2023年4月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／ヒト型抗EGFR[注1)] モノクローナル抗体

パニツムマブ（遺伝子組換え）注

貯法：凍結を避け、
2～8℃で保存
有効期間：3年

ベクティビックス®点滴静注100mg
ベクティビックス®点滴静注400mg
Vectibix® for I.V. Infusion 100mg & 400mg

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]
注1）EGFR：Epidermal growth factor receptor（上皮細胞増殖因子受容体）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

	ベクティビックス点滴静注100mg	ベクティビックス点滴静注400mg
承認番号	22200AMX00307	22300AMX00586
販売開始	2010年6月	2011年9月

1. 警告

1.1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.2参照]

1.3 重度のInfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。[2.1、8.1、11.1.3参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者［1.3、11.1.3参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベクティビックス点滴静注100mg	ベクティビックス点滴静注400mg
有効成分	1バイアル（5mL）中パニツムマブ（遺伝子組換え）[注)] 100mg	1バイアル（20mL）中パニツムマブ（遺伝子組換え）[注)] 400mg
添加剤	塩化ナトリウム 29mg 酢酸ナトリウム水和物 34mg pH調節剤	塩化ナトリウム 117mg 酢酸ナトリウム水和物 136mg pH調節剤

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

3.2 製剤の性状

販売名	ベクティビックス点滴静注100mg	ベクティビックス点滴静注400mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	本品は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	5.6～6.0	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

***KRAS*遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌**

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 *RAS*（*KRAS*及び*NRAS*）遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2-17.1.4参照］

5.3「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として1回6mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」及び「15.その他の注意」の項の内容を熟知し、選択すること。

7.2 重度（Grade3以上）の皮膚障害があらわれた場合は、下表を目安に本剤の用量を調節すること。［11.1.1参照］

重度（Grade3以上）の皮膚障害発現時の用量調節の目安

皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade2以下に回復[注)]	6mg/kg又は4.8mg/kg
4.8mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade2以下に回復[注)]	3.6mg/kg
3.6mg/kg	投与中止		

注）6週間以内にGrade2以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

7.3 重度（Grade3以上）のInfusion reactionがあらわれた場合、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。また、Grade2以下のInfusion reactionがあらわれた場合は、投与速度を減じて慎重に投与すること。［11.1.3参照］

7.4 1回投与量として1,000mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150mLとし、90分以上かけて点滴静注すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けること。［1.3、11.1.3参照］

8.2 低マグネシウム血症、低カリウム血症及び低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前、また、本剤投与中及び投与終了後も血清中電解質（マグネシウム、カリウム及びカルシウム）をモニタリングすること。［11.1.5参照］

8.3 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。［11.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺炎、肺線維症の患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。［1.2、11.1.2参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中、又は本剤投与終了後も最低6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。カニクイザルにおいて、本剤投与により月経周期の延長、妊娠率の低下が認められた。

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30mg/kgを妊娠カニクイザル（器官形成期）に投与したところ、流産及び胎児死亡の増加が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の皮膚障害

発疹（14%）、ざ瘡様皮膚炎（10%）、紅斑（3%）、爪囲炎（3%）、そう痒症（2%）、皮膚亀裂・皮膚乾燥（1%）、皮膚剥脱（0.9%）があらわれることがある。なお、続発する炎症性又は感染性の症状（蜂巣炎、壊死性筋膜炎、敗血症等）の発現に十分注意すること。[7.2、8.3参照]

11.1.2 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症、肺臓炎、肺浸潤）（0.7%）

異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、9.1.1参照]

11.1.3 重度のInfusion reaction（0.5%）

Infusion reactionとして、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがあるので、重度のInfusion reactionを認めた場合、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。[1.3、2.1、7.3、8.1参照]

11.1.4 重度の下痢（13%）

重度の下痢及び脱水があらわれることがある。重度の下痢及び脱水により急性腎障害に至った症例も報告されていることから、このような症状があらわれた場合には、止しゃ薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 低マグネシウム血症（22%）

QT延長、痙攣、しびれ、全身倦怠感等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので、症状の発現に十分注意すること。なお、低マグネシウム血症に起因した、低カルシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常を伴う場合には、特に症状が重篤化することがあるので注意すること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質の補給等の適切な処置を行うこと。[8.2参照]

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

注）発現頻度は海外第Ⅲ相試験（単独投与試験）、海外第Ⅲ相試験（FOLFOX4併用試験）、国際共同第Ⅲ相試験（FOLFIRI併用試験）の*KRAS*遺伝子野生型集団の結果より算出した。

