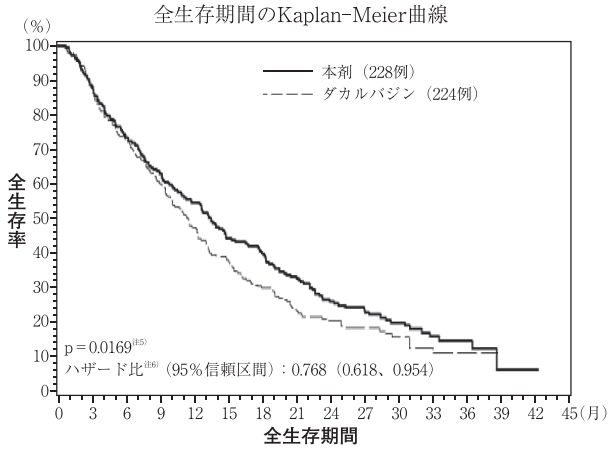
17.1.4 進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした外国臨床第Ⅲ相試験

2レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者（452例）において、ダカルバジン注4)を比較対照とし、全生存期間を主要評価項目として本剤のダカルバジンに対する優越性の検証を目的とした第Ⅲ相比較試験が実施された。その結果、全生存期間において、本剤のダカルバジンに対する優越性が確認された。

本剤投与群における全生存期間の中央値は13.5ヵ月であった[14]。安全性解析対象症例のうち本剤が投与された226 例中210例（92.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少（50.0%）、疲労（36.7%）、脱毛症（34.5%）、悪心（33.2%）、末梢神経障害（26.1%）、貧血（24.3%）、白血球減少（22.6%）、便秘（16.8%）、無力症（15.9%）、発熱（14.6%）、食欲減退（14.2%）、下痢（13.3%）、口内炎（12.8%）、嘔吐（11.9%）、頭痛（10.2%）であった。（効能追加承認時の集計）［5.4参照］

注4）ダカルバジンは悪性軟部腫瘍に対して国内未承認

全生存期間のKaplan-Meier曲線



注5）組織型、地域、前化学療法のレジメン数を層とした層別log-rank検定

注6）本剤／ダカルバジン
組織型、地域、前化学療法のレジメン数を層としたCox回帰モデルに基づき算出した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エリブリンメシル酸塩は、チューブリンの重合を阻害して微小管の伸長を抑制することで正常な紡錘体形成を妨げる。その結果、G_2／M期で細胞分裂を停止させてアポトーシスによる細胞死を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示す[15)～18)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro*試験

(1) エリブリンメシル酸塩は、ヒト乳癌由来細胞株（MDA-MB-231、MDA-MB-435、MDA-MB-468及びHCC1806）に対して、細胞増殖抑制作用を示した[15)、19)]。

(2) β-チューブリン変異を有するパクリタキセル耐性ヒト卵巣癌由来細胞株（1A9PTX10及び1A9PTX22）に対して、エリブリンメシル酸塩の細胞増殖抑制作用は減弱しなかった[19)]。

18.2.2 *in vivo*試験

エリブリンメシル酸塩は、ヒト乳癌由来細胞株（MDA-MB-435、MX-1及びUISO-BCA-1）、ヒト線維肉腫由来細胞株（HT-1080）、ヒト平滑筋肉腫由来細胞株（SK-LMS-1）及びヒトユーイング肉腫由来細胞株（A673）皮下移植マウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示し、実験終了時点まで腫瘍の完全退縮が維持されていたマウスも観察された[15)、20)、21)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エリブリンメシル酸塩（Eribulin Mesilate）

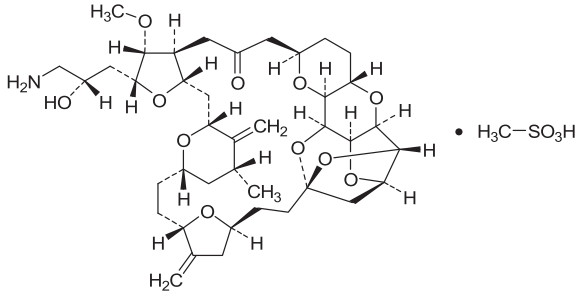
化学名：(2*R*,3*R*,3a*S*,7*R*,8a*S*,9*S*,10a*R*,11*S*,12*R*,13a*R*,13b*S*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29a*S*)-2-［(2*S*)-3-Amino-2-hydroxypropyl］-3-methoxy-26-methyl-20,27-dimethylidenehexacosahydro-11,15：18,21：24,28-triepoxy-7,9-ethano-12,15-methano-9*H*,15*H*-furo［3,2-*i*］furo［2',3':5,6］pyrano［4,3-*b*］［1,4］dioxacyclopentacosin-5(4*H*)-one monomethanesulfonate

分子式：$C_{40}H_{59}NO_{11}・CH_4O_3S$

分子量：826.00

性　状：エリブリンメシル酸塩は白色の粉末である。
本品は水、メタノール、エタノール(99.5)及びジメチルスルホキシドに溶けやすい。
本品は吸湿性である。

構造式：



21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

2.0mL［1バイアル］

23．主要文献

1）社内資料：日本人固形がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（国内試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.3） [HAL-0050]

2）社内資料：エリブリンメシル酸塩の血漿たん白結合（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.4.3） [HAL-0051]

3）社内資料：^{14}C-エリブリン酢酸塩由来放射能の分布（ラット、イヌ）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.4.2.2） [HAL-0052]

4）社内資料：固形がん患者を対象としたマスバランス試験（外国試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.4） [HAL-0053]

5）社内資料：エリブリンメシル酸塩の*in vitro*代謝（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.5.3） [HAL-0054]

6）社内資料：エリブリンメシル酸塩の母集団薬物動態解析（2011年4月22日承認、CTD 2.7.2.3.2.3） [HAL-0055]

7）Devriese L. A. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 2012；70（6）：823-832 [HAL-0168]

8）Tan A. R. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol.，2015；76（5）：1051-1061 [HAL-0638]

9）Devriese L. A. et al.：Invest. New Drugs，2013；31（2）：381-389 [HAL-0119]

10）Devriese L. A. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 2013；75（2）：507-515 [HAL-0135]

11）社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.11） [HAL-0058]

12）社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第Ⅲ相試験（外国試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.12） [HAL-0059]

13）社内資料：進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）（2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.3） [HAL-0342]

14）社内資料：進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした臨床第Ⅲ相試験（外国試験）（2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.1） [HAL-0343]

15）Towle M. J. et al.：Cancer Res., 2001；61（3）：1013-1021 [HAL-0002]

16）Kuznetsov G. et al.：Cancer Res., 2004；64（16）：5760-5766 [HAL-0003]

17）Jordan M. A. et al.：Mol. Cancer Ther., 2005；4（7）：1086-1095 [HAL-0004]

18）社内資料：エリブリンメシル酸塩の作用機序に関する検討（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.2） [HAL-0060]

19）社内資料：エリブリンメシル酸塩のがん細胞増殖抑制作用（*in vitro*）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.1） [HAL-0061]

20）社内資料：エリブリンメシル酸塩の抗腫瘍効果（*in vivo*）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.1） [HAL-0062]

21）社内資料：エリブリンメシル酸塩と他の抗がん剤の併用効果（*in vivo*）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.4） [HAL-0063]

24．文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入元）

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

＊2024年9月改訂（第2版）
2023年11月改訂（第1版）

貯法：2～8℃保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87424

ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤
ビノレルビン酒石酸塩静注液

ロゼウス®静注液10mg
ロゼウス®静注液40mg

Rozeus® Injection 10mg·40mg

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	40mg
承認番号	22100AMX02142	22100AMX02143
販売開始	2009年11月	2009年11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 骨髄機能抑制に起因すると考えられる死亡症例が認められているので、投与に際しては、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

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

2.4 髄腔内には投与しないこと。[14.2.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロゼウス静注液 10mg	ロゼウス静注液 40mg
容量	1バイアル 1mL	1バイアル 4mL
有効成分	ビノレルビン酒石酸塩 13.85mg（ビノレルビンとして 10mg）	ビノレルビン酒石酸塩 55.4mg（ビノレルビンとして 40mg）

3.2 製剤の性状

販売名	ロゼウス静注液 10mg	ロゼウス静注液 40mg
性状	無色～微黄色澄明の注射液	
pH	3.3～3.8	
浸透圧比	約 0.1（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈手術不能又は再発乳癌〉

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

5.2 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

5.3 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

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

〈手術不能又は再発乳癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈手術不能又は再発乳癌〉

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

8. 重要な基本的注意

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

8.2 感染症の発現又は悪化に十分注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者（骨髄機能低下の著しい患者を除く）

骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。[2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者

症状が再発するおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

9.1.3 神経・筋疾患の合併あるいは既往歴のある患者

末梢神経障害（知覚異常、腱反射減弱等）が強くあらわれるおそれがある。

9.1.4 虚血性心疾患又はその既往歴のある患者

症状を誘発若しくは悪化させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.5 便秘傾向の強い患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験で催奇形性（ラット：頸椎椎弓の癒合、頸椎配列異常等の骨格変異、ウサギ：耳介低形成、側脳室拡張、腰肋等の骨格変異）が報告されている。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制

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

11.1.2 間質性肺炎（1.4%）、**肺水腫**（0.1%未満）

胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2 参照]

11.1.3 気管支痙攣（0.1%未満）

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

11.1.4 麻痺性イレウス（0.4%）

[8.1 参照]

11.1.5 心不全（0.1%）、**心筋梗塞**（0.1%未満）、**狭心症**（0.1%未満）

[9.1.4 参照]

11.1.6 ショック（0.1%未満）、**アナフィラキシー**（0.1%未満）

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれることがある。

11.1.7 肺塞栓症（頻度不明）

11.1.8 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1%）

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

11.1.9 重篤な腎障害

急性腎障害（0.2%）等があらわれることがある。

11.1.10 急性膵炎（0.1%未満）

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

11.2 その他の副作用

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

		20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
*	その他		発熱、全身倦怠感、CRP上昇	血尿、体重減少、体重増加、味覚異常、疼痛、出血、胸痛、浮腫、出血性膀胱炎、潮紅、しゃっくり	悪寒

注）発現頻度は非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与による血管痛、静脈炎及び薬液の血管外漏出による重篤な組織障害を防止する意味で、本剤をあらかじめ日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液約50mLに希釈すること。

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。

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

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

他のビンカアルカロイド系薬剤により脳梗塞等が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者を対象に、ビノレルビン20mg/m^{2}ないし25mg/m^{2}を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。

各種悪性腫瘍患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

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

Mean±S.D.

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった[2]（*in vitro*）。

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

限外ろ過法による

16.4 代謝

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

16.5 排泄

悪性腫瘍患者を対象に、ビノレルビン30mg/m$^{2注)}$を静脈内投与したとき、血漿中においてほとんどが未変化体であった。また、主として肝代謝されて、糞中に排泄された[5)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は、非小細胞肺癌に対して1回20～25mg/m^2、ただし1回最高用量は25mg/m^2、手術不能又は再発乳癌に対して1回25mg/m^{2}である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内早期第Ⅱ相試験

非小細胞肺癌患者を対象に、ビノレルビン20mg/m^{2}又は25mg/m^{2}を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は20mg/m^{2}投与群が16.1%（5/31例）、25mg/m^{2}投与群が20.5%（8/39例）であり、そのうち化学療法初回治療例においては、20mg/m^{2}投与群が21.7%（5/23例）、25mg/m^{2}投与群が38.1%（8/21例）の奏効率であった。

副作用発現頻度は、96.7%（89/92例）であった。主な副作用は白血球数減少及び好中球数減少で、20mg/m^{2}投与群では各々80.0%（24/30例）、74.1%（20/27例）、25mg/m^{2}投与群では各々96.7%（59/61例）、91.9%（57/62例）であった[6)]。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、ビノレルビン25mg/m^{2}を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は30.7%（23/75例）であった。

副作用発現頻度は、100%（75/75例）であった。主な副作用は白血球数減少96.0%（72/75例）及び好中球数減少93.1%（67/72例）であった[7)]。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、ビノレルビン25mg/m^{2}又はビンデシン硫酸塩3mg/m^{2}を1週1回反復静脈内投与した。奏効率はビンデシン硫酸塩投与群が8.9%（9/101例）であったのに対して、ビノレルビン投与群が31.1%（32/103例）と有意に高い奏効率が得られた[8),9)]。

17.1.4 国内3剤併用後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、ビノレルビン25mg/m^{2}又はビンデシン硫酸塩3mg/m^{2}を第1、8日目に、シスプラチン80mg/m^2、マイトマイシンC 8mg/m^{2}を第1日目に静脈内投与し、2コース繰り返すことを原則とした。なお、2コースへの移行は4週間隔で行い、それ以降のコースへの移行は6週間隔とした。奏効率はビンデシン硫酸塩群が38.5%（20/52例）であったのに対して、ビノレルビン併用投与群が57.4%（31/54例）と有意に高い奏効率であった（$p < 0.05$）。ビノレルビン併用投与群の副作用発現頻度は、100.0%（54/54例）であった。主な副作用は白血球数減少100.0%（54/54例）及び好中球数減少98.1%（53/54例）であった[10)]。

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

進行・再発乳癌におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の既治療例を対象として、3週を1コースとしビノレルビン25mg/m^{2}を第1、8日目に静脈内投与した結果、抗腫瘍効果は次表のとおりであった。

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

主な副作用は好中球数減少 94.0%（47/50 例）、白血球数減少 92.0%（46/50 例）、赤血球数減少 78.0%（39/50 例）及びヘモグロビン減少 76.0%（38/50 例）であった[11]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

有糸分裂微小管の構成蛋白質チュブリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を示す[12]。

18.2 抗腫瘍性

18.2.1 実験腫瘍に対する効果

マウス可移植性腫瘍系で B16 メラノーマ、FM3A 乳癌、Lewis 肺癌、Sarcoma180 等の固形腫瘍及び P388、L1210 白血病等の腹水型腫瘍に対して優れた抗腫瘍作用を示した。また、*in vitro* ヒト腫瘍細胞系及びヌードマウス移植ヒト腫瘍である非小細胞肺癌（Lu-65、Lu-99、LC-6、L-27）、乳癌（MX-1、Br-10）に対しても優れた増殖抑制効果を示した[13]。

18.2.2 細胞学的効果

細胞の有糸分裂中期に作用し、細胞周期の G_2 + M 期に細胞が集積した[12),14)]（*in situ*、*in vitro*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

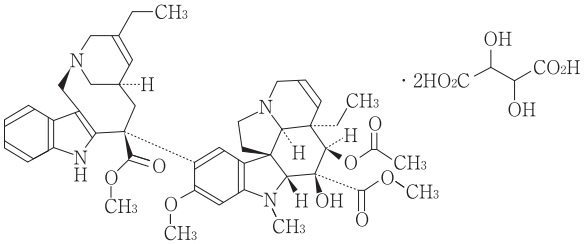
一般的名称：ビノレルビン酒石酸塩（Vinorelbine ditartrate）

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

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

分子量：1079.11

化学構造式：



性　状：白色～微黄白色の粉末である。

水、メタノール、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。また pH4 以下では極めて水に溶けやすいが、pH7 以上では急激な溶解度の低下が認められる。

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

〈ロゼウス静注液 10mg〉

1mL［1 バイアル］

〈ロゼウス静注液 40mg〉

4mL［1 バイアル］

23．主要文献

1）仁井谷久暢ほか：癌と化学療法 1994；21：177-187

2）Kobayashi．S, et al．：Arzneim．-Forsch．/Drug Res．1993；43：1367-1377

3）Kajita．J, et．al．：Drug Metab Dispos．2000；28：1121-1127

4）F．Jehl, et al．：J．Chromatogr．1990；525：225-233

5）P．Bore, et al．：Cancer Chemother．Pharmacol．1989；23：247-251

6）古瀬清行ほか：癌と化学療法 1994；21：785-793

7）古瀬清行ほか：癌と化学療法 1994；21：1941-1947

8）古瀬清行ほか：癌と化学療法 1995；22：67-76

9）Kusunoki．Y, et al．：Proc．ASCO．1995；14：353（抄録＃1071）

10）古瀬清行ほか：新薬と臨床 1998；47：1101-1113

11）M．Toi, et al．：Jpn．J．Clin．Oncol．2005；35：310-315

12）S．Binet, et al．：Seminars in Oncology．1989；16：5-8

13）芦沢忠ほか：癌と化学療法 1993；20：59-66

14）A．Fellous, et al．：Seminars in Oncology．1989；16：9-14

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

＊＊2024年2月改訂（第3版）
＊2020年11月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

抗悪性腫瘍剤
カペシタビン錠
劇薬、処方箋医薬品注)

ゼローダ®錠300
XELODA® Tablets

日本標準商品分類番号
874223

承認番号	21500AMZ00400
販売開始	2003年6月

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、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。［2.2、8.1、10.1参照］

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者［1.2、8.1、10.1参照］
2.3 重篤な腎障害のある患者［9.2.1、16.6.1参照］
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

○手術不能又は再発乳癌
○結腸・直腸癌
○胃癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
5.3 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

＊6．用法及び用量

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合にはC法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法にはB法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合にはC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法又はE法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合にはD法を使用する。胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

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

体表面積	1回用量
1.31m^{2}未満	900mg
1.31m^{2}以上1.64m^{2}未満	1,200mg
1.64m^{2}以上	1,500mg

B法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.33m^{2}未満	1,500mg
1.33m^{2}以上1.57m^{2}未満	1,800mg
1.57m^{2}以上1.81m^{2}未満	2,100mg
1.81m^{2}以上	2,400mg

C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.36m^{2}未満	1,200mg
1.36m^{2}以上1.66m^{2}未満	1,500mg
1.66m^{2}以上1.96m^{2}未満	1,800mg
1.96m^{2}以上	2,100mg

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

体表面積	1回用量
1.31m^{2}未満	900mg
1.31m^{2}以上1.64m^{2}未満	1,200mg
1.64m^{2}以上	1,500mg

E法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.31m^{2}未満	900mg
1.31m^{2}以上1.69m^{2}未満	1,200mg
1.69m^{2}以上2.07m^{2}未満	1,500mg
2.07m^{2}以上	1,800mg