11.2 その他の副作用

〈単独投与時〉

	10%以上[注2)]	1%以上10%未満[注2)]	0.1%以上1%未満[注2)]	頻度不明[注2)]
精神・神経系			頭痛、味覚異常	
消化器		下痢、悪心、口内炎、嘔吐、口内乾燥	口唇のひび割れ	口唇炎、便秘
呼吸器		鼻出血	咳嗽	呼吸困難、鼻乾燥、肺塞栓症
皮膚	そう痒症（67%）、紅斑（67%）、ざ瘡様皮膚炎（60%）、発疹、爪囲炎、皮膚乾燥、皮膚亀裂、皮膚剥脱、爪の障害	爪破損、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群	爪甲離床症、多毛症、皮膚炎、湿疹	
眼[注1)]		結膜炎、睫毛の成長、流涙増加、眼充血、眼感染	眼瞼感染	眼乾燥、眼の炎症、眼そう痒症、眼瞼炎、角膜炎、潰瘍性角膜炎
血液／リンパ系				血小板減少症、白血球減少症
代謝異常		脱水、食欲減退	低カリウム血症	低カルシウム血症、高カリウム血症
その他		粘膜の炎症、発熱、疲労	悪寒	倦怠感、注入に伴う反応

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

注2）発現頻度は海外第Ⅲ相試験（単独投与試験）の*KRAS*遺伝子野生型集団の結果より算出した。

〈併用投与時〉

	10%以上[注2)]	5%以上10%未満[注2)]	1%以上5%未満[注2)]	頻度不明[注2)]
精神・神経系	錯感覚、末梢性ニューロパチー	味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー	嗜眠、異常感覚、浮動性めまい、神経毒性、不眠症、感覚鈍麻、頭痛、多発ニューロパチー	
消化器	下痢（59%）、悪心（44%）、口内炎、嘔吐、便秘、腹痛	消化不良	口内乾燥、上腹部痛、口唇炎、アフタ性口内炎、口腔内潰瘍形成、口腔内痛、胃食道逆流性疾患、口唇のひび割れ、口唇乾燥	

	10%以上[注2)]	5%以上10%未満[注2)]	1%以上5%未満[注2)]	頻度不明[注2)]
呼吸器		鼻出血	呼吸困難、肺塞栓症、口腔咽頭痛、咳嗽、発声障害、鼻漏	
皮膚	発疹(53%)、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症、爪囲炎、脱毛症、皮膚亀裂、紅斑	手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪の障害	皮膚剥脱、皮膚毒性、多汗症、皮膚潰瘍、皮膚色素沈着、多毛症、皮膚炎、皮膚病変	湿疹
眼[注1)]	結膜炎		流涙増加、眼乾燥、睫毛の成長、霧視、眼瞼炎、眼痛	角膜炎、潰瘍性角膜炎
血液／リンパ系	好中球減少症（48%）、貧血、血小板減少症、白血球減少症		発熱性好中球減少症	
心血管系			静脈炎、潮紅、低血圧、高血圧	
代謝異常	食欲減退、低カリウム血症		脱水、低カルシウム血症、低リン酸血症	
肝臓			高ビリルビン血症、ALT上昇	肝機能異常（AST、ＡＬ－Ｐ、ＬＤＨ、γ-GTPの上昇等）
その他	疲労、粘膜の炎症、無力症、発熱	体重減少	毛包炎、皮膚感染、限局性感染、爪感染、蜂巣炎、潰瘍、乾燥症、カテーテル関連感染、尿路感染、鼻炎、上気道感染、口腔カンジダ症、悪寒、過敏症、注入に伴う反応、末梢性浮腫、四肢痛、疼痛、温度変化不耐症	倦怠感

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

注2）発現頻度は海外第Ⅲ相試験(FOLFOX4併用試験)、国際共同第Ⅲ相試験(FOLFIRI併用試験）の*KRAS*遺伝子野生型集団の結果より算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルを振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14.1.2 本剤は日局生理食塩液に希釈し使用すること。

14.1.3 本剤は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。微粒子はインラインフィルターにより除去されるが、バイアルに変色がみられた場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤の投与時には1回投与量として6mg/kgとなるように、次式に従い算出した必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約100mLとする。最終濃度として10mg/mLを超えないこと。

必要量（mL）＝体重（kg）×6（mg/kg）／20（mg/mL）

14.1.5 1回投与量として1,000mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150mLとすること。

14.1.6 希釈後溶液は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.7 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は6時間以内に使用すること。やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存（2～8℃）し、24時間以内に投与開始することが望ましい。

14.1.8 本剤の投与前後には日局生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄し、本剤と他の注射剤又は輸液との混合を避けること。

14.1.9 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、インラインフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を用いて投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、多施設共同無作為化非盲検試験が実施され、オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法とベバシズマブの併用療法に本剤を併用投与したとき、本剤併用群で無増悪生存期間の短縮及び死亡率の増加が認められ、また、本剤併用群で肺塞栓、感染症（大部分は皮膚障害の合併症）、下痢及び脱水の発現頻度が高く認められたとの報告がある[1)]。