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

・A法：825mg/m^2
・B法：1,250mg/m^2
・C法：1,000mg/m^2
・D法：825mg/m^2
・E法：800mg/m^2

7.2 休薬・減量について

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

休薬・減量の規定

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

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、以下の用量を参考にすること。

・1,250mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

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

・1,000mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

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

7.2.2 一旦減量した後に増量は行わないこと。

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

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

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

＊**7.3** 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.9-17.1.11参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

7.4 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.12参照]

〈結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法〉

7.5 投与期間が8コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[1.2、2.2、10.1参照]

8.2 本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、9.2.2、11.1.4-11.1.6、11.1.13参照]

＊**8.3** 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

8.4 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、直腸癌における補助化学療法に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1),2)] 等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 冠動脈疾患の既往歴のある患者

心障害があらわれるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2、11.1.6参照]

9.1.3 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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

9.3 肝機能障害患者

9.4 生殖能を有する者

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

＊**9.4.2** 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延（198mg/kg/日以上　反復投与）、サルにおいて、流産、胚死亡（90mg/kg/日以上　反復投与）が報告されている。[2.4、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（マウス）において、乳汁への移行（198mg/kg 単回投与）が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン）［1.2、2.2、8.1参照］	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 脱水症状（頻度不明[注1)]）

激しい下痢（初期症状：腹痛、頻回の軟便等）があらわれ脱水症状まで至ることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し補液、電解質投与等の適切な処置を行うこと。

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

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

11.1.3 心障害（頻度不明[注1)]）

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

11.1.4 肝障害、黄疸（頻度不明[注1)]）

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

11.1.5 腎障害（頻度不明）

腎機能検査値異常を伴う腎障害があらわれることがある。［8.2参照］

＊11.1.6 骨髄抑制（頻度不明[注1)]）

汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがある。［8.2、9.1.2参照］

11.1.7 口内炎（頻度不明[注1)]）

口内炎（粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等）があらわれることがある。有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 重篤な腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 重篤な精神神経系障害（白質脳症等）（頻度不明）

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

11.1.11 血栓塞栓症（頻度不明）

深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

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

11.1.13 溶血性貧血（頻度不明）［8.2参照］

11.2 その他の副作用

11.2.1 単剤療法における報告

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

11.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

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

注1）国内外の臨床試験及び自発報告で報告され、頻度を算出できない副作用

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

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

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

＊15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の代謝物である5-FUについて、酵母を用いた検討において、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている[3)]。［9.4.3参照］

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 A法で投与した場合の血漿中濃度

固形癌患者12名にカペシタビン829mg/m^2[注1)]を食後に単回経口投与したとき、カペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUは、投与後1.1～1.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.4～0.8時間で減少した。5-FUのAUC_{last}は、5'-DFURの約1/20であった[4)]。

A法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較（n=12）

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

mean±SD

また固形癌患者16名に251～1,255mg/m^2[注1)]の投与量で、カペシタビン及び各代謝物のC_{max}、AUC_{last}は投与量に比例して増加し、初回投与後のカペシタビン及び各代謝物の体内動態は線形性を示すことが示唆された[5)]。

注1）承認された用法・用量は体表面積にあわせてA法及びD法では1回900～1,500mgを、B法では1回1,500～2,400mgを、C法では1回1,200～2,100mgを、E法では1回900～1,800mgを1日2回である。

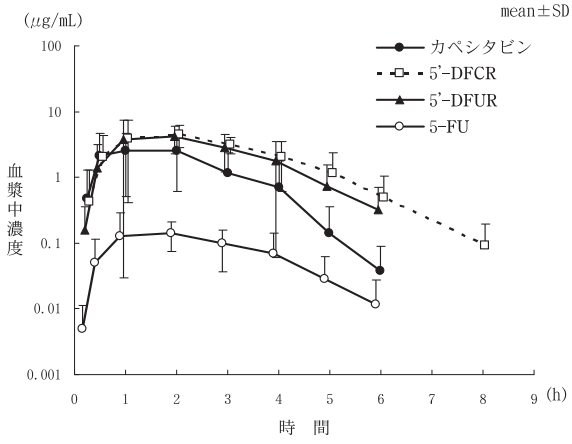
16.1.2 B法で投与した場合の血漿中濃度

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を食後1日2回連日経口投与したときの投与1日目[注2)]のカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUの血漿中濃度は、投与後1.7～2.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.55～0.81時間で減少した。投与1日目の5-FUのAUC_{last}は、5'-DFURの約1/30であった。投与14日目の薬物動態パラメータは5-FUを除き、初回投与後の値とほぼ同様であった[6)]。

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

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

mean±SD



B法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

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

mean±SD

16.3 分布

16.3.1 組織内移行性

マウス及びサルに^{14}C標識カペシタビンをそれぞれ198mg/kg及び54mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収された後、体内に広く分布したが、投与後24時間までにそのほとんどが体内より消失した。本薬の吸収、代謝、排泄に関与する消化管、肝臓、腎臓における放射能は高かったが、放射能の脳への移行は低かった[7]。妊娠マウスに^{14}C標識カペシタビン（198mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が認められた[8]。

16.3.2 腫瘍選択的5-FUの生成

ヒト結腸癌HCT116、CXF280及びCOLO205株（カペシタビン感受性）担癌ヌードマウスに本薬（経口投与）、ドキシフルリジン（5'-DFUR、経口投与）及び5-FU（腹腔内投与）を等毒性用量（長期投与時の最大耐量）投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉及び血漿中の5-FU量を測定した。本薬投与マウスで腫瘍組織に選択的に高濃度の5-FUが検出された。腫瘍組織5-FU AUCは筋肉及び血漿中の5-FU AUCに比べ本薬投与でそれぞれ22倍及び114～209倍、5'-DFUR投与でそれぞれ6倍及び21～34倍高い値を示した。一方、5-FU投与では、5-FUは腫瘍組織ばかりでなく筋肉及び血漿中にも同様に分布した。本薬投与マウスの腫瘍組織5-FU AUCは5'-DFUR及び5-FU投与マウス腫瘍組織5-FU AUCに比べ、それぞれ3.6～4.3倍及び16～35倍高い値を示した[9]。

16.4 代謝

カペシタビンはカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより5'-DFURへ変換される。5'-DFURはピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ（PyNPase）（ヒトの場合チミジンホスホリラーゼ、げっ歯類の場合ウリジンホスホリラーゼが関与）により5-FUに変換される[10]。

16.5 排泄

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の69～80%に相当する量が尿中へ排泄された。このうち未変化体の尿中排泄率は約3%と低値を示し、FBALは約50%を示した[6]。

固形癌患者6名に^{14}Cで標識したカペシタビン水溶液2,000mgを食後単回経口投与したとき、7日目までの尿中累積排泄率は投与量の96%に相当し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。尿中排泄は、大部分（平均84%）が投与後12時間以内に排泄され、約144時間で完了した。尿中で認められたカペシタビンの代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH_2、FUPA及びFBALであり、また血漿中に認められた代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH_2及びFBALであった。血漿中及び尿中における総放射能と各化合物の合計がほぼ同様であったことから、血漿中及び尿中に未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された[11]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

固形癌患者27名の腎機能をクレアチニン・クリアランスによって、正常（＞80mL/min）、腎機能障害軽度（51～80mL/min）、中等度（30～50mL/min）及び高度（＜30mL/min）に分類し、カペシタビン1,255mg/m^2[注1)]を経口投与した際のカペシタビンとその代謝物のAUC_{inf}は以下のとおりであった[12]（外国人データ）。［2.3、9.2.2参照］

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

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

mean±SD

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

固形癌患者4名にカペシタビン2,500mg/m^2/日を食後1日2回、2週間経口投与、1週間休薬を1コースとした間欠投与を3コース行う前後でそれぞれワルファリンナトリウム20mgを経口投与した。カペシタビン投与前と比較して投与後におけるS-ワルファリン（光学異性体のS体）のAUC_{inf}は57%、INRは91%増加した[13]（外国人データ）。［1.3、10.2参照］

16.7.2 その他

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

固形癌患者12名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を食後水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤と併用投与したとき、カペシタビン及び5'-DFCRのC_{max}は単独投与時と比較して約20%上昇したものの、その他の代謝物に影響は認められなかった[15]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国内前期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例22例に対する奏効率は45.5%（10/22）であった[16]。副作用は19/23例（82.6%）に発現した。主な副作用は、総ビリルビン上昇10例（43.5%）、赤血球減少10例（43.5%）、皮膚色素沈着7例（30.4%）、LDH上昇7例（30.4%）、白血球減少7例（30.4%）等であった。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相臨床試験

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

17.1.3 国内後期第Ⅱ相臨床試験

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

17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験

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

17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例135例に対する奏効率は20.0%（27/135）であった[20]。副作用は150/162例（92.6%）に発現した。主な副作用は、手足症候群91例（56.2%）、下痢88例（54.3%）、悪心84例（51.9%）、嘔吐60例（37.0%）、疲労59例（36.4%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例69例に対する奏効率は24.6%（17/69）であった[21]。副作用は66/74例（89.2%）に発現した。主な副作用は、手足症候群46例（62.2%）、下痢43例（58.1%）、悪心41例（55.4%）、嘔吐27例（36.5%）、口内炎25例（33.8%）等であった。

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

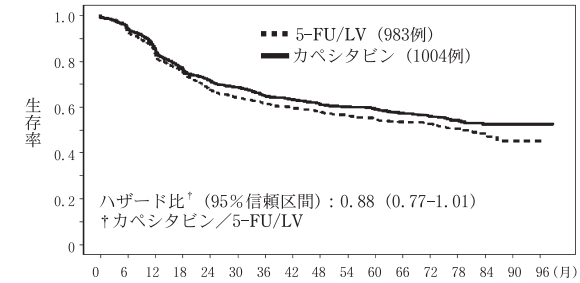
17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者（1,987例）を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法（5-FU/LV療法、Mayoレジメン[注1)]）又は本剤を単独投与する試験を実施した（本剤：1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。その結果、無病

生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤の5-FU/LV療法に対する非劣性が確認された[22),23)]。

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

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

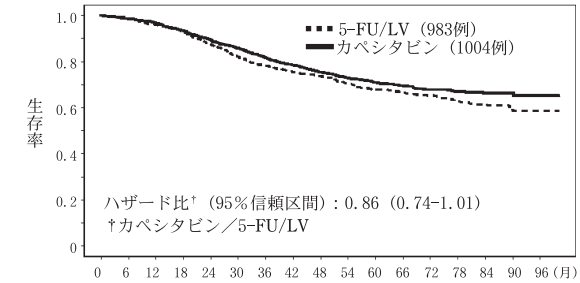


<リスク集合の大きさ>

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

カットオフ日：2007年6月4日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	983	964	934	903	850	795	753	724	700	659	614	550	417	258	165	46	26
カペシタビン	1004	983	964	929	888	849	808	769	735	702	665	581	434	280	174	55	36

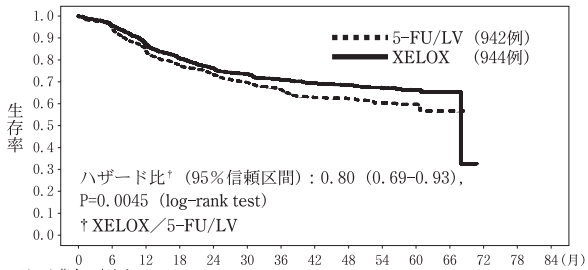
カットオフ日：2007年6月4日

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

17.1.8 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者（1,886例）を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法（5-FU/LV療法、Mayoレジメン[注1)]又はRoswell Parkレジメン）又はXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。その結果、無病生存期間においてXELOX療法の5-FU/LV療法に対する優越性が確認された[24)]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

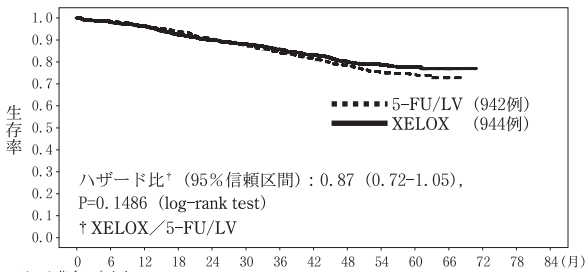


<リスク集合の大きさ>

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

カットオフ日：2009年4月30日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

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

カットオフ日：2009年4月30日

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

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.9 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象にXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）、XELOX＋BV療法（XELOX療法とベバシズマブ併用）を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。進行・転移性結腸・直腸癌患者に対するXELOX療法の奏効率は66.7%（4/6）であり、XELOX＋BV療法の奏効率は71.9%（41/57）であった。また、XELOX＋BV療法の無増悪生存期間（PFS）の中央値は336.0日（95%信頼区間：293-380日）であった[25)]。副作用はXELOX療法では6/6例（100.0%）、XELOX＋BV療法では58/58例（100.0%）に発現した。主な副作用は、XELOX療法では悪心6例（100.0%）、末梢性感覚ニューロパシー6例（100.0%）、食欲不振5例（83.3%）、下痢4例（66.7%）、手足症候群4例（66.7%）、疲労4例（66.7%）、発疹3例（50.0%）、好中球数減少3例（50.0%）、しゃっくり3例（50.0%）等であり、XELOX + BV療法では末梢性感覚ニューロパシー54例（93.1%）、食欲不振50例（86.2%）、疲労48例（82.8%）、手足症候群44例（75.9%）、悪心43例（74.1%）、色素沈着障害34例（58.6%）、下痢32例（55.2%）、口内炎31例（53.4%）、好中球数減少29例（50.0%）等であった。[7.3参照]

17.1.10 海外第Ⅲ相臨床試験

転移性結腸・直腸癌患者2,035例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法（FOLFOX4療法）、FOLFOX4療法＋プラセボ（P）、FOLFOX4＋ベバシズマブ（BV）療法、XELOX療法、XELOX療法＋P、XELOX＋BV療法を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目、全生存期間（OS）を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が主要解析及び副次的解析で認められた[26)]。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

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

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

注3）解析対象集団の例数は939例

注4）解析対象集団の例数は622例

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

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

主　要　解　析			
評価[注2)]項目	FOLFOX4＋P/XELOX＋P（N＝701）	FOLFOX4＋BV/XELOX＋BV（N＝699）	ハザード比 P値（log-rank test）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	244.0	285.0	0.83 P＝0.0023
OS	606.0	646.0	0.89 P＝0.0769
副　次　的　解　析			
評価[注2)]項目	XELOX＋P（N＝350）	XELOX＋BV（N＝350）	ハザード比 P値（log-rank test）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	225.0	282.0	0.77 P＝0.0026
OS	584.0	650.0	0.84 P＝0.0698

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

17.1.11 海外第Ⅲ相臨床試験

イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者627例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法（FOLFOX4療法）とXELOX療法を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目、全生存期間（OS）を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が認められた[27]。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

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

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

注6）解析対象集団の例数は252例

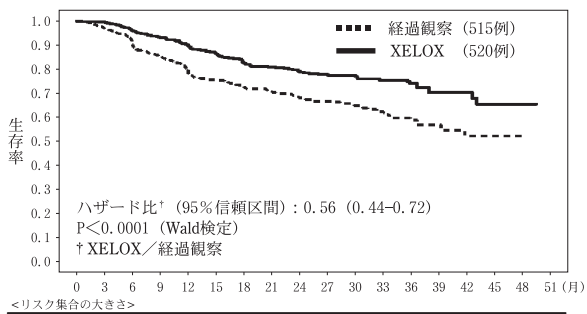
副作用はXELOX療法では302/311例（97.1%）に発現した。主な副作用は、悪心181例（58.2%）、下痢169例（54.3%）、嘔吐131例（42.1%）、疲労113例（36.3%）、錯感覚103例（33.1%）等であった（カットオフ日：2006年8月31日）。[7.3参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相臨床試験

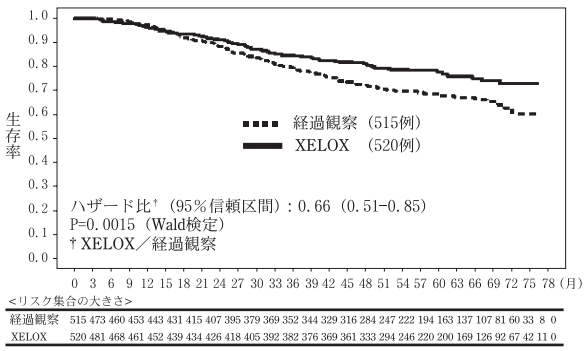
外科的切除が実施されたStageⅡ/Ⅲの胃癌患者（1,035例）を対象に、経過観察とXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無病生存期間を主要評価項目、全生存期間を副次的評価項目とした。その結果、経過観察に対するXELOX療法の優越性が認められた[28),29)]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線



カットオフ日：2010年9月24日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



カットオフ日：2012年11月22日

副作用はXELOX療法では488/496例（98.4%）に発現した。主な副作用は、悪心326例（65.7%）、好中球減少症300例（60.5%）、食欲減退292例（58.9%）、末梢性ニューロパチー276例（55.6%）、下痢230例（46.4%）、嘔吐189例（38.1%）、疲労152例（30.6%）等であった（カットオフ日：2010年9月24日）。[7.4参照]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより5'-DFURに変換される。更に、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である5-FUに変換され抗腫瘍効果を発揮する[30)]。5-FUはFdUMPに代謝され、チミジル酸合成酵素及び5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA合成を阻害する。また、5-FUはFUTPに代謝され、UTPの代わりにRNAに取り込まれてF-RNAを生成し、リボソームRNA及びメッセンジャーRNAの機能を障害すると考えられている[31)]。

18.2 抗腫瘍効果

可移植性ヒト乳癌（ZR-75-1、MCF-7、MAXF401、MX-1）、ヒト結腸癌（CXF280、HCT116、LoVo、COLO205）及びヒト胃癌（MKN28、MKN45、GXF97）担癌ヌードマウスに対して抗腫瘍効果が認められた[32)]。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた[33),34)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カペシタビン（Capecitabine）（JAN）