15.1.2 海外において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

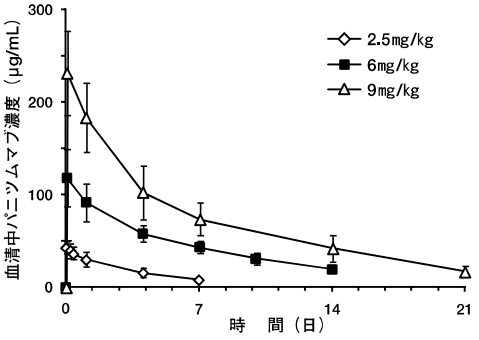
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

本剤（2.5、6、9mg/kg）[注)]を60分以上かけて点滴静注したときの血清中パニツムマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

本剤2.5～9mg/kgを単回投与したときの血清中濃度時間曲線下面積（AUC）は、投与量以上の増加を認め、クリアランス（CL）は17.4mL/日/kg（2.5mg/kg投与）から5.92mL/日/kg（9mg/kg投与）に低下した[2)]。

注）本剤の承認された用法・用量は1回6mg/kgの2週間間隔投与である。



単回投与時の血清中濃度推移（平均±標準偏差）

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	AUC_{0-tau} (μg·日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)
2.5	44.1±8.09	7.88±3.09	135±35.6	3.08±0.547	17.4±2.56[注1)]
6	118±31.2	19.8±3.93	664±80.0	6.72±0.709	8.49[注2)]
9	231±45.4	16.9±5.87	1,430±415	7.18±1.66	5.92±2.05[注3)]

注1）n＝3

注2）n＝1

注3）n＝5

（各n＝6、平均±標準偏差）

16.1.2 反復投与

本剤6mg/kgを60分以上かけて点滴静注後、2週間間隔で点滴静注を繰り返した際の3回目投与時のパニツムマブの薬物動態パラメータを以下に示す。投与3回目以降のC_{max}及びC_{min}は概ね同値であると考えられた[2)]。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	AUC_{0-tau} (μg·日/mL)	$t_{1/2}$ (日)
6	160±13.5	42.5±8.52	1,100±102	9.62±2.67

(n=5、平均±標準偏差)

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析を実施した結果、体重がパニツムマブのCL及び中央コンパートメントの分布容積（V_1）に対して有意な影響を及ぼすことが示された。日本人と外国人の間で認められたパニツムマブのC_{max}、C_{min}及びAUCの差は、体重の差に起因すると考えられた。年齢、性別及び癌腫に関しても、パニツムマブのCLあるいはV_1に及ぼす影響が示されたが、影響の程度は体重よりも小さかった。併用化学療法の種類及び腫瘍のEGFR発現が本剤のCL及びV_1に及ぼす影響は認められなかった[3]。

16.3 分布

^{125}I－標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき、血液中の放射活性が最も高く、次いで肝臓、腎臓、副腎、肺で高い放射活性が認められた。分布に関する顕著な性差は認められなかった[4]。

16.5 排泄

^{125}I－標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき、240時間までに投与放射活性の90%以上が尿中に回収された[5]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の投与中又は投与後に再燃若しくは不応となったEGFR発現転移性結腸・直腸癌患者52例を対象に、本剤6mg/kgを2週間間隔で単独投与した結果、奏効率（腫瘍縮小効果判定は修正RECIST基準に基づく中央判定）は13.5%（95%信頼区間：5.6、25.8）であった[6]。

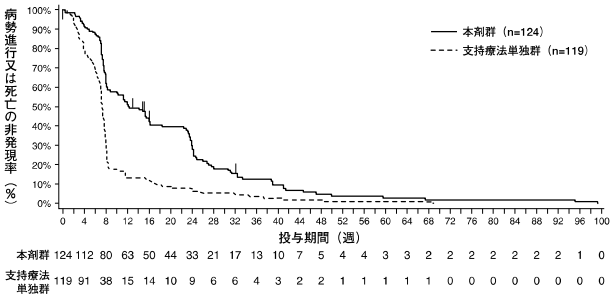
副作用発現頻度は、98%（51/52）であり、主な副作用は、ざ瘡81%（42/52）、皮膚乾燥62%（32/52）及び発疹46%（24/52）であった[6]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（単独投与試験）

フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の治療中又は治療後に病勢の進行が認められたEGFR発現転移性結腸・直腸癌患者（三次治療以降例）463例を対象に、本剤6mg/kgの2週間間隔投与と最良の支持療法（本剤群）、又は最良の支持療法単独の有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、本剤群で8.0週（95%信頼区間：7.9, 8.4）、最良の支持療法単独群で7.3週（95%信頼区間：7.1, 7.7）であった（ハザード比：0.542［95%信頼区間：0.443, 0.663］、p<0.0001）。全生存期間の中央値は、本剤群で6.4ヵ月（95%信頼区間：6.1, 7.7）、最良の支持療法単独群で6.3ヵ月（95%信頼区間：4.9, 7.6）であった（ハザード比：1.000［95%信頼区間：0.816, 1.224］、p=0.8061）。*KRAS*遺伝子野生型集団[注1)]における成績は以下のとおりであった[7]。