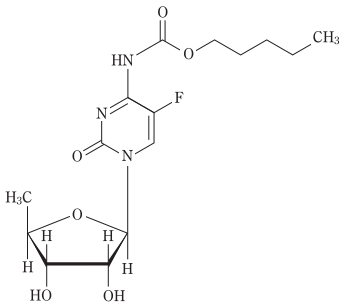
化学名：(+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

分子式：$C_{15}H_{22}FN_3O_6$

分子量：359.35

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

構造式：



融　点：約120℃（分解）

20．取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

22．包装

56錠（PTP14錠×4、乾燥剤入り）

140錠（PTP14錠×10、乾燥剤入り）

＊23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（進行性胃癌）
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）
3）Cavaliere A，et al．Tumori．1990;76:179-81．
4）日本人患者における薬物動態（国内前期臨床第2相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-2）
5）日本人患者における薬物動態（国内臨床第1相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-1）
6）Hyodo I，et al．Jpn J Clin Oncol．2006;36:410-7．
7）臓器、組織中濃度（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-2-1）
8）胎児移行性（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-2-3）
9）カペシタビンの5-FUへの腫瘍選択的変換（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．3-2）
10）代謝経路（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-3-1）
11）Judson IR，et al．Invest New Drugs．1999;17:49-56．
12）腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-3-7）
13）Camidge R，et al．J Clin Oncol．2005;23:4719-25．
14）肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する影響（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-3-4）
15）Reigner B，et al．Cancer Chemother Pharmacol．1999;43:309-15．
16）進行・再発乳癌を対象とした前期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-2-1）
17）進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-1）
18）ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
19）社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験
20）Blum JL，et al．J Clin Oncol．1999;17:485-93．
21）社内資料：パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験
22）Twelves C，et al．N Engl J Med．2005;352:2696-704．
23）社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（単剤投与）
24）社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（併用投与）
25）社内資料：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験
26）社内資料：転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
27）社内資料：イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
28）Bang YJ，et al．Lancet．2012;379:315-21．
29）Noh SH，et al．Lancet Oncol．2014;15:1389-96．
30）作用部位・作用機序（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．1-1）
31）Pinedo HM，et al．J Clin Oncol．1988;6:1653-64．
32）抗腫瘍効果（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．4-1）
33）Yanagisawa M，et al．Oncol Rep．2009;22:241-7．
34）Sawada N，et al．Oncol Rep．2007;18:775-8．

＊＊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

*2021年8月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87 4224

貯　　法:室温保存
有効期間:3年

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
注射用ゲムシタビン塩酸塩

ジェムザール®注射用200mg
ジェムザール®注射用1g

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Gemzar® Injection

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

1. 警告

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

1.2 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。

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

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

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

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］[1.4、2.4、11.1.1参照]
2.2 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者［症状が増悪し、致命的となることがある。］[1.5、11.1.2参照]
2.3 胸部への放射線療法を施行している患者［1.6、10.1参照]
2.4 重症感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］[1.4、2.1、11.1.1参照]
2.5 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジェムザール注射用200mg	ジェムザール注射用1g
有効成分	1バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩228mg (ゲムシタビンとして200mg)	1バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩1140mg (ゲムシタビンとして1000mg)
添加剤	D-マンニトール　200mg 無水酢酸ナトリウム　12.5mg pH調節剤　適量	D-マンニトール　1000mg 無水酢酸ナトリウム　62.5mg pH調節剤　適量

3.2 製剤の性状

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

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈非小細胞肺癌〉

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

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1250mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈尿路上皮癌〉

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

〈手術不能又は再発乳癌〉

*__7.2__ 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。[17.1.7、17.1.8参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

8.2.1 骨髄抑制

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

8.2.2 間質性肺炎等の肺毒性

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

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

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

〈卵巣癌、悪性リンパ腫〉

8.5 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタビン塩酸塩（卵巣癌）」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタビン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（高度を除く）

[8.2、8.2.1、8.3、11.1.1参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者

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

9.1.3 心筋梗塞の既往のある患者

心筋梗塞がみられることがある。[11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用があらわれやすくなることがある。[1.7、8.2参照]

9.3 肝機能障害患者

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

肝機能の悪化を引き起こすことがある。[1.7、8.2、11.1.12参照]

9.4 生殖能を有する者

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

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用[注3)]があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

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

11.1.2 間質性肺炎（1.0%）

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

11.1.3 アナフィラキシー（0.2%）

呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状があらわれることがある。

11.1.4 心筋梗塞（0.2%）

［9.1.3参照］

11.1.5 うっ血性心不全（頻度不明）

11.1.6 肺水腫（頻度不明）

11.1.7 気管支痙攣（頻度不明）

11.1.8 成人呼吸促迫症候群（ARDS）（頻度不明）

11.1.9 腎不全（頻度不明）

［1.7、8.2、11.1.10参照］

11.1.10 溶血性尿毒症症候群（0.2%）

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

11.1.11 皮膚障害（頻度不明）

重篤な皮膚障害（紅斑、水疱、落屑等）があらわれることがある。

11.1.12 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

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

11.1.13 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）

高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

注1）膵癌の臨床試験11例における発現頻度である。

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

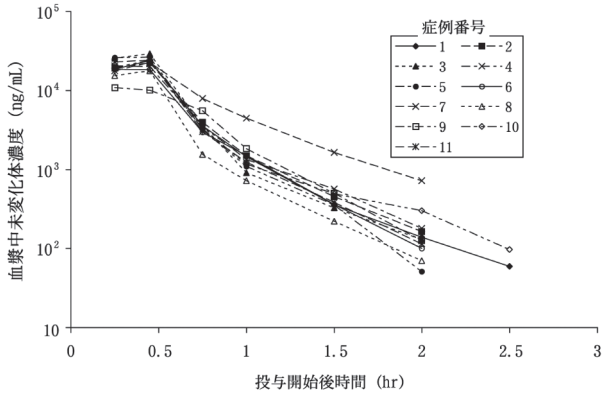


図1）膵癌患者11例での血漿中未変化体濃度推移

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

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

16.1.2 Population Pharmacokinetics解析

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

その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

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

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

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

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

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

16.3 分布

In vitro におけるヒト血漿中蛋白結合率は約10%であった[1)]。

16.5 排泄

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用

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

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

平均±標準偏差

注2）投与量を1250mg/m^{2}に基準化した値

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内後期第II相試験（試験A及び試験B）

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

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

注1）この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

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

試験A及びBにおいて認められた副作用は以下のとおりであった。

重篤な副作用は心筋梗塞、アルカリフォスファターゼ上昇が各1例に認められた。

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

17.1.2 国内臨床試験における骨髄抑制発現及び回復の期間

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

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

注2）「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）

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

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

〈膵癌〉

17.1.3 国内第I相試験

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

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

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

17.1.4 海外第II相試験、海外第III相試験

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

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

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

外国における本剤単独投与による化学療法初回治療例に対する第III相試験において本剤群（第1コースのみ週1回最長7週連続投与[注5]）に認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は63例中63例（100.0%）に認められた。主な事象は白血球減少（44例）、ALT上昇（44例）、AST上昇（44例）であった。

主な重篤な有害事象としてインフルエンザ様症状（10例）、末梢性浮腫（25例）、全身性浮腫（1例）、浮腫（4例）が認められた。

注5）本剤の膵癌における承認用法・用量は、ゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

〈胆道癌〉

17.1.5 国内第II相試験

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

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

注6）腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

本試験において認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は40例中40例（100.0%）に認められた。主な副作用は、悪心及び食欲不振がそれぞれ52.5%（21/40例）、発熱37.5%（15/40例）、疲労35.0%（14/40例）、嘔吐32.5%（13/40例）であった。重篤な副作用として、ALT増加及びAST増加が1例、胆管炎及び嘔吐が1例、吐血及び出血性ショックが1例、嘔吐及び悪心が1例のほか、脱水、浮動性めまい、溶血性尿毒症症候群、食欲不振がそれぞれ1例に認められた。

主な臨床検査値異常変動は、好中球数減少及び白血球数減少がそれぞれ75.0%（30/40例）、ヘモグロビン減少62.5%（25/40例）、血小板数減少及び血小板数増加がそれぞれ55.0%（22/40例）、ALT増加及びAST増加がそれぞれ32.5%（13/40例）、血中アルカリホスファターゼ増加22.5%（9/40例）、総蛋白減少20.0%（8/40例）であった。

〈尿路上皮癌〉

17.1.6 海外第III相試験

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

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

注7）log-rank検定

注8）カイ2乗検定

また、本剤群（本剤とシスプラチンの併用投与）に認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は203例中191例（94.1%）に認められた。主な副作用はヘモグロビン減少（188例）、白血球数減少（184例）、好中球数減少（176例）であった。重篤な副作用は、貧血38例（18.7%）、血小板減少症32例（15.8%）及び発熱22例（10.8%）等であった。[7.1参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.7 海外第III相試験［JHQG試験］

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象[注9]に本剤とパクリタキセルとの併用投与（GT群:3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m^{2}及びパクリタキセル175mg/m^{2}を投与し、8日目に本剤1250mg/m^{2}を投与）をパクリタキセル単独投与（T群:3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を投与）と比較した第III相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった[11]。

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

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

注10）中央値

注11）log-rank検定

注12）GT群-T群

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

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

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ200mg3週間間隔投与+化学療法（本剤［3週を1コースとし、本剤1000mg/m^{2}を各コースの1日目、8日目に投与］及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法[注14]の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法（本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法[注15]を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブの投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性（CPS[注13] ≧10）の患者323例（日本人28例を含む）においてPFSを有意に延長した（表1及び図1）[12]。

PD-L1陽性（CPS≧10）のペムブロリズマブ＋本剤及びカルボプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例125例中122例（97.6%）（日本人14例中14例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血75例（60.0%）、悪心64例（51.2%）、好中球減少症63例（50.4%）、好中球数減少44例（35.2%）、疲労42例（33.6%）、血小板数減少41例（32.8%）、血小板減少症40例（32.0%）、白血球減少症35例（28.0%）、ALT増加35例（28.0%）、嘔吐30例（24.0%）、白血球数減少30例（24.0%）及びAST増加27例（21.6%）であった。[7.2参照]

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

表1）有効性成績（KEYNOTE-355試験）

［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］

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

†:RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

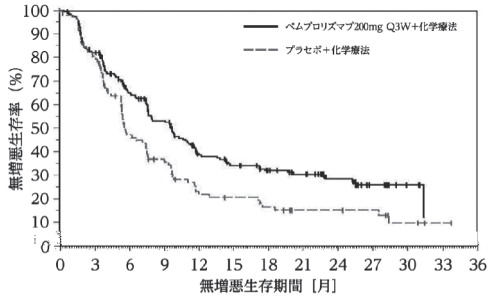
‡:層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較

§:層別ログランク検定

Q3W:3週間間隔投与

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

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



at risk数

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

図1）PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-355試験）

［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍効果

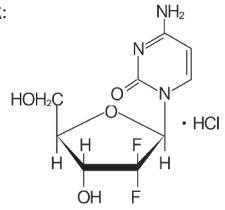
ゲムシタビン（dFdC）は、非小細胞肺癌や乳癌をはじめとする第1継代ヒト固形腫瘍細胞、並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示し[18)-25)]、その作用は濃度及び時間依存的であった[19),21)]。dFdCは、異種移植ヒト固形腫瘍モデル

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

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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



融　　点:約237℃（分解）

22. 包装

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

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

**2024年４月改訂（第10版）
*2023年８月改訂（第９版、効能変更）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：48箇月

09

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始
30200AMX00425	2020年５月

抗悪性腫瘍剤－抗HER2[注1)]抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]
トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）注

エンハーツ®点滴静注用100mg

ENHERTU® FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注1）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）
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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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	有効成分	添加剤
	1バイアル中[注1)]	
エンハーツ点滴静注用100mg	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）[注2)] 107mg	精製白糖482mg、L-ヒスチジン4.76mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物21.6mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1）1バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。
注2）本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH[注3)]	浸透圧比[注3)]（生理食塩液対比）
エンハーツ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.1～5.9	1.2

注3）本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

*4. 効能又は効果

○ 化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌
○ 化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌
○ がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

5.1 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による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4 参照]

5.4 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.5 HER2低発現の定義について、「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、HER2低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
[17.1.4 参照]

〈がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

*5.6 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5 参照]

*5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

*5.8 本剤の術前・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。

*5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.10 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6 参照]

5.11 トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.12 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.13 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。

®登録商標

6. 用法及び用量

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90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。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6.4mg/kg(体重)を90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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

減量・中止する場合の投与量

効能又は効果	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
通常投与量	5.4mg/kg	6.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg	5.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg	4.4mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。	4.4mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]		処置
間質性肺疾患	Grade 1の場合		投与を中止し、原則として再開しない。ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2~4の場合		投与を中止する。
左室駆出率(ＬＶＥＦ)低下	40%≦LVEF≦45%	ベースラインからの絶対値の低下＜10%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。
		ベースラインからの絶対値の低下≧10%かつ≦20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下＜10%に回復しない場合は、投与を中止する。
	LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%		休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うっ血性心不全			投与を中止する。
QT間隔延長	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合		投与速度を50%減速する。 他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2の場合		Grade 1以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3又は4の場合		投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症			回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー(KL-6等)、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 左室駆出率(LVEF)が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシンとの取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 左室駆出率(LVEF)が低下している患者

LVEF低下を悪化させるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

- アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
- うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
- 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
- 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照]

注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

**9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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(10.2%)

重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

**11.1.2 骨髄抑制(56.6%)

好中球数減少(37.0%)、貧血(29.5%)、白血球数減少(24.1%)、血小板数減少(23.0%)、リンパ球数減少(10.3%)、発熱性好中球減少症(0.8%)、汎血球減少症(0.1%)があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

*11.1.3 Infusion reaction(1.5%)

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。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

		30%以上	10～30%未満	10%未満
*	皮膚	脱毛症(35.2%)		発疹、皮膚色素過剰、そう痒症
	精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
**	消化器	悪心(69.8%)、嘔吐(34.5%)	下痢、便秘、口内炎、腹痛	味覚障害、消化不良、腹部膨満、胃炎、鼓腸
	肝臓		AST増加、ALT増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常
	呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎
	循環器			駆出率減少、心電図QT延長、心不全
**	その他	疲労(48.2%)	食欲減退	体重減少、筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、ドライアイ、末梢性浮腫、脱水、霧視、血中クレアチニン増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製)を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2.1 本剤の動物試験(ラット及びカニクイザル)でそれぞれ臨床曝露量の約3倍及び6倍の曝露に相当する用量で精巣毒性(ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少)が認められた[1]。なお、ラットでは臨床曝露量の約16倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている[1]。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた[2]。[9.4.1、9.4.2参照]

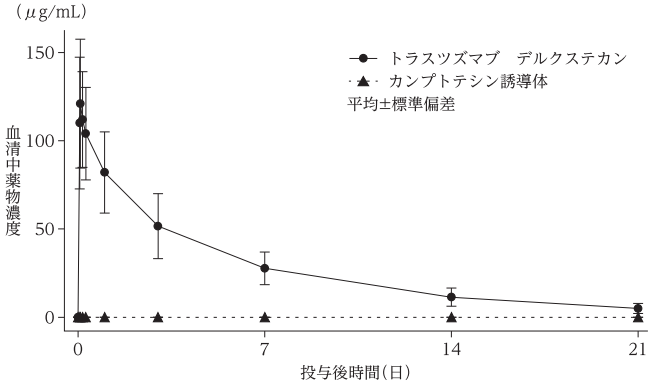
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例(日本人を含む)に本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図



単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ　デルクステカン (N=48)	126 (37.7)	2.00 (1.50～6.85)	559 (178)	5.52 (1.23)	10.2 (3.95)	68.3 (15.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=48)	8.22 (6.21)	5.78 (1.93～75.75)	35.1 (24.3)	5.58[a] (1.29)	–	–

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=43
－：該当せず

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータは次のとおりであった[4]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ　デルクステカン (N=125)	127 (28.4)	3.93 (0.00～7.15)	611 (150)	5.77[a] (1.37)	10.4[a] (2.91)	70.6[a] (16.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=125)	12.1 (4.79)	6.85 (3.75～7.25)	46.7 (16.3)	5.50[b] (1.11)	–	–

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=124
b)N=98
－：該当せず

16.1.2 反復投与

(1) 日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に本剤6.4mg/kg[注]を3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09であった[5]。

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.39及び1.00であった[4]。

16.3 分布

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%であった[6](*in vitro*)。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中放射能濃度比は0.59～0.62であった[7](*in vitro*)。

16.4 代謝

トラスツズマブ　デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された[8](*in vitro*)。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

カンプトテシン誘導体を^{14}Cで標識したトラスツズマブ　デルクステカンをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は67%が糞中に排泄され、19%が尿中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった[10]。

^{14}Cで標識したカンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静脈内投与したとき、放射能は72%が胆汁に排泄され、22%が尿中に、3%が糞中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった[10]。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

HER2陽性の進行固形癌患者26例(日本人を含む)に、本剤5.4mg/kgを①イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mg(1日1回)又は②リトナビル(CYP3A及びOATP1B阻害剤)200mg(1日2回)と併用投与したときのトラスツズマブ　デルクステカンのCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%信頼区間]は、それぞれ①1.03[0.96, 1.09]及び1.11[1.07, 1.15]、②1.05[0.98, 1.13]及び1.19[1.14, 1.25]であった。同様に、カンプトテシン誘導体のCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.04[0.92, 1.18]及び1.18[1.11, 1.25]、②0.99[0.85, 1.14]及び1.22[1.08, 1.37]であった。

カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された[11)、12)](*in vitro*)。

注)化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Breast01)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注1)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施した[13)]。被験者184例[注2)](日本人30例を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例(日本人26例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1[56.3～71.3]%であった。

本剤が投与された184例(日本人30例を含む)において、副作用が182例(98.9%)に認められた。主な副作用は、悪心140例(76.1%)、脱毛症85例(46.2%)、疲労81例(44.0%)、嘔吐78例(42.4%)、好中球数減少55例(29.9%)、食欲減退52例(28.3%)、貧血及び下痢各40例(21.7%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は30例中7例(23.3%)に認められた。

注1)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

注2)全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった。

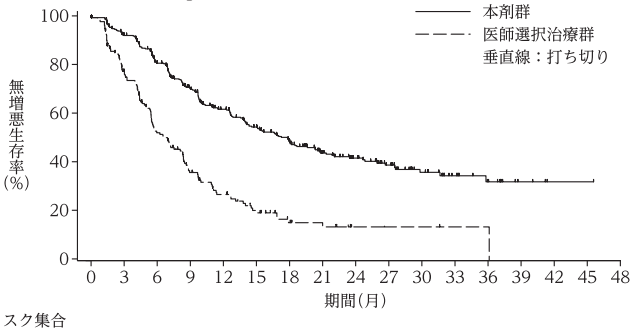
** 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast02)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注3)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療薬(トラスツズマブとカペシタビン又はラパチニブとカペシタビン)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[14)]。本剤群では本剤 5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者608例(日本人70例を含む。本剤群406例、医師選択治療群202例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で17.8[14.3～20.8]ヵ月、医師選択治療群で6.9[5.5～8.4]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.36[0.28～0.45]、層別ログランク検定：P<0.000001、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値[95%信頼区間]：本剤群39.2[32.7～推定不能]ヵ月、医師選択治療群26.5[21.0～推定不能]ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.50～0.86]、層別ログランク検定：P=0.0021、有意水準[両側]=0.0040)。

本剤群404例(日本人45例を含む)において、副作用が394例(97.5%)に認められた。主な副作用は、悪心277例(68.6%)、疲労209例(51.7%)、脱毛症142例(35.1%)、好中球数減少134例(33.2%)、嘔吐131例(32.4%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は45例中6例(13.3%)に認められた。

注3)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

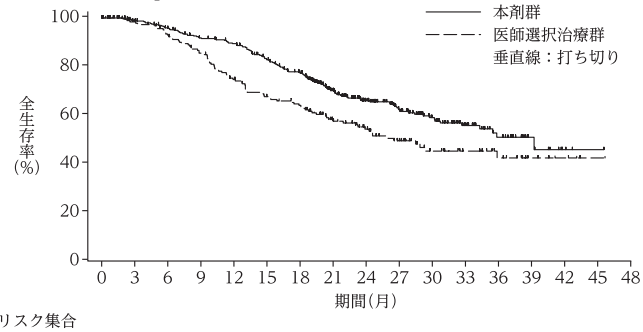
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	406	359	296	239	194	161	132	88	65	47	31	19	12	4	1	1	0
医師選択治療群	202	126	78	48	32	20	11	8	3	2	2	1	1	0	0	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	406	390	374	352	339	306	277	215	160	122	82	51	29	10	3	1	0
医師選択治療群	202	182	167	151	130	114	106	79	61	46	29	22	15	7	4	1	0

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast03)

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある[注4)]HER2陽性[注5)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツズマブ　エムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施した[15)]。本剤群では本剤5.4mg/kgを、対照薬群ではトラスツズマブ　エムタンシン3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者524例(日本人68例を含む。本剤群261例、対照薬群263例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で推定不能[18.5～推定不能]ヵ月、対照薬群で6.8[5.6～8.2]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.28[0.22～0.37]、層別ログランク検定：P<0.000001、有意水準[両側]=0.000204)。

本剤群257例(日本人36例を含む)において、副作用が252例(98.1%)に認められた。主な副作用は、悪心187例(72.8%)、疲労115例(44.7%)、嘔吐113例(44.0%)、好中球数減少110例(42.8%)、脱毛症93例(36.2%)、貧血78例(30.4%)、白血球数減少77例(30.0%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は36例中8例(22.2%)に認められた。

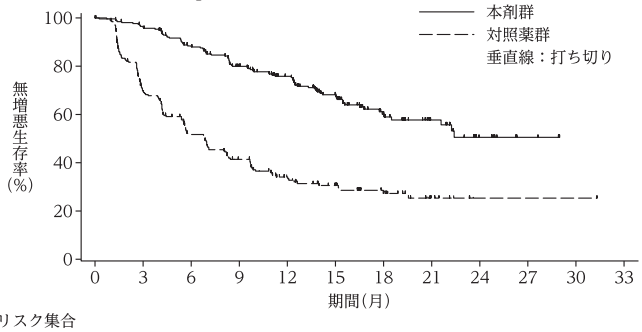
注4)次のいずれかの患者を対象とした。

・手術不能又は再発乳癌に対するトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者。

・トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた患者。

注5)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	261	244	214	183	150	105	53	29	10	3	0	0
対照薬群	263	163	108	78	51	34	21	8	1	1	1	0

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast04)

化学療法歴のある[注6)]HER2低発現[注7)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬(カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル[アルブミン懸濁型])を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[16)]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者557例(日本人85例を含む。本剤群373例、医師選択治療群184例)のうち、ホルモン受容体陽性集団494例(本剤群331例、医師選択治療群163例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で10.1[9.5～11.5]ヵ月、医師選択治療群で5.4[4.4～7.1]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.51[0.40～0.64]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目である全体集団(ホルモン受容

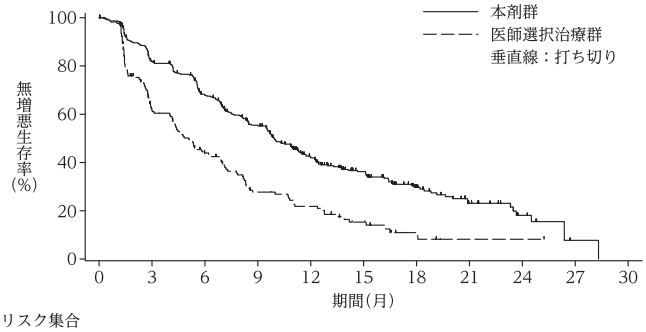
体陰性63例を含む)での無増悪生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値[95%信頼区間]：本剤群9.9[9.0～11.3]ヵ月、医師選択治療群5.1[4.2～6.8]ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.50[0.40～0.63]、層別ログランク検定：*P*<0.0001、有意水準[両側]=0.05)。同様に、ホルモン受容体陽性集団及び全体集団での全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(ホルモン受容体陽性集団：ハザード比[95%信頼区間]：0.64[0.48～0.86]、層別ログランク検定：*P*=0.0028、有意水準[両側]=0.00748、全体集団：ハザード比[95%信頼区間]：0.64[0.49～0.84]、層別ログランク検定：*P*=0.0010、有意水準[両側]=0.00748)。

本剤群371例(日本人56例を含む)において、副作用が357例(96.2%)に認められた。主な副作用は、悪心271例(73.0%)、疲労177例(47.7%)、脱毛症140例(37.7%)、嘔吐126例(34.0%)、貧血123例(33.2%)、好中球数減少123例(33.2%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は56例中15例(26.8%)に認められた。[5.3、5.5 参照]

注6)手術不能又は再発乳癌に対して、1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた(術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の1つとみなす)。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。

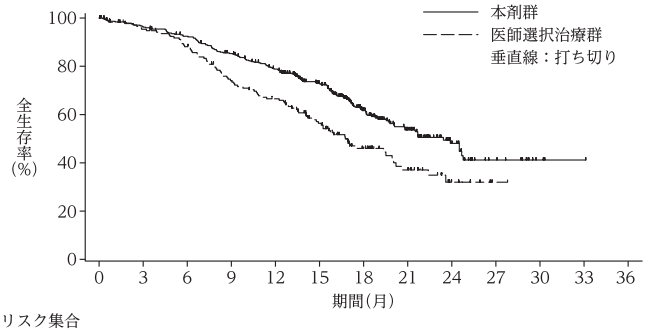
注7)IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全体集団)



リスク集合											
本剤群	373	295	238	183	118	81	42	21	8	1	0
医師選択治療群	184	93	60	34	26	13	4	1	1	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線(全体集団)



リスク集合													
本剤群	373	357	338	309	276	214	129	78	32	12	3	1	0
医師選択治療群	184	161	146	120	105	77	42	25	7	1	0	0	0

〈がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

＊17.1.5 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Lung02)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として、無作為化試験を実施した[17]。被験者151例(日本人52例を含む)に、本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注8]を3週間間隔で点滴静注した。中間解析の結果、本剤5.4mg/kgが投与された52例(日本人23例を含む)[注9]において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は53.8[39.5～67.8]%であった。

本剤5.4mg/kgが投与された101例(日本人37例を含む)において、副作用が93例(92.1%)に認められた。主な副作用は、悪心60例(59.4%)、好中球数減少34例(33.7%)、貧血29例(28.7%)、食欲減退29例(28.7%)、疲労26例(25.7%)、便秘25例(24.8%)、白血球数減少24例(23.8%)、嘔吐23例(22.8%)等であった。また、本剤5.4mg/kgが投与された日本人集団において、間質性肺疾患は37例中1例(2.7%)に認められた。[5.6 参照]

注8)がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

注9)本剤5.4mg/kg群に無作為に割り付けられた患者のうち、データカットオフ日時点で割付から4.5ヵ月以上経過した患者。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

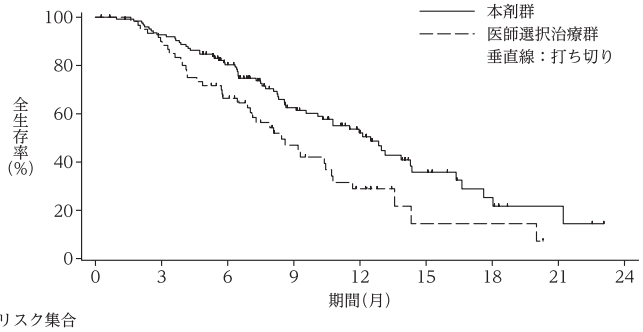
17.1.6 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Gastric01)

トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性[注10]の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療(イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[4)、18)]。本剤群では本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者187例(日本人149例を含む。本剤群125例、医師選択治療群62例)のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者175例(日本人140例を含む。本剤群119例、医師選択治療群56例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は、本剤群で51.3[41.9～60.5]%、医師選択治療群で14.3[6.4～26.2]%であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した(*P*<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、奏効率に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間の中間解析でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値：本剤群12.5ヵ月、医師選択治療群8.4ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.59[0.39～0.88]、層別ログランク検定：*P*=0.0097、有意水準[両側]=0.0202)。

本剤群125例(日本人99例を含む)において、副作用が122例(97.6%)に認められた。主な副作用は、好中球数減少78例(62.4%)、悪心72例(57.6%)、食欲減退66例(52.8%)、貧血51例(40.8%)、血小板数減少48例(38.4%)、白血球数減少47例(37.6%)、倦怠感43例(34.4%)、下痢31例(24.8%)、脱毛症28例(22.4%)、リンパ球数減少27例(21.6%)、嘔吐26例(20.8%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は99例中11例(11.1%)に認められた。[5.10 参照]

注10)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合									
本剤群	125	115	88	54	33	14	7	3	0
医師選択治療群	62	54	37	19	10	2	2	0	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラスツズマブ　デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ　デルクステカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[19)]。

＊18.2 抗腫瘍効果

トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vitro*において、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株、並びにヒト胃癌由来NCI-N87細胞株に対して増殖抑制作用を示した[20]。また、トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vivo*において、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片、NCI-N87細胞株、胃癌患者由来NIBIO G016腫瘍組織片、HER2低発現の乳癌患者由来CTG-2308腫瘍組織片、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子のエクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1781細胞株、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異(点突然変異又はエクソン20挿入変異)を導入したヒト非小細胞肺癌由来NCI-H322細胞株等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[21)、22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

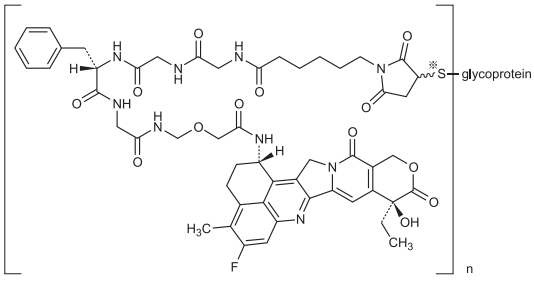
一般名：トラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)
(Trastuzumab Deruxtecan(Genetical Recombination))

分子式：デルクステカン
$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$
抗体部分
$C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$(タンパク質部分、4本鎖)
H鎖 $C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$
L鎖 $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$

分子量：デルクステカン
1,035.06
抗体部分
約148,000
トラスツズマブ　デルクステカン
約157,000

本　質：トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。
抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



n=約8
※抗体部分のCys残基の硫黄原子

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。
〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

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

100mg　1バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：反復投与毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3)
2) 社内資料：遺伝毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4)
3) 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験(DS8201-A-J101試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-J202試験、DESTINY-Gastric01)
5) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(DS8201-A-J102試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
6) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
7) 社内資料：ヒト血球移行性試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
8) 社内資料：CYP分子種同定試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
9) 社内資料：排泄試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.6)
10) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.5)
11) 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
12) 社内資料：MRPを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
13) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U201試験、DESTINY-Breast01)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.5)
＊＊14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U301試験、DESTINY-Breast02)
15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U302試験、DESTINY-Breast03)(2022年11月24日承認、CTD2.7.6.1)
16) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U303試験、DESTINY-Breast04)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.1)
＊17) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U206試験、DESTINY-Lung02)(2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1)
18) Shitara K, et al.：N Engl J Med. 2020；382(25)：2419-2430
19) 社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
20) 社内資料：HER2陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
21) 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
＊22) 社内資料：変異型*HER2*遺伝子発現非小細胞肺癌移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(2023年8月23日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

＊＊2024年6月改訂（第2版）
＊2022年9月改訂（第1版、用法及び用量変更）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤
パクリタキセル注射液

パクリタキセル注30mg/5mL「NK」
パクリタキセル注100mg/16.7mL「NK」

Paclitaxel Injection 30mg/5mL・100mg/16.7mL「NK」

	30mg/5mL	100mg/16.7mL
承認番号	21800AMZ10212	21800AMZ10213
販売開始	2006年7月	

毒薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症、脳出血）あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。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（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。本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。[7.1.1、7.1.2 参照]また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。

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、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。］
2.2 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おそれがある。］
2.3 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤（例えばシクロスポリン注射液等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
2.5 次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム、シアナミド、プロカルバジン塩酸塩[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	パクリタキセル注30mg/5mL「NK」	パクリタキセル注100mg/16.7mL「NK」
容量	1バイアル中	
	5mL	16.7mL
有効成分	パクリタキセル 30mg	パクリタキセル 100mg
添加剤	ポリオキシエチレンヒマシ油 2.5mL	ポリオキシエチレンヒマシ油 8.35mL
	無水クエン酸 10mg	無水クエン酸 33.4mg
	無水エタノール 適量	

3.2 製剤の性状

販売名	パクリタキセル注30mg/5mL「NK」	パクリタキセル注100mg/16.7mL「NK」
性状	無色～微黄色澄明の粘稠性の油液	
pH	3.0～7.0（10v/v%水溶液）	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約4（本剤50mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時）	
	約3（本剤33.3mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時）	

4. 効能又は効果

○卵巣癌
○非小細胞肺癌
○乳癌
○胃癌
○子宮体癌
○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
○再発又は遠隔転移を有する食道癌
○血管肉腫
○進行又は再発の子宮頸癌
○再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

＊6. 用法及び用量

非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。
乳癌にはA法又はB法を使用する。
卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。
胃癌にはA法又はE法を使用する。
再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を使用する。
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫にはB法を使用する。
進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用でD法又は他の抗悪性腫瘍剤との併用でF法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m^2（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、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。
B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、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。
C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m^2（体表面積）を24時間かけて点滴静注し、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。
E法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、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。
F法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回175mg/m^2（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。

＊7.1.1 A 法及び F 法

本剤投与約 12～14 時間前及び約 6～7 時間前の 2 回、もしくは本剤投与約 30 分前までに投与を終了するように、1 回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして 20mg）を静脈内投与、本剤投与約 30 分前までに投与を終了するように、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として 50mg）を経口投与、本剤投与約 30 分前までに投与を終了するように、ラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして 50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして 20mg）を静脈内投与すること。

7.1.2 B 法、C 法、D 法及び E 法

(1) 本剤投与約 30 分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして 8mg）及びラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして 50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして 20mg）を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として 50mg）を経口投与すること。

(2) デキサメタゾンは初回投与時 8mg とし、次回投与時までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床上特に問題のない過敏症状の場合は、2 週目の投与より半量（4mg）に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低 1mg まで減量し投与してもよい。

7.2 本剤の投与にあたっては、投与法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髄抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

・A 法

白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が 4,000/mm^3 未満又は好中球数が 2,000/mm^3 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が 1,000/mm^3 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

・B 法

各クールを開始する際（初回クールを含む）、投与前の臨床検査で白血球数が 3,000/mm^3 未満又は好中球数が 1,500/mm^3 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が 2,000/mm^3 未満又は好中球数が 1,000/mm^3 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が 1,000/mm^3 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

〈減量の目安〉

投与方法	減量段階	投与量
A 法	通常投与量	210mg/m^2
	1 段階減量	180mg/m^2
	2 段階減量	150mg/m^2
	3 段階減量	135mg/m^2
B 法	通常投与量	100mg/m^2
	1 段階減量	80mg/m^2
	2 段階減量	60mg/m^2

＊7.3 進行又は再発の子宮頸癌に対して F 法を使用する場合は、併用する他の抗悪性腫瘍剤について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

8. 重要な基本的注意

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、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。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、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

8.2 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

8.3 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

8.4 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後 2、3 日後にあらわれ、また、早期のクール（1～3 クール目）より発現する傾向にあるので、十分注意すること。

8.5 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約 6～10 日後にあらわれ、また、1 クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。

8.6 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行うこと。症状は一般に、投与開始後約 3～5 日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと。

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

8.8 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドラミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

＊8.9 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌（D 法）、卵巣癌（C 法）、胚細胞腫瘍、胃癌（E 法）に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書」[1)~7)]等）を熟読すること。