*KRAS*遺伝子野生型集団の有効性（レトロスペクティブな解析結果）

評価項目	本剤群 (n=124)	最良の支持療法単独群 (n=119)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値（週）(95%信頼区間)	12.3 (8.3, 16.1)	7.3 (7.0, 7.7)	<0.0001	0.449 (0.341, 0.590)
全生存期間中央値（月）(95%信頼区間)	8.1 (6.3, 9.4)	7.6 (6.2, 8.8)	0.1395	0.988 (0.754, 1.295)



*KRAS*遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

（独立画像評価委員会による中央判定，レトロスペクティブな解析結果）

また、*RAS*（*KRAS*及び*NRAS*）遺伝子野生型/変異型集団[注2)]におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった[8]。

評価項目	本剤群	最良の支持療法単独群	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
*RAS*遺伝子野生型集団（本剤群73例、最良の支持療法単独群63例）				
無増悪生存期間中央値（週）(95%信頼区間)	14.1 (10.3, 23.3)	7.0 (6.0, 7.4)	<0.0001	0.362 (0.251, 0.523)
全生存期間中央値（月）(95%信頼区間)	8.2 (6.5, 9.5)	7.5 (5.2, 9.2)	0.6696	0.971 (0.678, 1.390)
*RAS*遺伝子変異型集団（本剤群99例，最良の支持療法単独群114例）				
無増悪生存期間中央値（週）(95%信頼区間)	7.4 (7.3, 7.7)	7.3 (6.4, 7.9)	0.7289	0.966 (0.725, 1.287)
全生存期間中央値（月）(95%信頼区間)	5.1 (4.2, 6.1)	4.4 (3.9, 5.9)	0.8117	1.041 (0.783, 1.386)

*KRAS*遺伝子野生型集団の本剤群の副作用発現頻度は、91%（112/123）であり、主な副作用は紅斑67%（83/123）、そう痒症67%（83/123）及びざ瘡様皮膚炎60%（74/123）であった[8]。［5.2参照］

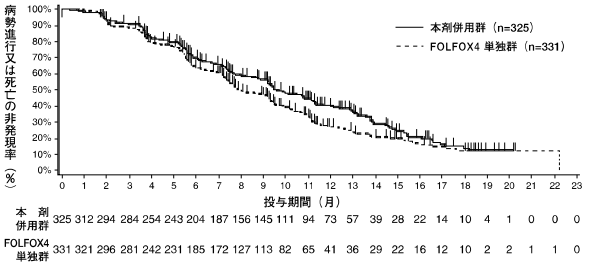
17.1.3 海外第Ⅲ相試験（FOLFOX4併用試験）

化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者1,183例を対象に、フルオロウラシル、ロイコボリンカルシウム及びオキサリプラチンを含む化学療法（FOLFOX4）に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間であった。*KRAS*遺伝子野生型集団[注1)]における成績は以下のとおりであった[9]。

*KRAS*遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群 (n=325)	FOLFOX4単独群 (n=331)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値（月）(95%信頼区間)	9.6 (9.2, 11.1)	8.0 (7.5, 9.3)	0.0234	0.798 (0.656, 0.971)
全生存期間中央値[注)]（月）(95%信頼区間)	NE (20.3, NE)	18.8 (17.2, NE)	0.1623	0.831 (0.640, 1.079)

注）中間解析、NE：推定不能



*KRAS*遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

（独立画像評価委員会による中央判定）

また、*RAS*（*KRAS*及び*NRAS*）遺伝子野生型/変異型集団[注2]におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった[10]。

評価項目	本剤併用群	FOLFOX4単独群	P値	ハザード比（95%信頼区間）
*RAS*遺伝子野生型集団（本剤併用群259例、FOLFOX4単独群253例）				
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	10.1（9.3, 12.0）	7.9（7.2, 9.3）	0.0037	0.722（0.579, 0.901）
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	26.0（21.7, 30.4）	20.2（17.7, 23.1）	0.0429	0.781（0.615, 0.993）
*RAS*遺伝子変異型集団（本剤併用群272例、FOLFOX4単独群276例）				
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	7.3（6.3, 7.9）	8.7（7.6, 9.4）	0.0081	1.309（1.072, 1.600）
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	15.6（13.4, 17.9）	19.2（16.7, 21.8）	0.0342	1.254（1.016, 1.546）