8.10 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。

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おそれがある。

9.1.2 アルコールに過敏な患者

本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがある。

9.1.3 間質性肺炎又は肺線維症のある患者

症状を増悪させるおそれがある。

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おそれがある。

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。哺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。

9.4.3 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、ウサギ）において催奇形作用、胚・胎児死亡が報告されている。[2.4、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなどして注意すること。一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすい。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラム（ノックビン） シアナミド（シアナマイド） プロカルバジン塩酸塩（塩酸プロカルバジン）	アルコール反応（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等）を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

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	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。
放射線照射	骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。
シスプラチン	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、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。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、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。
シスプラチン	末梢神経障害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、減量するか又は投与間隔を延長すること。	末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキソルビシン塩酸塩	本剤をドキソルビシン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。併用療法を行う場合には、本剤をドキソルビシンの後に投与すること。	本剤をドキソルビシンの前に投与した場合、ドキソルビシンのクリアランスが低下し、ドキソルビシンの血中濃度が上昇する。
ドキソルビシン塩酸塩	心毒性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、減量するか又は投与間隔を延長すること。	胆汁排泄の競合により、ドキソルビシン及びその代謝物であるドキソルビシノールの血中濃度が上昇する。
ビタミンA、 アゾール系抗真菌剤（ミコナゾール等）、 マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン等）、 ステロイド系ホルモン剤（エチニルエストラジオール等）、 ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン等）、 シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤がP450-CYP2C8、CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質 セフメノキシム塩酸塩、セフォペラゾンナトリウム、セフブペラゾンナトリウム、セフミノクスナトリウム水和物、セフメタゾールナトリウム、ラタモキセフナトリウム メトロニダゾール	アルコール反応（顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等）を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（0.2%）、**アナフィラキシー**（0.3%）

呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 白血球減少等の骨髄抑制

白血球減少（61.4%）、好中球減少（55.5%）、貧血［ヘモグロビン減少（30.7%）、ヘマトクリット値減少（5.0%）、赤血球減少（11.2%）等］、血小板減少（11.7%）、汎血球減少等があらわれることがある。また、骨髄抑制の持続により、感染症［尿路感染（2.3%）、上気道感染（4.8%）、敗血症（0.9%）、帯状疱疹（1.0%）、肺炎（1.1%）等］の併発が報告されている。感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。A 法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はそれぞれ投与開始後 11 日後、13 日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに 7 日間（中央値）で回復した。また、B 法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はともに投与開始後 22 日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球はそれぞれ 14 日間（中央値）、13 日間（中央値）で回復した。

11.1.3 末梢神経障害、麻痺

しびれ等の末梢神経障害（43.8%）、麻痺（0.1%）、片麻痺（0.1%未満）、不全麻痺（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺炎（0.5%）、**肺線維症**（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 急性呼吸窮迫症候群（0.1%未満）

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。

11.1.6 心筋梗塞（0.1%未満）、**うっ血性心不全**（0.1%未満）、**心伝導障害**（頻度不明）、**肺塞栓**（0.1%）、**血栓性静脈炎**（0.4%）、**脳卒中**（0.1%未満）、**肺水腫**（0.1%未満）

11.1.7 難聴（0.2%）、**耳鳴**（0.5%）

11.1.8 消化管壊死（頻度不明）、**消化管穿孔**（0.1%未満）、**消化管出血**（0.1%未満）、**消化管潰瘍**（0.1%）

11.1.9 重篤な腸炎

出血性大腸炎（0.1%未満）、偽膜性大腸炎（頻度不明）、虚血性大腸炎（頻度不明）等があらわれることがあるので、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。

11.1.10 腸管閉塞、腸管麻痺

腸管閉塞（1.6%）、腸管麻痺（0.1%）（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、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。

11.1.11 肝機能障害（4.0%）、**黄疸**（0.1%未満）

11.1.12 膵炎（0.1%未満）

血清アミラーゼ値等に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。

11.1.13 急性腎障害（0.2%）

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するなど適切な処置を行うこと。

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

11.1.15 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）

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。

11.1.16 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。

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、痙攣、頭痛、視覚障害、高血圧、意識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。

****11.2 その他の副作用**

	20%以上	5%～20%未満	5%未満	頻度不明
過敏症[注1)]		発疹	発赤	
循環器		低血圧	不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症	
消化器	悪心・嘔吐（35.1%）	下痢、食欲不振、口内炎、便秘	消化不良、鼓腸放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛	食道炎、粘膜炎、腹水、腸間膜血栓症
肝臓		AST 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、ALT 上昇	ビリルビン上昇	
泌尿器		電解質異常、BUN 上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎	

	20%以上	5%～20%未満	5%未満	頻度不明
** 皮膚	脱毛(45.3%)		そう痒、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮剥離、皮膚腫脹、爪変色	斑状丘疹性皮疹、強皮症様変化、亜急性皮膚エリテマトーデス、手足症候群
精神神経系			めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、意識障害、寡動、言語障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嗄声、気分変動	
感覚器			味覚倒錯、味覚喪失、視力異常、眼疾患、結膜炎、耳痛、眼痛、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼乾燥、角膜炎、舌異常感、結膜出血、光視症	暗点、黄斑浮腫
呼吸器		呼吸困難	低酸素症、咳増加、喀痰増加、咽頭不快感	
全身症状		無力症、腹痛、倦怠感、頭痛	浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少	
筋骨格	関節痛(32.3%)、筋肉痛(28.8%)	骨痛、背部痛	頸部痛、腰痛	筋力低下
その他		発熱、潮紅	胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渇、不正出血、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、低血糖、脱水	血栓症

注1）投与を中止すること
注2）発現頻度は、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び卵巣癌、乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、使用成績調査並びに市販後臨床試験の結果に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。

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は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.3 調製時に、注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に薬液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。

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。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

14.2.2 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

＊**14.2.3** 本剤投与時、A法及びF法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法、C法及びE法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。

14.2.4 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるので、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.5 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含有しているものの使用を避けること。

14.2.6 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にろ過網（面積の小さなフィルター）が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。

14.2.7 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。

・自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。
・滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 使用成績調査において、重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は、休薬期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27%（5例/1,862例）であったが、3週間より短かった症例では1.41%（12例/852例）であった。

15.1.2 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常

を再発するといった、いわゆる「Radiation recall 現象」が認められたとの報告がある。

15.1.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）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 単回投与

各種悪性腫瘍患者にパクリタキセル 105～270mg/m^2 を 3 時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度は 2 相性の消失を示し、半減期は 9.9～16.0 時間であった。AUC 及び C_{max} は用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC 及び C_{max} は投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した[8)]。

（注）本剤の承認された A 法の用量は 210mg/m^2 である。

16.1.2 反復投与

固形癌患者にパクリタキセル 80～120mg/m^2 を 1 時間かけて点滴静注したとき、半減期は 8.5～11.6 時間であった。AUC 及び C_{max} は用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC 及び C_{max} は投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。また、6 週間投与においても蓄積はなく、薬物動態に変化はみられなかった[9)]。

（注）本剤の B 法の承認は、乳癌に 100mg/m^2 の用量である。

血漿中濃度パラメータ（100mg/m^2 投与時の平均値）

	C_{max}	AUC	$t_{1/2}$	CLT	V_{ss}
1 週目投与時	5.9 μg/mL	8.1 μg・h/mL	8.5 h	211.5 mL/min/m^2	50.0 L/m^2
6 週目投与時	5.9 μg/mL	8.5 μg・h/mL	12.0 h	208.1 mL/min/m^2	71.0 L/m^2

（n=6）

16.3 分布

ラットに^{14}C 標識体を単回静注した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系を除く各臓器・組織に速やかに移行し、特に、肝臓、消化管、胸腺、腎臓、唾液腺、膵臓、肺、脾臓で高値を示した。ヒト血清を用いて *in vitro* で蛋白結合率を測定した結果、0.1～10μM の濃度範囲で 84.2～88.8%であった[10)、11)]。

16.4 代謝

ヒトにおける主代謝物はタキサン環 6 位の水酸化及び 3'位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝には P450-CYP2C8、CYP3A4 等の分子種が関与していることが知られている[12)~14)]。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者にパクリタキセル 105～270mg/m^2 を 3 時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後 75 時間までで 15%未満であった[8)]。

（注）本剤の承認された A 法の用量は 210mg/m^2 である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

(1) A 法

日本国内におけるパクリタキセル単独 3 時間点滴静注の A 法による第Ⅱ相試験は、卵巣癌患者 66 例、非小細胞肺癌患者 122 例、乳癌患者 65 例、胃癌患者 108 例、子宮体癌 23 例を対象として実施された。適格例に対する奏効率は、卵巣癌 26.6%（17/64）、非小細胞肺癌 35.0%（42/120）、乳癌 33.9%（21/62）、胃癌 23.4%（25/107）、子宮体癌 30.4%（7/23）であった[15)~20)]。

また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、1.6%（6 例/373 例）であった[21)]。

(2) B 法

パクリタキセル単独 1 時間点滴静注の B 法による第Ⅱ相試験は、乳癌患者 69 例を対象として実施された。有効性評価対象例に対する奏効率は、乳癌 44.9%（31/69）であった。

安全性評価対象 181 例（承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の 112 例を含む）における間質性肺炎の発現率は、2.2%（4 例/181 例）であった[21)]。

17.1.2 海外臨床試験

海外におけるパクリタキセル単独 3 時間点滴静注の 3 週間隔投与（用量 175mg/m^2 又は 135mg/m^2 注）による第Ⅱ相試験は、卵巣癌患者 195 例、乳癌患者 471 例を対象として実施された。全症例に対する奏効率は、卵巣癌 14.9%（29/195）、乳癌 24.6%（116/471）であった[22)、23)]。

注）本剤の承認された A 法の用量は 210mg/m^2 である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

また、パクリタキセル処理培養癌細胞（HeLa 細胞）を用いて染色体の動態を検討したところ、経時的に G2 + M 期細胞の増加と G1 期細胞の減少が認められ、薬剤添加 18 及び 27 時間後にはほとんどの細胞が G2 + M 期であり、4 倍体の染色体を示した。この結果より、パクリタキセルは細胞周期を G2 + M 期でブロックすると考えられた[24)~28)]。

18.2 抗腫瘍作用

マウス可移植性ヒト卵巣癌（A2780）、非小細胞肺癌（LX-1、L2987、H2981）、乳癌（MCF-7、MX-1）、胃癌（MKN-1、MKN-45、MKN-74、St-4）、子宮体癌（EC-1-JCK）に対し、腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

in vitro の試験で、シスプラチン（CDDP）感受性ヒト卵巣癌培養細胞 KF1 とその CDDP 耐性株 KFrb に対し、腫瘍増殖抑制効果が認められている[29)~35)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

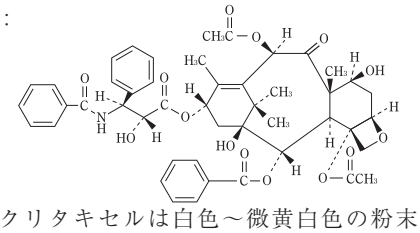
一般的名称：パクリタキセル（Paclitaxel）

化学名：（－）-（1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,7*S*,8*S*,10*R*,13*S*）-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl（2*R*,3*S*）-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

分子式：$C_{47}H_{51}NO_{14}$

分子量：853.91

化学構造式：



性　状：パクリタキセルは白色～微黄白色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）にやや溶けやすく、水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。

22. 包装

〈パクリタキセル注 30mg/5mL「NK」〉

5mL（パクリタキセル 30mg 含有）［1 バイアル］

〈パクリタキセル注 100mg/16.7mL「NK」〉

16.7mL（パクリタキセル 100mg 含有）［1 バイアル］

23. 主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（頭頸部癌）

2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（食道癌）
3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（血管肉腫）
4）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：パクリタキセル（子宮頸癌）
5）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：パクリタキセル（卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加）
6）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：パクリタキセル（再発又は難治性の胚細胞腫瘍）
7）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル（胃癌に対する週1回投与の用法・用量追加）
8）T.Tamura,et al.：Jpn J Cancer Res. 1995；86（12）：1203-1209
9）反復投与（タキソール注射液：2007年12月12日承認、審査報告書）
10）間瀬 英志 他：基礎と臨床. 1994；28（3）：695-705
11）中名生 宏 他：基礎と臨床. 1994；28（3）：707-718
12）A.Rahman,et al.：Cancer Res. 1994；54（21）：、5543-5546
13）D.S.Sonnichsen,et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1995；275（2）：566-575
14）薬物動態試験の概要文（アブラキサン点滴静注用：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.9）
15）野田起一郎 他：癌と化学療法. 1996；23（3）：317-325
16）古瀬 清行 他：新薬と臨牀. 1997；46（5）：487-497
17）I.Sekine,et al.：Clin Cancer Res. 1996；2（6）：941-945
18）伊藤 良則 他：新薬と臨牀. 1997；46（5）：476-486
19）臨床試験の試験成績に関する資料（タキソール注射液：2001年5月31日承認、審査報告書）
20）国内後期第Ⅱ相臨床試験（タキソール注射液：2005年5月31日承認、審査報告書）
21）臨床的有効性及び安全性に関する試験成績（タキソール注射液：2007年12月12日承認、審査報告書）
22）E.A.Eisenhauer,et al.：J Clin Oncol. 1994；12（12）：2654-2666
23）J.M.Nabholtz,et al.：J Clin Oncol. 1996；14（6）：1858-1867
24）P.B.Schiff,et al.：Biochemistry. 1981；20（11）：3247-3252
25）L.Wilson,et al.：Biochemistry. 1985；24（19）：5254-5262
26）N.Kumar：J Biol Chem. 1981；256（20）：10435-10441
27）J.Parness,et al.：J Cell Biol. 1981；91：479-487
28）P.B.Schiff,et al.：Proc Natl Acad Sci USA. 1980；77（3）：1561-1565
29）W.C.Rose：Anticancer Drugs. 1992；3（4）：311-312
30）T.Yamori,et al.：Jpn J Cancer Res. 1997；88：1205-1210
31）T.Kubota,et al.：J Surg Oncol. 1997；64（2）：115-121
32）吉崎 陽 他：日本癌治療学会誌. 1995；30（5）：730-739
33）吉崎 陽 他：産婦人科治療. 1994；69（2）：234
34）薬理作用に関する資料（タキソール注射液：2001年5月31日承認、審査報告書）
35）*in vivo*抗腫瘍作用（タキソール注射液：2005年5月31日承認、審査報告書）

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

＊＊2024年3月改訂（第5版）
＊2022年6月改訂（第4版、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
＊＊有効期間：36箇月

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

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

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

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

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

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

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

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

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

1.3.2 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.1、9.1.2、11.1.4参照］

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

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

1.5 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。［2.2、11.1.5参照］

1.6 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。［9.1.5、11.1.6参照］

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［1.5、11.1.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○手術不能又は再発乳癌
○悪性神経膠腫
○卵巣癌
○進行又は再発の子宮頸癌
○切除不能な肝細胞癌

5．効能又は効果に関連する注意

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

＊5.1 術後補助療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

＊5.2「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.11参照］

〈手術不能又は再発乳癌〉

＊5.3 術後薬物療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

5.4 延命効果は示されていない。［17.1.13参照］

＊5.5「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER 2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12、17.1.13参照］

〈悪性神経膠腫〉

＊5.6「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。［17.1.14、17.1.15参照］

〈卵巣癌〉
5.7 FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。
＊5.8「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16参照]
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
＊5.9「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.17参照]
〈切除不能な肝細胞癌〉
5.10 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
＊5.11「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]

＊6. 用法及び用量
〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進行又は再発の子宮頸癌〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
〈手術不能又は再発乳癌〉
パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
〈悪性神経膠腫〉
通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。
〈卵巣癌〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。
〈切除不能な肝細胞癌〉
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
＊7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.1-17.1.18参照]
7.2 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
7.3 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。
〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
7.4 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。[17.1.1-17.1.7参照]
＊7.5 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.1-17.1.7参照]
〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
7.6 本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.8-17.1.11参照]
〈手術不能又は再発乳癌〉
7.7 本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。[17.1.12、17.1.13参照]
〈悪性神経膠腫〉
7.8 初発悪性神経膠腫の場合は、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること。[17.1.15参照]
＊7.9 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。[17.1.14、17.1.15参照]
〈卵巣癌〉
＊7.10 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。[17.1.16参照]
＊7.11 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。[17.1.16参照]
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
7.12 本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.17参照]
7.13 日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

8. 重要な基本的注意
8.1 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮すること。[1.3.1-1.3.3、9.1.2、11.1.4、16.1.1参照]
8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。[1.7、11.1.7参照]
8.3 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。[11.1.9参照]
8.4 脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.5参照]
8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
8.6 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]
＊8.7 卵巣癌に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を1回10mg/kg（体重）、2週間間隔で使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1)]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 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者
消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2参照]
9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者
創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。[1.3.1-1.3.3、8.1、11.1.4参照]
9.1.3 脳転移を有する患者
脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。[1.4、8.4、11.1.5参照]
9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者
出血があらわれるおそれがある。

9.1.5 血栓塞栓症の既往のある患者

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

9.1.6 糖尿病の患者

動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.7 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。

9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者

うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.12参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。[9.4、15.2.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（1.9%）

ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。

11.1.2 消化管穿孔（0.9%）

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

11.1.3 瘻孔（0.3%）

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

11.1.4 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.3.1-1.3.3、8.1、9.1.2参照]

11.1.5 出血（19.3%）

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

11.1.6 血栓塞栓症

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

11.1.7 高血圧性脳症（頻度不明）、**高血圧性クリーゼ**（頻度不明）

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

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。[1.8参照]

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[8.3参照]

11.1.10 骨髄抑制

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

11.1.11 感染症（10.0%）

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

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

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

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがある。破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.1.15 動脈解離（0.1%未満）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

〈必要抜き取り量計算式〉

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

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

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

15.1.3 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている[2)-4)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