追加解析として*KRAS*及び*NRAS*遺伝子コドン59変異型7例を含めた解析が実施され、上記と同様の結果であった。

*KRAS*遺伝子野生型集団の本剤併用群の副作用発現頻度は、100%（321/322）であり、主な副作用は好中球減少症59%（189/322）、下痢56%（181/322）及び発疹54%（175/322）であった[9]。［5.2参照］

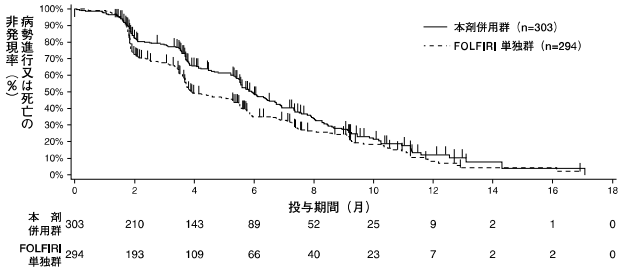
17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（FOLFIRI併用試験）

フッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法既治療の転移性結腸・直腸癌患者（二次治療例）1,186例（日本人20例を含む）を対象に、フルオロウラシル、ロイコボリンカルシウム及びイリノテカン塩酸塩水和物（用法・用量[注3]：180mg/m^{2}を2週間間隔で投与）を含む化学療法（FOLFIRI）に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間及び全生存期間であった。*KRAS*遺伝子野生型集団[注1]における成績は以下のとおりであった[11]。

*KRAS*遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群[注]（n＝303）	FOLFIRI単独群[注]（n＝294）	P値	ハザード比（95%信頼区間）
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	5.9（5.5, 6.7）	3.9（3.7, 5.3）	0.0036	0.732（0.593, 0.903）
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	14.5（13.0, 16.0）	12.5（11.2, 14.2）	0.1154	0.854（0.702, 1.039）

注）日本人例数は本剤併用群5例、FOLFIRI単独群8例であった。



*KRAS*遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

（独立画像評価委員会による中央判定）

また、*RAS*（*KRAS*及び*NRAS*）遺伝子野生型/変異型集団[注4]におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった[12]。

評価項目	本剤併用群	FOLFIRI単独群	P値	ハザード比（95%信頼区間）
*RAS*遺伝子野生型集団（本剤併用群208例、FOLFIRI単独群213例）				
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	6.4（5.5, 7.4）	4.6（3.7, 5.6）	0.0069	0.701（0.542, 0.907）
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	16.2（14.5, 19.7）	13.9（11.9, 16.0）	0.0803	0.807（0.634, 1.027）
*RAS*遺伝子変異型集団（本剤併用群299例、FOLFIRI単独群294例）				
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	4.8（3.7, 5.5）	4.0（3.6, 5.5）	0.1437	0.861（0.705, 1.053）
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	11.8（10.4, 13.1）	11.1（10.2, 12.4）	0.3447	0.914（0.759, 1.101）

*KRAS*遺伝子野生型集団の本剤併用群の副作用発現頻度は、99%（299/302）であり、主な副作用は下痢63%（190/302）、発疹52%（157/302）及び悪心47%（141/302）であった[11]。［5.2参照］

注1）*KRAS*遺伝子コドン12及び13の変異が検討された。

注2）*KRAS*遺伝子コドン12、13、61、117、146及びNRAS遺伝子コドン12、13、61、117、146の変異が検討された。

注3）イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における国内承認用法・用量B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注4）*KRAS*遺伝子コドン12、13、59、61、117、146及びNRAS遺伝子コドン12、13、59、61、117、146の変異が検討された。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

パニツムマブは、遺伝子組換え型ヒト型IgG2モノクローナル抗体である[13～15]。パニツムマブは、ヒトEGFR発現細胞のEGFRに対して特異的かつ高親和性に結合し[13～15]、EGFRに対するリガンドの結合の阻害及びEGFRの内在化が誘導された。

18.2 抗腫瘍作用

パニツムマブは、*in vitro*及び*in vivo*試験において、ヒト腫瘍細胞株（ヒト結腸癌由来HT29細胞株、DLD1細胞株等）の増殖を阻害した[16]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：パニツムマブ（遺伝子組換え）（Panitumumab（Genetical Recombination））［JAN］

本質：ヒト抗ヒトEGFRモノクローナル抗体であるIgG2をコードするゲノムDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基（$C_{1028}H_{1588}N_{274}O_{336}S_6$、分子量：23,353.63）からなる軽鎖2分子及び445個のアミノ酸残基（$C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$、分子量：48,811.47）からなる重鎖2分子から構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）であり、重鎖サブユニットの主成分はC末端のリジンを欠く。

20．取扱い上の注意

20.1 個装箱開封後は遮光保存すること。

22．包装

〈ベクティビックス点滴静注100mg〉

1バイアル

〈ベクティビックス点滴静注400mg〉

1バイアル

23．主要文献

1）Hecht JR, et al. : J. Clin. Oncol. 2009 ; 27 : 672-680.

2）パニツムマブの臨床試験成績①（2010年4月16日承認、CTD 2.7.6.7）

3）パニツムマブの臨床薬理試験全試験を通しての結果の比較と解析（2010年4月16日承認、CTD 2.7.2.3）

4）パニツムマブの薬物動態試験の概要：分布（2010年4月16日承認、CTD 2.6.4.4）

5）パニツムマブの薬物動態試験の概要：排泄（2010年4月16日承認、CTD 2.6.4.6）

6）パニツムマブの臨床試験成績②（2010年4月16日承認、CTD 2.7.6.3）

7）パニツムマブの臨床試験成績③（2010年4月16日承認、CTD 2.7.6.1）
8）社内資料：パニツムマブの海外第Ⅲ相試験成績(20020408試験)
9）パニツムマブの臨床試験成績④（2010年4月16日承認、CTD 2.7.6.21）
10）Douillard JY, et al.：N Engl J Med. 2013；369：1023-1034.
11）パニツムマブの臨床試験成績⑤（2010年4月16日承認、CTD 2.7.6.20）
12）Peeters M, et al.：Clin Cancer Res. 2015；21：5469-5479.
13）Davis CG, et al.：Cancer Metastasis Rev. 1999；18：421-425.
14）Yang XD, et al.：Cancer Res. 1999；59：1236-1243.
15）Yang XD, et al.：Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2001；38：17-23.
16）パニツムマブの非臨床薬理試験成績（2010年4月16日承認、CTD 2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊＊2025年1月改訂（第4版）
＊2023年9月改訂（第3版、用法変更）

日本標準商品分類番号	874229

貯　　法：室温保存
有効期間：36 箇月

	ティーエスワン配合カプセルT20	ティーエスワン配合カプセルT25	ティーエスワン配合顆粒T20	ティーエスワン配合顆粒T25
承認番号	22100AMX00886000	22100AMX00887000	22100AMX00111000	22100AMX00112000
販売開始	1999年3月	1999年3月	2009年6月	2009年6月

代謝拮抗剤

テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ティーエスワン® 配合カプセル T20
ティーエスワン® 配合カプセル T25
ティーエスワン® 配合顆粒 T20
ティーエスワン® 配合顆粒 T25

TS-1 combination capsules・combination granules

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性（Dose Limiting Toxicity、DLT）が骨髄抑制という点で異なり、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。[7.2、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.2、8.4、11.1.3参照]

1.4 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法（ホリナート・テガフール・ウラシル療法等）、あるいは抗真菌剤フルシトシンとの併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[2.5、2.6、10.1、16.7参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］

2.3 重篤な腎障害のある患者［フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。］[9.2.1、16.6.1参照]

2.4 重篤な肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある。］[9.3.1参照]

2.5 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（これらの薬剤との併用療法を含む）を投与中の患者［1.4、10.1、16.7参照］

2.6 フルシトシンを投与中の患者［1.4、10.1、16.7参照］

2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ティーエスワン配合カプセルT20	ティーエスワン配合カプセルT25
有効成分	1カプセル中 テガフール 20mg ギメラシル 5.8mg オテラシルカリウム 19.6mg	1カプセル中 テガフール 25mg ギメラシル 7.25mg オテラシルカリウム 24.5mg
添加剤	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、黄色5号

販売名	ティーエスワン配合顆粒T20	ティーエスワン配合顆粒T25
有効成分	1包（0.2g）中 テガフール 20mg ギメラシル 5.8mg オテラシルカリウム 19.6mg	1包（0.25g）中 テガフール 25mg ギメラシル 7.25mg オテラシルカリウム 24.5mg
添加剤	乳糖水和物、Dーマンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ティーエスワン配合カプセルT20				ティーエスワン配合カプセルT25			
性状	白色の粉末及び粒を含む白色の不透明硬カプセル剤である。				白色の粉末及び粒を含むキャップがだいだい色、ボディが白色の不透明硬カプセル剤である。			
外形	4号カプセル TC442 TC442				4号カプセル TC443 TC443			
大きさ・質量	全長（mm）	長径（mm）	短径（mm）	質量（mg）	全長（mm）	長径（mm）	短径（mm）	質量（mg）
	14.5	5.2	5.0	約179	14.5	5.2	5.0	約214
識別コード	TC442				TC443			

販売名	ティーエスワン配合顆粒T20	ティーエスワン配合顆粒T25
性状	白色の顆粒剤の分包品である。	
識別コード	TC451	TC452

4. 効能又は効果

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈頭頸部癌〉

＊5.1 術後補助療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈非小細胞肺癌〉

＊5.2 術前・術後補助療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

5.3 術前薬物療法として、本剤の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再発高リスクの定義等について、「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]