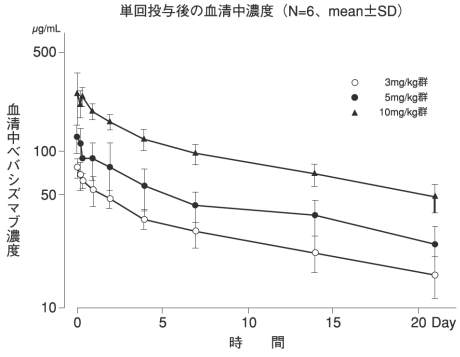
15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

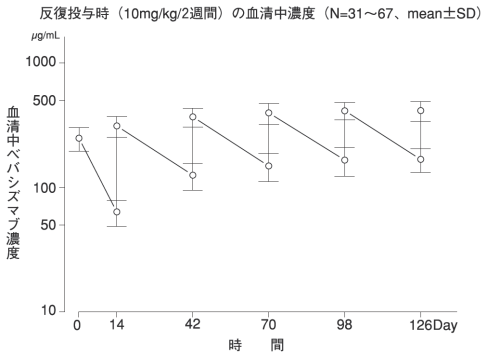
N＝6、mean±SD

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

16.1.2 反復投与

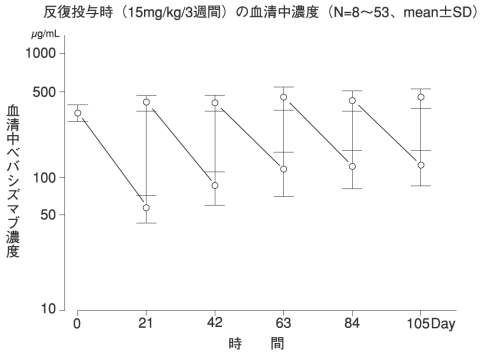
〈手術不能又は再発乳癌〉

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



〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

非小細胞肺癌患者53例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用によりベバシズマブ15mg/kgの点滴静注を3週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与63日後（投与4回目）の最低及び最高血清中濃度は各々115.9±45.6（20例）及び450.3±97.3（19例）μg/mLであり、投与4回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[7)]。



16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

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

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

16.3 分布

ウサギに^{125}I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、本剤の分布はほぼ血漿に限られていた[8)]。

16.5 排泄

ウサギに^{125}I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与48時間後の尿中に未変化体は検出されなかった[9)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）と本剤1回7.5mg/kg併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）による第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。奏効率は71.9%（PR41/57例）であった。無増悪生存期間の中央値は336.0日（95%信頼区間：293－380日）であった。［5.2、7.1、7.4、7.5参照］

副作用発現率は、XELOX療法＋本剤群で100%（58/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー93.1%（54/58例）、食欲不振89.7%（52/58例）、疲労82.8%（48/58例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群77.6%（45/58例）、悪心74.1%（43/58例）であった[10)]。

17.1.2 国内安全性確認試験（JO18158試験）

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例[注1)]には本剤5mg/kg、既治療例[注2)]には10mg/kgの用量（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）により実施した。奏効率は未治療例79.4%（PR27/34例）で、既治療例で47.8%（PR11/23例）で、全例でSD以上であった（主治医評価）。［5.2、7.1、7.4、7.5参照］

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

注2）既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

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

白血球数減少78.9%（30/38例）、下痢73.7%（28/38例）であり、本剤10mg/kg群で白血球数減少100%（26/26例）、好中球数減少96.2%（25/26例）、食欲不振88.5%（23/26例）、悪心84.6%（22/26例）、血小板数減少80.8%（21/26例）であった[11]。

17.1.3 国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU/l-LV療法）と本剤の併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与）による第Ⅰ相試験を実施した。奏効率は16.7%（PR3/18例）で、5mg/kgでは6例全例がSD、10mg/kgでは6例中2例がPR、4例がSDであった。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

副作用発現率は、5-FU/l-LV療法＋本剤5mg/kg群で100%（6/6例）、5-FU/l-LV療法＋本剤10mg/kg群で100%（6/6例）であった。主な副作用は、5-FU/l-LV療法＋本剤5mg/kg群で好中球数減少66.7%（4/6例）、白血球数減少66.7%（4/6例）、血小板数減少66.7%（4/6例）、口内炎66.7%（4/6例）であり、5-FU/l-LV療法＋本剤10mg/kg群で食欲不振83.3%（5/6例）、悪心66.7%（4/6例）、鼻出血66.7%（4/6例）、高血圧66.7%（4/6例）であった[12]。

17.1.4 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（NO16966試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）又はXELOX療法に本剤又はプラセボを投与する2×2要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX 4療法との併用では5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）、XELOX療法との併用では7.5mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらのFOLFOX 4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析のFOLFOX 4療法＋本剤群とFOLFOX 4療法＋プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法＋本剤群とXELOX療法＋プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

NO16966試験の有効性（優越性検定）に関する成績

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

注3）カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注4）カットオフ日：2007年1月31日

注5）化学療法：FOLFOX 4療法又はXELOX療法

副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で98.2%（335/341例）、XELOX療法＋本剤群で98.9%（349/353例）であった。主な副作用は、FOLFOX 4療法＋本剤群で悪心62%（213/341例）、下痢60%（205/341例）、好中球減少症55%（188/341例）、口内炎40%（137/341例）、錯感覚39%（133/341例）、嘔吐37%（127/341例）、疲労37%（127/341例）、鼻出血29%（99/341例）、無力症26%（90/341例）、食欲不振26%（88/341例）であり、XELOX療法＋本剤群で悪心64%（226/353例）、下痢62%（220/353例）、嘔吐44%（157/353例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群39%（139/353例）、錯感覚37%（131/353例）、疲労36%（127/353例）、口内炎29%（101/353例）、食欲不振28%（100/353例）、無力症21%（73/353例）、末梢性ニューロパシー20%（69/353例）、好中球減少症20%（69/353例）であった[13]。

17.1.5 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200試験）

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX 4療法群を対照とし、FOLFOX 4療法に本剤10mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与）を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX 4療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

E3200試験の有効性に関する成績

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

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で76.3%（219/287例）であった。FOLFOX 4療法群との発現率の差が2%以上であった主な副作用は、疲労18.5%（53/287例）、下痢17.8%（51/287例）、神経障害－感覚性16.4%（47/287例）、悪心10.8%（31/287例）、嘔吐10.1%（29/287例）、脱水8.7%（25/287例）、高血圧6.3%（18/287例）、腹痛5.9%（17/287例）、呼吸困難5.9%（17/287例）、神経障害－その他5.2%（15/287例）であった[14]。

17.1.6 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（IFL療法）を対照群とし、IFL療法に本剤5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群ではIFL療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた[15]。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

AVF2107g試験の有効性に関する成績

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

有害事象発現率は、IFL療法＋本剤群で96.7%（379/392例）であった。主な有害事象は、下痢74.7%（293/392例）、白血球減少症44.4%（174/392例）、無力症32.4%（127/392例）、悪心29.8%（117/392例）、蛋白尿28.8%（113/392例）、腹痛26.5%（104/392例）、高血圧24.5%（96/392例）、嘔吐21.7%（85/392例）、疼痛19.4%（76/392例）、食欲不振15.8%（62/392例）であった[16]。

17.1.7 海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g試験）

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（5-FU/LV療法）を対照群とし、5-FU/LV療法に本剤5mg/kgを併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた[17]。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

AVF2192g試験の有効性に関する成績

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

有害事象発現率は、5-FU/LV療法＋本剤群で100%（100/100例）であった。主な有害事象は、下痢84.0%（84/100例）、無力症76.0%（76/100例）、悪心65.0%（65/100例）、腹痛47.0%（47/100例）、食欲不振43.0%（43/100例）、嘔吐40.0%（40/100例）、蛋白尿38.0%

（38/100例）、疼痛33.0%（33/100例）、高血圧32.0%（32/100例）、便秘26.0%（26/100例）、貧血26.0%（26/100例）であった[18]。

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に本剤を併用した、上記試験を含む3試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある[19]。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。CP療法は両群とも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。[5.2、7.1、7.6参照]

JO19907試験の有効性に関する成績

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

副作用発現率は、CP療法＋本剤群で100%（125/125例）であった。主な副作用は、好中球数減少96.8%（121/125例）、脱毛症95.2%（119/125例）、白血球数減少94.4%（118/125例）、末梢性ニューロパシー88.0%（110/125例）、ヘモグロビン減少84.0%（105/125例）であった[20]。

17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験（E4599試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた[21]。[5.2、7.1、7.6参照]

E4599試験の有効性に関する成績

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

Grade3以上の副作用発現率は、本剤15mg/kg＋CP療法群で69.1%（295/427例）であった。主なGrade3以上の副作用は、好中球数減少25.8%（110/427例）、疲労14.5%（62/427例）、呼吸困難9.6%（41/427例）、末梢性感覚ニューロパシー9.1%（39/427例）、高血圧6.3%（27/427例）、感染5.4%（23/427例）、悪心4.9%（21/427例）、食欲不振4.9%（21/427例）、脱水4.7%（20/427例）、嘔吐4.4%（19/427例）であった[22]。

17.1.10 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO17704試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩療法（GC療法、ゲムシタビン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用）を対照群とし、GC療法に本剤7.5mg/kg[注6]（未承認）又は15mg/kgを併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。GC療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はGC療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤7.5mg/kg及び15mg/kg併用群の両群で、GC療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。[5.2、7.1、7.6参照]

BO17704試験の有効性に関する成績

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

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

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]＋GC療法群で95.5%（315/330例）、本剤15mg/kg＋GC療法群で95.4%（314/329例）であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]＋GC療法群で悪心54.8%（181/330例）、好中球減少症48.5%（160/330例）、嘔吐47.0%（155/330例）、血小板減少症37.0%（122/330例）、貧血33.3%（110/330例）、疲労27.9%（92/330例）、食欲不振24.5%（81/330例）、鼻出血23.9%（79/330例）、便秘20.9%（69/330例）、高血圧20.9%（69/330例）であり、本剤15mg/kg＋GC療法群で悪心55.6%（183/329例）、好中球減少症45.9%（151/329例）、嘔吐45.3%（149/329例）、血小板減少症34.3%（113/329例）、疲労30.7%（101/329例）、貧血30.4%（100/329例）、鼻出血28.9%（95/329例）、高血圧28.9%（95/329例）、食欲不振27.4%（90/329例）、脱毛症21.3%（70/329例）であった[23]。

17.1.11 海外第Ⅱ相無作為化比較試験（AVF0757g試験）

未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤7.5mg/kg[注6]（未承認）又は15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は18サイクルまで継続した。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果、本剤15mg/kg併用群では、CP療法に比べTime to disease progression（TTP）の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。[5.2、7.1、7.6参照]

AVF0757g試験の有効性に関する成績

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

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]＋CP療法群で81.8%（18/22例）、本剤15mg/kg＋CP療法群で90.3%（28/31例）であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]＋CP療法群で鼻出血36.4%（8/22例）、発疹31.8%（7/22例）、疲労27.3%（6/22例）、好中球減少症22.7%（5/22例）、関節痛22.7%（5/22例）、悪心13.6%（3/22例）、喀血13.6%（3/22例）、下痢9.1%（2/22例）、口内炎9.1%（2/22例）、呼吸困難9.1%（2/22例）、脱毛症9.1%（2/22例）であり、本剤15mg/kg＋CP療法群で疲労41.9%（13/31例）、鼻出血35.5%（11/31例）、下痢29.0%（9/31例）、関節痛22.6%（7/31例）、悪心19.4%（6/31例）、口内炎19.4%（6/31例）、無力症19.4%（6/31例）、脱毛症19.4%（6/31例）、好中球減少症16.1%（5/31例）、頭痛16.1%（5/31例）、発疹16.1%（5/31例）であった[24]。

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）

HER 2陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にパクリタキセルを、第1日目、15日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。無増悪生存期間の中央値は12.9カ月（95%信頼区間：11.1-18.2カ月）、奏効率は73.5%（CR 5/117例、PR 81/117例）であった[25]。[5.5、7.1、7.7参照]

副作用発現率は、本剤10mg/kg＋パクリタキセルで100%（120/120例）であった。主な副作用は、脱毛症98.3%（118/120例）、白血球数減少85.0%（102/120例）、好中球数減少75.8%（91/120例）、末梢性ニューロパシー75.0%（90/120例）、鼻出血70.8%（85/120例）、尿中蛋白陽性59.2%（71/120例）、爪の障害53.3%（64/120例）、疲労50.8%（61/120例）、食欲不振50.8%（61/120例）、味覚異常48.3%（58/120例）であった[26]。

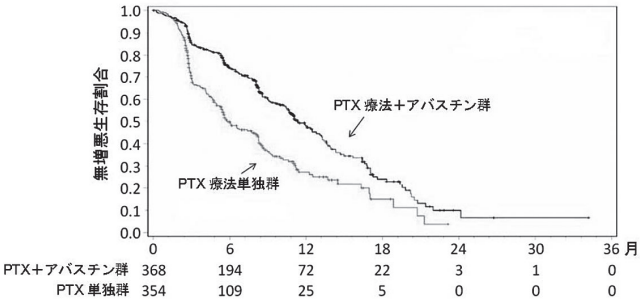
17.1.13 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100試験）

HER 2陰性[注7]で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル（PTX）療法を対照群とし、PTX療法に本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にPTXを、第1日目、15日目にPTX投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第1回中間解析（2005年2月9日データカットオフ）の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間（独立判定委員会評価）の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった[27]。[5.4、5.5、7.1、7.7参照]

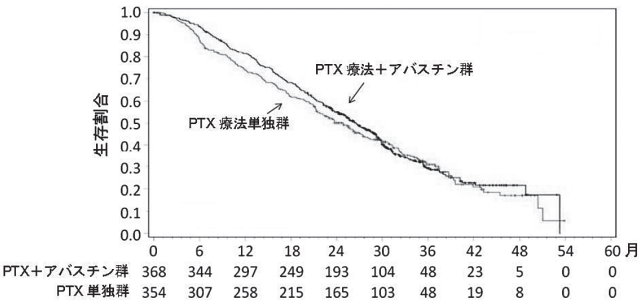
E2100試験の有効性に関する成績

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

E2100試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



E2100試験の生存期間のKaplan-Meier曲線



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

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、本剤＋PTX療法群で67.8%（246/363例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー24.2%（88/363例）、高血圧15.2%（55/363例）、疲労10.5%（38/363例）、感染9.6%（35/363例）、好中球数減少5.5%（20/363例）、筋力低下4.4%（16/363例）、呼吸困難4.4%（16/363例）、下痢3.9%（14/363例）、嘔吐3.9%（14/363例）、悪心3.9%（14/363例）であった[28]。

〈悪性神経膠腫〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）

既治療の再発悪性神経膠腫患者（膠芽腫29例、退形成性星細胞腫1例、退形成性乏突起星細胞腫1例）を対象に、本剤10mg/kgの2週間隔投与時の有効性を検討した。再発の膠芽腫患者29例における6カ月無増悪生存率は33.9%、1年生存率は34.5%、奏効率は27.6%であった。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ3.3カ月及び10.5カ月であった[29]。［5.6、7.1、7.9参照］

副作用発現率は、96.8%（30/31例）であった。主な副作用は、尿中蛋白陽性41.9%（13/31例）、高血圧32.3%（10/31例）、下痢22.6%（7/31例）、鼻出血22.6%（7/31例）、ALT増加16.1%（5/31例）、好中球数減少16.1%（5/31例）、白血球数減少16.1%（5/31例）、血中Al-P増加12.9%（4/31例）、便秘9.7%（3/31例）、口内炎9.7%（3/31例）であった[30]。

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

初発の膠芽腫患者を対象に、放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法（RT/T療法）に本剤又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験を実施した。本剤の用量は、放射線照射とテモゾロミド（1日1回連日投与）の併用期間（6週間）中は、10mg/kg（第1日目から2週間隔、4回投与）とし、テモゾロミドの4週間休薬期間中は本剤も休薬した。その後、テモゾロミドの維持療法期間（28日を1サイクルとし、第1日目から第5日目まで1日1回投与を6サイクルまで実施）中は、本剤10mg/kg（28日を1サイクルとして、第1日目、15日目に投与）を併用投与した。テモゾロミド維持療法終了後は本剤の用量を15mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に投与）とし、病勢進行まで継続投与した。その結果、本剤併用群では、プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。もう1つの主要評価項目である生存期間には、有意な延長は認められなかった[31]。［5.6、7.1、7.8、7.9参照］

BO21990試験の有効性に関する成績

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

注8）日本人患者25例を含む。

注9）日本人患者19例を含む。

副作用発現率は、本剤＋RT/T療法群で92.7%（430/464例）であった。主な副作用は、悪心39.9%（185/464例）、脱毛症35.1%（163/464例）、疲労33.2%（154/464例）、血小板減少症31.3%（145/464例）、高血圧29.3%（136/464例）、嘔吐23.5%（109/464例）、鼻出血16.4%（76/464例）、食欲減退16.2%（75/464例）、便秘15.5%（72/464例）、好中球減少症13.6%（63/464例）であった[32]。

〈卵巣癌〉

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

化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群（CPP群[注10]）とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用投与したCPB15群[注11]及び本剤15mg/kgを併用・継続投与したCPB15＋群[注12]の3群による有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤又はプラセボは投与開始から病勢進行又は21サイクルまで投与した。その結果、CPB15＋群で、CPP群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。なお、CPB15群では、有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった。［5.8、7.1、7.10、7.11参照］

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

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

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

GOG-0218試験の有効性に関する成績

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

注13）カットオフ日：2009年9月29日

注14）カットオフ日：2011年8月26日

注15）有意水準0.0116

日本人部分集団における有効性に関する成績[注16]

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

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

注17）カットオフ日：2010年2月25日

注18）NE：not estimable

副作用発現率は、CPB15群で99.2%（602/607例）、CPB15＋群で99.7%（606/608例）であった。主な副作用は、CPB15群で好中球数減少94.6%（574/607例）、白血球数減少94.4%（573/607例）、ヘモグロビン減少90.0%（546/607例）、疲労69.7%（423/607例）、血小板数減少69.2%（420/607例）、末梢性感覚ニューロパシー63.1%（383/607例）、脱毛症49.9%（303/607例）、