＊6．用法及び用量

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌〉

胃癌にはA法、B法又はC法、結腸・直腸癌にはA法、C法又はD法、頭頸部癌にはA法、非小細胞肺癌にはA法、B法又はC法、手術不能又は再発乳癌にはA法、膵癌にはA法又はC法、胆道癌にはA法、E法又はF法を使用する。

A法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。

B法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、21日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

C法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の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。

D法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

E法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、7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。

A法～E法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m²未満	40mg/回
1.25m²以上1.5m²未満	50mg/回
1.5m²以上	60mg/回

F法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の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。

F法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m²未満	朝 40mg/回、夕 20mg/回
1.25m²以上1.5m²未満	40mg/回
1.5m²以上	50mg/回

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の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コースとして最長1年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。

体表面積	初回基準量（テガフール相当量）
1.25m²未満	40mg/回
1.25m²以上1.5m²未満	50mg/回
1.5m²以上	60mg/回

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施すること。ただし、その場合であっても少なくとも7日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない（使用経験はない）。

7.2 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するため、異常が認められた場合には休薬期間の延長、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、8.1、8.4、9.1.1、11.1.1、11.1.3、17.1.1参照]

7.3 基礎的検討（ラット）において空腹時投与ではオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティが変化し、フルオロウラシルのリン酸化が抑制されて抗腫瘍効果の減弱が起こることが予想されるので食後投与とすること。

7.4 本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない。

〈胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌〉

＊7.5 本剤の投与スケジュール、周術期治療における投与期間、腎機能に応じた投与量、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合に併用する他の抗悪性腫瘍剤等については、国内外の最新のガイドライン等を参考に選択すること。

＊7.6 通常、A法において患者の状態に合わせて増減する場合、次の用量を参考とする。

減量	初回基準量	増量
休薬	40mg/回	50mg/回
休薬←40mg/回	50mg/回	60mg/回
休薬←40mg/回←50mg/回	60mg/回	75mg/回

なお、増量する場合は1コース毎とし、一段階の増量にとどめること。

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.7 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について有効性及び安全性は確立していない。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

7.8 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。

7.9 クレアチニンクリアランスが50mL/min以上80mL/min未満の場合には、次の投与量で開始する。[9.2.2参照]

クレアチニンクリアランス注)	体表面積	1回投与量（テガフール相当量）
50mL/min以上80mL/min未満	1.25m²未満	朝 20mg/回 夕 40mg/回
	1.25m²以上1.5m²未満	40mg/回
	1.5m²以上	50mg/回

注）実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下のCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）を用いること。
Cockcroft-Gault式
Ccr推定値＝（(140-年齢）×体重（kg)）/（72×血清クレアチニン（mg/dL)）（女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する）

7.10 クレアチニンクリアランスが50mL/min未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.2.2参照]

8．重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制に起因する重篤な感染症（敗血症等）から敗血症性ショックや播種性血管内凝固により死亡に至った症例が報告されているので、感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。[1.2、7.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]

8.2 本剤の投与により間質性肺炎が発現又は増悪することがあり、死亡に至ることもあるので、投与に際しては間質性肺炎の有無等を確認し、投与中は呼吸状態、咳、発熱の有無等の臨床症状を十分に観察し、胸部X線検査等を行うこと。特に非小細胞肺癌では、間質性肺炎等肺障害が他の癌腫より発現しやすい。[9.1.4、11.1.6参照]

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.7、11.1.3参照]

8.4 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するために各コース開始前及び投与期間中は2週間に1回以上、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。特に1コース目及び増量時には頻回に臨床検査を実施すること。[1.2、1.3、7.2、8.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

骨髄抑制が増強するおそれがある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 耐糖能異常のある患者

耐糖能異常が悪化するおそれがある。

9.1.4 間質性肺炎又はその既往歴のある患者

間質性肺炎が発現又は増悪するおそれがある。[8.2、11.1.6参照]

9.1.5 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.7参照]

9.1.6 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.3、11.1.3参照]

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は除く）

フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.9、7.10、9.2.1、16.6.1、17.2.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。[2.4、9.3.2参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者は除く）

肝障害が悪化するおそれがある。[9.3.1参照]

9.4 生殖能を有する者

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

＊＊9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.3参照]

＊＊9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.3参照]

＊＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。テガフール・ウラシルを投与された女性において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告（妊娠ラット及びウサギ（テガフール相当量7mg/kg、1.5mg/kg）の連日経口投与で胎児の内臓異常、骨格異常、化骨遅延等が認められている）がある。[2.7、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行したとの報告がある。

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

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル（5-FU等） テガフール・ウラシル配合剤（ユーエフティ等） テガフール（フトラフール等） ドキシフルリジン（フルツロン） カペシタビン（ゼローダ） [1.4、2.5、16.7参照]	併用により早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがある。なお、本剤投与中止後においても少なくとも7日間はこれらの薬剤（療法）を投与しないこと。また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。	本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する。
ホリナート・テガフール・ウラシル療法（ユーゼル・ユーエフティ等） レボホリナート・フルオロウラシル療法（アイソボリン・5-FU等） [1.4、2.5、16.7参照]		
フッ化ピリミジン系抗真菌剤 フルシトシン（アンコチル） [1.4、2.6、16.7参照]		