悪心49.4%（300/607例）、便秘41.2%（250/607例）、下痢31.8%（193/607例）であり、CPB15＋群で好中球数減少94.7%（576/608例）、白血球数減少94.1%（572/608例）、ヘモグロビン減少90.3%（549/608例）、疲労77.5%（471/608例）、血小板数減少70.4%（428/608例）、末梢性感覚ニューロパシー63.5%（386/608例）、悪心55.1%（335/608例）、脱毛症50.3%（306/608例）、便秘42.9%（261/608例）、関節痛34.2%（208/608例）であった[33)注19)]。

注19）カットオフ日：2010年2月5日

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.17 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（GOG-0240試験）

全身化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治療法の対象とならない進行又は再発[注20)]の子宮頸癌患者を対象に、化学療法（シスプラチン・パクリタキセル療法[注21)]又はパクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法[注22)]）を対照群とし、化学療法に本剤15mg/kgを併用[注23)]したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められた[34)]。［5.9、7.1、7.12参照］

GOG-0240試験の有効性に関する成績

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

注20）FIGO分類ⅣB期及び治療抵抗性を含む。

注21）21日を1サイクルとし、以下の①～③から患者ごとに選択。

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

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

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

注22）21日を1サイクルとし、第1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与し、第1～3日目にノギテカン塩酸塩0.75mg/m^{2}を静脈内投与する。

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

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

注24）有意水準0.0140

副作用発現率は、化学療法＋本剤群で98.2%（214/218例）であった。主な副作用は、疲労79.4%(173/218例)、脱毛症61.9%(135/218例)、悪心61.9%(135/218例)、末梢性感覚ニューロパシー60.1%（131/218例）、便秘45.9%（100/218例）、下痢36.7%（80/218例）、嘔吐33.5%（73/218例）、食欲減退33.5%（73/218例）、高血圧28.9%（63/218例）、腹痛27.5%（60/218例）であった[35)]。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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

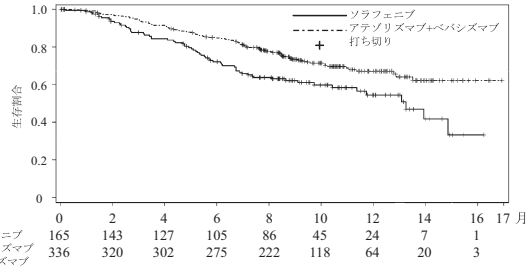
全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者[注25)]501例（日本人61例を含む）を対象に、本剤15mg/kgとアテゾリズマブ（遺伝子組換え）（本剤併用群、336例）の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ（対照群、165例）と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注26)]。中間解析の結果、501例（日本人61例を含む）のITT集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.58［0.42，0.79］、P=0.0006［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0033）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で13.2［10.4，推定不能］カ月であった。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.59［0.47，0.76］、P<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準両側0.002）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で6.8［5.7，8.3］カ月、対照群で4.3［4.0，5.6］カ月であった。また、日本人患者（本剤併用群35例、対照群26例）におけるITT集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で14.9［推定不能］カ月であり（ハザード比［95%信頼区間］：1.71［0.50，5.84］）、無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［6.4，推定不能］カ月、対照群で7.7［4.2，12.7］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.85［0.39，1.86］）。［5.11、7.1参照］

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

注25）局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。

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

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



18．薬効薬理

18.1 作用機序

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGFは、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している[37),38)]。ベバシズマブは、ヒトVEGFと特異的に結合することにより、VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合を阻害する[39)]。ベバシズマブはVEGFの生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する[39),40)]。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する[40)]。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト癌細胞株をヌードマウス又はヌードラットに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌（COLO205、HM7、LSLiM6）、肺癌（A549）、乳癌（MX-1、MDA-MB-435）、膠芽腫（U-87MG）、卵巣癌（SKOV-3）等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた[41)-45)]。また、ヒト大腸癌（HM7）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、肝臓への転移を抑制した[41)]。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した[41)-45)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

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

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

分子量：約149,000

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

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈アバスチン点滴静注用100mg/4mL〉

4mL×1バイアル

〈アバスチン点滴静注用400mg/16mL〉

16mL×1バイアル

＊23．主要文献

1）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：ベバシズマブ（遺伝子組換え）（卵巣癌　10mg/kg 2週間間隔投与追加）

2）The CATT Research Group, et al. N Engl J Med. 2011;364:1897-908.

3）Curtis LH, et al. Arch Ophthalmol. 2010;128:1273-9.

4）Gower EW, et al. ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644.

5）単回投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験JO18157）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1）

6）反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19901）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.2）

7）反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19907）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.3）

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

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

202403A

目次

1.　添付文書（案） **3**
2.　添付文書（案）の設定根拠 **8**
2.1　効能・効果の設定根拠 8
2.1.1　申請する効能又は効果（案） 8
2.1.2　設定根拠 8
2.2　用法・用量の設定根拠 11
2.2.1　申請する用法及び用量（案） 11
2.2.2　設定根拠 11
2.3　使用上の注意の設定根拠（案） 12

表一覧

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠 14

1.　添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること。

20xx年yy月作成(第1版)

貯法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

00

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始
	－

抗悪性腫瘍剤－抗TROP-2抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

ダトポタマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)注

ダトロウェイ®点滴静注用100mg

DATROWAY® FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、定期的な動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[1.2、7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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	有効成分	添加剤
	1バイアル中注1)	
ダトロウェイ点滴静注用100mg	ダトポタマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)注2) 108mg	精製白糖484mg、L-ヒスチジン4.17mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物5.65mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1)1バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。
注2)本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH注3)	浸透圧比注3)(生理食塩液対比)
ダトロウェイ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.7～6.3	約1

注3)本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

4. 効能又は効果

化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ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

5.1 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]

5.3 本剤の術前・術後薬物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

通常、成人にはダトポタマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。[1.2、1.3、8.1-8.4、9.1.1、11.1.1-11.1.4 参照]

減量する場合の1回投与量

1段階減量	4mg/kg
2段階減量	3mg/kg
3段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度注)	処置
間質性肺疾患	Grade 1の場合	所見が完全に回復するまで休薬する。 休薬期間が、28日以内の場合は同一用量で、28日超の場合は1段階減量して再開できる。
	Grade 2～4の場合	投与を中止する。
角膜炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
口内炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。 再発の場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

®登録商標

副作用	程度[注)]	処置
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%に減速する。その後、新たなInfusion reactionの症状が認められない場合、次回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 2の場合	投与を中断し、Grade 1以下に回復した場合、投与速度を発現時の50%に減速して再開できる。次回は発現時の50%の速度で投与し、新たなInfusion reactionの症状が認められない場合、以降の回は発現時の速度で投与できる。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
好中球数減少、白血球数減少、貧血	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
血小板数減少	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	Grade 4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3の場合	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、同一用量又は1段階減量して再開できる。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、1.3、7.3、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 角膜障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼の異常の有無を確認し、患者に対して、症状があらわれた場合には、速やかに眼科医を受診するよう指導すること。[7.3、11.1.2 参照]

8.3 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。[7.3、11.1.3 参照]

8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.4 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.3、8.1、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者
本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。[16.4、16.5、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット)において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(3.3%)
重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、7.3、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 角膜障害(14.4%)
角膜炎等があらわれることがある。ドライアイ、流涙増加、羞明、視力低下等の症状があらわれた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.3、8.2 参照]

11.1.3 Infusion reaction(7.2%)
[7.3、8.3 参照]

11.1.4 骨髄抑制
貧血(11.4%)、好中球数減少(10.8%)、白血球数減少(7.2%)、発熱性好中球減少症(頻度不明)等があらわれることがある。[7.3、8.4 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
眼		ドライアイ	眼瞼炎、結膜炎、流涙増加、羞明、霧視、視力障害、マイボーム腺機能不全
消化器	口内炎(55.6%)、悪心(51.1%)	便秘、嘔吐	下痢、口内乾燥
皮膚	脱毛症(36.4%)	発疹	皮膚乾燥、そう痒症、皮膚色素沈着、睫毛眉毛脱落症
その他	疲労(37.8%)	食欲減退	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してダトポタマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与には、ポリ塩化ビニル、ポリブタジエン又は低密度ポリエチレン製のチューブを用い、0.2μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン、ポリテトラフルオロエチレン又は正電荷ナイロン製)を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
14.2.4 点滴バッグを遮光すること。
14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2.1 本剤の動物実験(ラット)において、臨床曝露量の約30倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精巣毒性(精上皮変性及び精細管萎縮)が認められた[1]。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた[2]。[9.4.1、9.4.2参照]

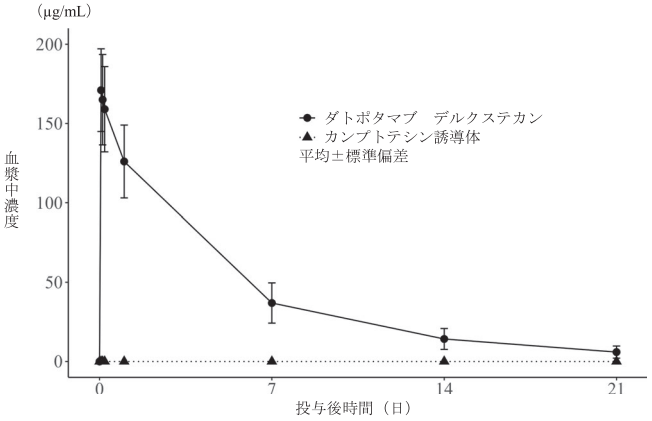
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者41例(日本人6例を含む)に本剤6mg/kgを90分間点滴静注したときのダトポタマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。

単回投与時のダトポタマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の血漿中濃度推移図



単回投与時のダトポタマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

ダトポタマブ　デルクステカン(41例)			
Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUCtau (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)
172 (28.6)	1.97 (1.62～5.02)	796 (203)	4.93 (1.35)
カンプトテシン誘導体(41例)			
Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUCtau (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)
4.71 (9.97)	22.1 (2.83～193)	22.3[a] (10.1)	5.83[b] (1.15)

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)37例
b)36例

16.1.2 反復投与

非小細胞肺癌患者50例(日本人12例を含む)に本剤6mg/kgを3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのダトポタマブデルクステカンのAUCの累積係数は1.29であった[3]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%であった[4](*in vitro*)。

16.3.2 血球移行

カンプトテシン誘導体のヒト血液/血漿中放射能濃度比は0.59～0.62であった[5](*in vitro*)。

16.4 代謝

ダトポタマブ　デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aが関与することが示された[6](*in vitro*)。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

^{14}C標識したカンプトテシン誘導体1mg/kgをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は61.8%が糞中に排泄され、5.4%が尿中に排泄された[7]。同様に、胆管カニュレーション処置したカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は70.7%が胆汁に排泄され、4.8%が尿中に、0.1%が糞中に排泄された[7]。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった[8]。[9.3.1 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

非小細胞肺癌患者及び乳癌患者(日本人を含む)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、投与量で補正した第3サイクルのカンプトテシン誘導体のCmax及びAUCの比は、肝機能が正常な患者(779例)に対し軽度の肝機能障害を有する患者[注1](295例)では、それぞれ1.19及び1.14と推定された。また、中等度の肝機能障害を有する患者[注2](6例)では、それぞれ2.51及び2.40と推定された。[9.3.1 参照]

注1)総ビリルビンが基準値上限以下かつASTが基準値上限超、又はASTの値にかかわらず総ビリルビンが基準値上限超かつ基準値上限の1.5倍未満
注2)ASTの値にかかわらず総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超3倍未満

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

(1) 生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール(強いCYP3A阻害作用並びにP-gp及びBCRP阻害作用を有する薬剤[9])又はリトナビル(強いCYP3A阻害作用並びにP-gp、BCRP及びOATP1B阻害作用を有する薬剤[10])併用投与時のカンプトテシン誘導体のAUCの幾何平均値の比はそれぞれ1.21及び1.32と予測された(白人の癌患者におけるシミュレーション)[11]。

(2) カンプトテシン誘導体はMATE2-K及びMRP1の基質であることが示された[12)、13](*in vitro*)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

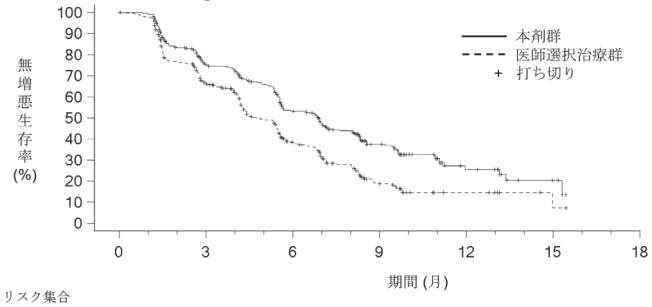
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(TROPION-Breast01試験)

化学療法歴のある[注1]ホルモン受容体陽性かつHER2陰性[注2]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬(エリブリン、ビノレルビン、カペシタビン又はゲムシタビン)を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[14]。本剤群では本剤6mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者732例(日本人70例を含む。本剤群365例、医師選択治療群367例)において、主要評価項目の一つである盲検下独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で6.9[5.7～7.4]ヵ月、医師選択治療群で4.9[4.2～5.5]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.63[0.52～0.76]、層別ログランク検定：$P<0.0001$、有意水準[両側]=0.01)。

本剤群360例(日本人31例を含む)において、副作用が93.6%(337/360例)に認められた。主な副作用は、悪心51.1%(184/360例)、口内炎50.0%(180/360例)、脱毛症36.4%(131/360例)、疲労23.6%(85/360例)、ドライアイ21.7%(78/360例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は6.5%(2/31例)に認められた。[5.2参照]

注1)治験担当医師により、内分泌療法後に進行した又は内分泌療法が適応とならないと判定された患者、かつ手術不能又は再発乳癌に対して1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた。
注2)HER2陰性はIHC法2+かつISH法陰性、IHC法1+、又はIHC法0と定義された。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	365	249	158	66	15	4	0
医師選択治療群	367	205	93	26	8	1	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダトポタマブ　デルクステカンは、trophoblast cell surface antigen 2(TROP-2)に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。ダトポタマブ　デルクステカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するTROP-2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[15](*in vitro*)。

18.2 抗腫瘍効果

ダトポタマブ　デルクステカンは、TROP-2を発現するヒト乳癌由来HCC1806細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した[16](*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

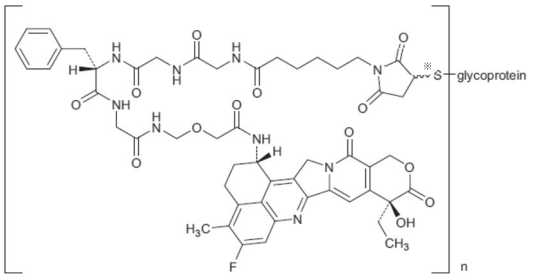
一般名：ダトポタマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)
(Datopotamab Deruxtecan(Genetical Recombination))

分子式：デルクステカン $C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$
抗体部分 $C_{6464}H_{9984}N_{1708}O_{2016}S_{44}$(タンパク質部分、4本鎖)
H鎖 $C_{2199}H_{3392}N_{580}O_{674}S_{16}$
L鎖 $C_{1033}H_{1604}N_{274}O_{334}S_6$

分子量：デルクステカン　1,035.06
抗体部分　約148,000
ダトポタマブ　デルクステカン　約152,000

本　質：ダトポタマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均4個のシステイン残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。
抗体部分は抗細胞表面糖タンパク質TROP-2モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒトIgG1に由来し、CHO細胞により産生される。タンパク質部分は、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



nは平均4である
※抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100mg　1バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：反復投与毒性試験(202X年MM月DD日承認、CTD2.6.6.3)
2) 社内資料：遺伝毒性試験(202X年MM月DD日承認、CTD2.6.6.4)
3) 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験(TROPION-PanTumor01試験)(202X年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
4) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験(202X年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
5) 社内資料：ヒト血球移行性試験(202X年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
6) 社内資料：CYP分子種同定試験(202X年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
7) 社内資料：排泄試験(202X年MM月DD日承認、CTD2.6.4.6)
8) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル(202X年MM月DD日承認、CTD2.6.4.5)
9) Gupta A, et al.：J Pharm Sci. 2007；96(12)：3226-3235
10) Gupta A, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2004；310(1)：334-341
11) 社内資料：生理学的薬物速度論解析(202X年MM月DD日承認、CTD2.7.2.3)
12) 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験(202X年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
13) 社内資料：MRPを介した輸送試験(202X年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(TROPION-Breast01試験)(202X年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2)
15) 社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性(202X年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)
16) 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍活性(202X年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3−5−1

2.　添付文書（案）の設定根拠

本申請に係る効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意は、国内外の臨床試験成績等に基づき設定した。

2.1　効能・効果の設定根拠

2.1.1　申請する効能又は効果（案）

化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

2.1.2　設定根拠

申請する効能又は効果（案）は、化学療法歴のある手術不能又は転移性ホルモン受容体（hormone receptor: HR）陽性ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陰性乳癌患者を対象とした実薬対照の第 III 相試験（TROPION-Breast01、以下 TB01 試験）の成績に基づき設定した。

内分泌療法後に進行した又は内分泌療法が適応とならない転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では、化学療法が標準治療となり、併用療法では一貫した全生存期間（overall survival: OS）延長効果が得られず忍容性も不良であるため、併用療法よりも逐次単剤化学療法（例: エリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビン）の方が一般的に好まれる。しかし、化学療法には血液毒性、下痢、悪心、嘔吐などの消化管毒性、脱毛症、及び皮膚反応を含め重大な毒性が伴い、患者の生活の質に大きな影響を及ぼし得る。そのため、予後を改善し、病勢をコントロールでき、症状を抑制すると同時に毒性を最小限に抑えることのできる、新たな治療が依然として求められている。そのような治療選択肢を提供することの医療上の意義は高いと考える。

ダトポタマブ　デルクステカン（datopotamab deruxtecan、以下 Dato-DXd）のペイロードである DXd は細胞膜透過性を有しているため、標的腫瘍細胞内で遊離した DXd が周囲の腫瘍細胞にも作用することで高い抗腫瘍活性を示すと考えられる。そこで、化学療法歴のある手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象に、医師選択化学療法（エリブリン、ビノレルビン、カペシタビン、又はゲムシタビン）を対照薬として Dato-DXd の有効性及び安全性を無作為化、非盲検で比較評価する TB01 試験を実施した。TB01 試験では、Dato-DXd の用法・用量は、TROPION-PanTumor01 試験（以下、TP01 試験）の切除不能又は転移性乳癌患者（用量漸増パートにトリプルネガティブ乳癌［triple negative breast cancer: TNBC］患者、展開用量パートに HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者）での有効性及び安全性の結果から、TP01 試験と同一（Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与）とし、主目的は、有効性（盲検下独立効果判定機関［blinded independent central review: BICR］評価に基づく無増悪生存期間［progression-free survival: PFS］及び OS）の評価により、Dato-DXd の医師選択化学療法に対する優越性を示すこととした。

有効性

TB01 試験では有効性解析の対象集団は最大の解析対象集団とした。化学療法歴のある手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象に Dato-DXd 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与した結果、主要評価項目である BICR 評価に基づく PFS で、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められ（ハザード比［95%CI］: 0.63［0.52～0.76］、層別 log-rank 検定: $P < 0.0001$、有意水準［両側］= 0.01）、さらに、サブグループ解析ではすべてのサブグループのハザード比は 1 未満であり、Dato-DXd の抗腫瘍効果に影響を及ぼす因子は認められず、一貫した有効性が確認された。PFS を達成したため、PFS の主要解析に割り当てた残りの α 水準を OS の解析に割り当て、もう 1 つの主要評価項目である OS（中間解析、イベント発生率: 23.4%、information fraction: 38.5%）を検証した。その結果、医師選択化学療法群と比較して Dato-DXd 群で OS の延長傾向が認められた（ハザード比［95%CI］: 0.84［0.62～1.14］、層別 log-rank 検定: $P = 0.2615$、有意水準［両側］= 0.000608）。TB01 試験の結果から、既存の単剤化学療法と比較して Dato-DXd 群で抗腫瘍効果及び生存期間の延長効果が認められた。また、日本人集団の被験者数は少ないことから、結果の解釈には注意が必要なものの、PFS 及び OS でも延長傾向が認められ、全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

安全性

TB01 試験では安全性解析の対象集団は安全性解析対象集団とした。比較的よく見られた有害事象（Dato-DXd 群で発現割合が 20%以上）は、悪心（Dato-DXd 群 55.8%、医師選択化学療法群 27.1%、以下同順）、口内炎（51.1%、14.2%）、脱毛症（37.8%、22.2%）、便秘（33.6%、17.1%）、疲労（27.5%、20.2%）、ドライアイ（24.2%、13.1%）、嘔吐（23.9%、11.7%）であった。これらの有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。

副作用の発現割合は 93.6%、86.3%であった。比較的よく見られた副作用（Dato-DXd 群で発現割合が 20%以上）は、悪心（51.1%、23.6%）、口内炎（50.0%、13.1%）、脱毛症（36.4%、20.5%）、疲労（23.6%、18.2%）、ドライアイ（21.7%、7.7%）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 32.5%、54.1%であった。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（Dato-DXd 群で発現割合が 2%以上）は、口内炎（6.4%、2.6%）、貧血（2.5%、3.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.5%、1.1%）、疲労（2.2%、2.3%）であった。

試験期間中に Dato-DXd 群で 80 名、医師選択化学療法群で 91 名が死亡した（最大の解析対象集団）。死亡に至った有害事象は Dato-DXd 群で認められず（治験責任医師の判断に基づく集計であるため、間質性肺疾患［interstitial lung disease: ILD］独立判定委員会の判定に基づく Grade 5 の ILD は含まれず）、医師選択化学療法群で 3 名に認められた。重篤な有害事象の発現割合は 15.0%、18.2%であり、そのうち副作用の発現割合は 5.8%、9.1%であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.1%、2.8%、用量調整（減量、投与延

期、又は投与中断）に至った有害事象の発現割合は 38.1%、52.1%、減量に至った有害事象の発現割合は 23.1%、32.2%、投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は 21.7%、34.2%であった。

治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象（ILD 独立判定委員会判定）の発現割合は 3.3%、0%であり、Dato-DXd 群で認められた事象のうち、多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 及び Grade 5 がそれぞれ 2 名及び 1 名に認められた。治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合は低く、安全性プロファイルは良好であった。また、「口腔粘膜炎／口内炎」（以下、かぎ括弧（「」）を付した事象は、MedDRA［MedDRA/J］基本語をグループ化して評価した事象を示す）の多くは Grade 1 又は Grade 2 であったが、発現割合は医師選択化学療法群（17.4%）と比較して Dato-DXd 群（58.6%）で高かった。「眼表面毒性」の発現割合も医師選択化学療法群（23.1%）と比較して Dato-DXd 群（48.6%）で高かった。

TB01 試験では、日本人集団と全体集団の安全性プロファイルを比較した。日本人集団で認められた事象はほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であり、死亡に至った事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、全体集団（15.0%）と比較して日本人集団（6.5%）で低かった。治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合は、全体集団（3.3%）と比較して日本人集団（6.5%）で同程度であった。また、「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は全体集団（58.6%）と比較して日本人集団（64.5%）で同程度であった。「眼表面毒性」の発現割合も全体集団（48.6%）と比較して日本人集団（51.6%）で同程度であった。日本人集団と全体集団の安全性プロファイルは概ね同様であり、日本人で新たなリスクは検出されなかった。

化学療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌が致死的な疾患であることを考慮すると、本剤を医療現場に届けることは当該患者集団にとって有益であると考える。

以上より、本申請で追加する効能又は効果（案）は「化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」とした。

2.2　用法・用量の設定根拠

2.2.1　申請する用法及び用量（案）

通常、成人にはダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。

2.2.2　設定根拠

申請する Dato-DXd の用法及び用量（案）は、TB01 試験及び TP01 試験の有効性及び安全性の成績、安全性の併合解析、母集団薬物動態解析、並びに曝露-反応解析の結果に基づき設定した。

TP01 試験で、標準治療で再発した又は不応となった進行非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者を対象とした用量漸増パートで Dato-DXd を 0.27～10.0 mg/kg の用量範囲で評価した結果、最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）を 8.0 mg/kg と判断した。用量漸増パート及び展開用量パートで Dato-DXd 4.0、6.0、又は 8.0 mg/kg を投与した被験者では、すべての用量群で有効性が認められたが、6.0 mg/kg は許容可能な毒性プロファイルを維持しつつ 4.0 mg/kg よりも良好な有効性を示した。一方、8.0 mg/kg の忍容性は 4.0 及び 6.0 mg/kg と比較して低く、8.0 mg/kg はさらに評価するべき至適用量とはいえなかった。さらに、用量漸増パートに TNBC 患者、展開用量パートに HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者を組み入れ、Dato-DXd 6.0 mg/kg を投与した結果、良好な有効性及び安全性プロファイルを示した。

以上より、TB01 試験での Dato-DXd の用法・用量は 6.0 mg/kg を 3 週に 1 回投与とした。

有効性

TB01 試験の成績を用いて、1 回用量 6.0 mg/kg（3 週間間隔）の化学療法歴のある手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対する有効性を評価した。その結果、Dato-DXd 群では、医師選択化学療法群に比べて統計学的に有意な BICR 判定に基づく PFS の延長が認められ、OS でも延長傾向が認められた。Dato-DXd は抗腫瘍効果及び生存期間の延長効果を示した。また、日本人集団の被験者数は少ないことから、結果の解釈には注意が必要なものの、PFS 及び OS でも延長傾向が認められ、全体集団と概ね同様の傾向が認められた（2.1.2 項）。

安全性

TB01 試験では、安全性は定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能である。治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合は Dato-DXd 群で低く、安全性プロファイルは良好であった。「口腔粘膜炎／口内炎」の発現割合は医師選択化学療法群（17.4%）と比較して Dato-DXd 群（58.6%）で高かった。「眼表面毒性」の発現割合も医師選択化学療法群

（23.1%）と比較して Dato-DXd 群（48.6%）で高かった。また、日本人集団と全体集団の安全性プロファイルを比較した結果、概ね同様であり、日本人で新たなリスクは検出されなかった（2.1.2 項）。

Dato-DXd の安全性の推定精度を高めることを目的として、HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者、TNBC 患者、及び NSCLC 患者（TB01 試験、TP01 試験、TROPION-Lung01 試験、及び TROPION-Lung05 試験の結果を併合）、並びに HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者及び TNBC 患者（TB01 試験及び TP01 試験の結果を併合）での Dato-DXd 6.0 mg/kg の安全性成績を評価した結果、安全性プロファイルは概ね TB01 試験と同様であり、新たなリスクは検出されず、特段の懸念は認められなかった。

母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析

母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析及び曝露-反応解析の詳細は、それぞれ 2.7.2.3.4 項及び 2.7.2.3.5 項に示す。

PPK 解析では、推定された PK パラメータは癌種間で類似していた。

TB01 試験では、明確な有効性の曝露-反応関係は認められなかったものの、曝露が低い被験者ほど有効性が低い傾向が示された。安全性の曝露-反応解析では、曝露と 8 つの安全性エンドポイント（Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、全 Grade 及び Grade 2 以上の「口腔粘膜炎／口内炎」、全 Grade 及び Grade 2 以上の「眼表面毒性」）との間に統計学的に有意な関連性があることが示され、6.0 mg/kg を超える投与量はより多くの有害事象を引き起こす可能性が示された。

HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に良好なベネフィット・リスクプロファイルをもたらす至適用量は 6.0 mg/kg と判断した。

以上の結果から、化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、Dato-DXd の用法及び用量を 1 回 6.0 mg/kg の 3 週間間隔投与とすることは適切と考えられ、用法及び用量を「通常、成人にはダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。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。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

2.3　使用上の注意の設定根拠（案）

表 1.8.2-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日薬生発 0611 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課）、及び「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）に

ついて」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部）に則り、臨床試験成績の結果に基づいて設定した。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.3、7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］ 1.3 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。［1.2、7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］	1.1 本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。また、間質性肺疾患について、本剤を使用する医師へ注意喚起を行い、患者又はその家族へ情報を提供することが重要と考えたため設定した。 1.2 本剤を用いた国内外の臨床試験において、重篤な間質性肺疾患が認められており、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中の患者の十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。 1.3 本剤投与の可否を判断するために、投与開始前の胸部 CT 検査及び問診が重要と考えたため設定した。
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	2. 医薬品の一般的な注意事項として設定した。

5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすること。 5.2 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］ 5.3 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。	5.1 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤のいずれかが投与可能な患者に対する注意事項として適応患者を適切に選択できるよう設定した。なお、両剤を医学的に妥当な理由により使用できない患者に対して、臨床現場の医師の慎重な判断による本薬の治療機会を制限するものではない。 5.2 適応患者の選択に際しては、「臨床成績」の項を参照し、本剤の有効性及び安全性を確認した国際共同第 III 相試験に組み入れられた患者の前治療歴等に基づいて適応患者を適切に選択できるよう設定した。 5.3 術前・術後薬物療法における本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 7.2 本剤投与による Infusion reaction を軽減させるために、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。［1.2、1.3、8.1-8.4、9.1.1、11.1.1-11.1.4 参照］ 減量する場合の 1 回投与量 1 段階減量：4mg/kg 2 段階減量：3mg/kg 3 段階減量：投与中止	7.1 本剤を用いた国内外の臨床試験では、本剤を単剤治療として投与した。現時点では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないため設定した。 7.2 本剤投与による Infusion reaction を軽減させるための情報を提供するため、本剤を用いた国内外の臨床試験の実施計画、安全性の成績を踏まえ、設定した。 7.3 本剤の休薬・減量・中止基準の目安を情報提供するため、本剤を用いた国内外の臨床試験の実施計画、安全性の成績を踏まえ、設定した。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度[注)]	処置
間質性肺疾患	Grade 1 の場合	所見が完全に回復するまで休薬する。 休薬期間が、28 日以内の場合は同一用量で、28 日超の場合は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 2~4 の場合	投与を中止する。
角膜炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
口内炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。 再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1

			段階減量して再開できる。	
		Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。	
		Grade 4 の場合	投与を中止する。	
	Infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を 50%に減速する。その後、新たな Infusion reaction の症状が認められない場合、次回は発現時の速度で投与できる。	
		Grade 2 の場合	投与を中断し、Grade 1 以下に回復した場合、投与速度を発現時の 50%に減速して再開できる。 次回は発現時の 50%の速度で投与し、新たな Infusion reaction の症状が認められない場合、以	

			降の回は発現時の速度で投与できる。	
		Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。	
	好中球数減少、白血球数減少、貧血	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量で再開できる。	
		Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。	
	血小板数減少	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。	
		Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開できる。	
	上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、同一用量又は 1 段階減量して再開できる。	
		Grade 4 の場合	投与を中止する。	

注）Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。	
8. 重要な基本的注意 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー等の検査を行うこと。なお、胸部 CT 検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、1.3、7.3、9.1.1、11.1.1 参照］ 8.2 角膜障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼の異常の有無を確認し、患者に対して、症状があらわれた場合には、速やかに眼科医を受診するよう指導すること。［7.3、11.1.2 参照］ 8.3 Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。［7.3、11.1.3 参照］ 8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.3、11.1.4 参照］	8.1 本剤を用いた国内外の臨床試験において、重篤な間質性肺疾患が認められており、死亡に至った症例が報告されている。臨床症状の十分な観察、定期的及び必要時の検査、異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。 8.2 本剤を用いた国内外の臨床試験において、角膜障害が認められているため設定した。 8.3 本剤を用いた国内外の臨床試験において、Infusion reaction が認められているため設定した。 8.4 本剤を用いた国内外の臨床試験において、骨髄抑制が認められているため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者** 間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。［1.2、1.3、7.3、8.1、11.1.1 参照］ **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者**	9.1.1 本剤の投与により、間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性があること、臨床試験では、ステロイド治療を要する間質性肺疾患の既往歴のある患者、間質性肺疾患を合併している又はその疑いのある患者を対象から除外していたことから設定した。 9.3.1 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓

本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。［16.4、16.5、16.6.1 参照］ **9.4 生殖能を有する者** **9.4.1** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2.2 参照］ **9.4.2** 男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2.2 参照］ **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性が報告されている。［9.4.1 参照］ **9.6 授乳婦** 授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験（ラット）において、乳汁への移行が報告されている。 **9.7 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	を介した胆汁排泄であり、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性があることから設定した。 9.4.1 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められたことから設定した。 9.4.2 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められたことから設定した。 9.5 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンの非臨床試験成績に基づき設定した。 9.6 本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明であるが、本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンでは、動物実験で乳汁への移行が認められているため設定した。 9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないため設定した。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 間質性肺疾患**（3. 3%）	**11.1** 本剤に認められた有害事象であり、重篤な有害事象又は Grade 3 以上の有害事象が報告されていることから、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。発現割合は、国際共同第 III 相試験の成績に基づき記載した。

重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部 CT 検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、1.3、7.3、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 角膜障害（14. 4%）

角膜炎等があらわれることがある。ドライアイ、流涙増加、羞明、視覚低下等の症状があらわれた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［7.3、8.2 参照］

11.1.3 Infusion reaction（7. 2%）

［7.3、8.3 参照］

11.1.4 骨髄抑制

貧血（11.4%）、好中球数減少（10.8%）、白血球数減少（7.2%）、発熱性好中球減少症 （頻度不明）等があらわれることがある。［7.3、8.4 参照］

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
眼		ドライアイ	眼瞼炎、結膜炎、流涙増加、羞明、霧視、視力障害、マイボーム腺機能不全
消化器	口内炎（55.6%）、	便秘、嘔吐	下痢、口内乾燥

11.2 国際共同第 III 相試験の成績に基づき設定した。なお、発現割合が 30%以上の事象には、発現割合を併記した。

	悪心（51.1%）			
皮膚	脱毛症（36.4%）	発疹	皮膚乾燥、そう痒症、皮膚色素沈着、睫毛眉毛脱落症	
その他	疲労（37.8%）	食欲減退		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水 5mL を抜き取り、本剤を溶解してダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）20mg/mL の濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方 5%ブドウ糖注射液 100mL に希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で 24 時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて 4 時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与には、ポリ塩化ビニル、ポリブタジエン又は低密度ポリエチレン製のチューブを用い、0.2μm のインラインフィルター（ポリエーテルスルホン、ポリテトラフルオロエチレン又は正電荷ナイロン製）を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.1、14.2.1～14.2.4
本剤の用法及び用量、組成・性状等に基づき設定した。

14.2.5 一般的に、抗悪性腫瘍剤では投与時に血管外漏出が発生した場合、皮膚刺激等が認められるため設定した。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。 14.2.4 点滴バッグを遮光すること。 14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象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。	
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 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** 15.2.1 本剤の動物実験（ラット）において、臨床曝露量の約 30 倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精巣毒性（精上皮変性及び精細管萎縮）が認められた[1)]。 15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた[2)]。［9.4.1、9.4.2 参照］	15.1 本剤に対する抗体の産生による安全性及び有効性への影響は認められていないが、本剤に対する抗体の産生が報告されていることを踏まえ、設定した。 15.2.1 ラット及びサルを用いた反復静脈内投与毒性試験で精巣毒性が報告されていることから設定した。 15.2.2 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められたことから設定した。

1.　一般的名称に係る文書

本剤の一般的名称（JAN）は、ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（Datopotamab Deruxtecan［Genetical Recombination］）として決定され、「医薬品の一般的名称について」（令和 4 年 4 月 18 日付 薬生薬審発 0418 第 1 号）によって通知された。

国際一般名（INN）は、r-INN List 84（Vol. 34, No. 3, p708, 2020）に datopotamab deruxtecan として掲載された。

JAN:　日本名　ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
英　名　Datopotamab Deruxtecan（Genetical Recombination）

INN:　datopotamab deruxtecan

添付資料

1) 医薬品の一般的名称について．薬生薬審発 0418 第 1 号（令和 4 年 4 月 18 日）
2) Recommended INN: List 84, WHO Drug Information, 2020;34(3):708.