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトイン中毒（嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等）が発現することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフールによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンのDNA取り込みが増加する可能性がある。チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制、溶血性貧血

汎血球減少、無顆粒球症（症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）（いずれも頻度不明）、白血球減少（46.7%）、貧血（頻度不明）、血小板減少（15.7%）等の重篤な骨髄抑制、溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがある。[1.2、7.2、8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.4%）

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。[8.1参照]

11.1.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害

劇症肝炎等の重篤な肝障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）（頻度不明）があらわれることがある。[1.3、7.2、8.3、9.1.7参照]

11.1.4 脱水症状

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

11.1.5 重篤な腸炎（0.5%）

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

11.1.6 間質性肺炎

間質性肺炎（0.3%）[注1)]（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.4参照]

11.1.7 心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全

心筋梗塞、狭心症、不整脈（心室頻拍等を含む）、心不全（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、失神、動悸、心電図異常、息切れ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.8 重篤な口内炎（頻度不明）、消化管潰瘍（0.5%）、消化管出血（0.3%）、消化管穿孔（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、腹部X線等の必要な検査を行い、適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.9 急性腎障害、ネフローゼ症候群（頻度不明）

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

11.1.11 白質脳症等を含む精神神経障害

白質脳症（意識障害、小脳失調、認知症様症状等を主症状とする）や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.12 急性膵炎（頻度不明）

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

11.1.13 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.14 嗅覚脱失

嗅覚障害（0.1%）があらわれ、嗅覚脱失（頻度不明）まで至ることがある。

11.1.15 涙道閉塞（頻度不明）

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

11.1.16 肝硬変（プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下等）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少	出血傾向（皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常）、好酸球増多、白血球増多	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇、Al-P上昇	黄疸、尿ウロビリノーゲン陽性	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、味覚異常	腸管閉塞、イレウス、腹痛、腹部膨満感、心窩部痛、胃炎、腹鳴、白色便、便秘、口角炎、口唇炎、舌炎、口渇	
皮膚	色素沈着	紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群[注2)]、皮膚潰瘍、皮膚炎、脱毛、爪の異常、爪囲炎、単純疱疹、皮膚の乾燥・荒れ	光線過敏症、DLE様皮疹
過敏症	発疹	そう痒	
精神神経系	全身倦怠感	しびれ、頭痛、頭重感、めまい	ふらつき、末梢性ニューロパチー
循環器		血圧低下、血圧上昇、心電図異常、レイノー症状	動悸
眼		流涙[注3)]、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥	角膜潰瘍、角膜混濁、輪部幹細胞欠乏
その他	LDH上昇、総蛋白減少、アルブミン低下	発熱、全身熱感、鼻炎、咽頭炎、痰、糖尿、血糖値上昇、浮腫、筋肉痛、CK上昇、関節痛、電解質異常（血清ナトリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下）、体重減少	血清アミラーゼ値上昇

発現頻度は承認時までの単独投与による臨床試験から算出した。

注1) 製造販売後調査において実施した非小細胞肺癌使用成績調査では間質性肺炎は0.7%（11/1669例）、放射線性肺臓炎・呼吸困難・呼吸不全等の肺障害は0.7%（12/1669例）であった。

注2) 前治療有乳癌においては、手足症候群21.8%と副作用発現率が高かった。

注3) 製造販売後に実施した切除不能又は再発胃癌症例を対象とした臨床試験のTS-1単独投与においては、流涙16.0%と副作用発現率が高かった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈カプセル剤〉

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

15.1.1 本剤を投与した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

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

15.1.3 本剤との因果関係は不明であるが、脳梗塞がみられたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

＊＊15.2.3 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス末梢血を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。［9.4.2、9.4.3参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) ティーエスワン（TS-1）を癌患者12名に32～40mg/m^{2}で食後経口投与した後の血漿中濃度から求めた、テガフール（FT）、ギメラシル（CDHP）、オテラシルカリウム（Oxo）及び代謝物であるフルオロウラシル（5-FU）、シアヌル酸（CA）の薬物動態パラメータを表に示す[1]。

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

(n=12, mean±S.D.)

(2) TS-1を癌患者に25～200mg/body経口投与[注1]した後のFT、CDHP、Oxo及び5-FUのAUC、C_{max}はほぼ用量に依存して上昇した[2]。

16.1.2 反復投与

TS-1を癌患者10名に32～40mg/m^{2}で1日2回28日間連日投与した時の1、7、14、28日の血漿中濃度を測定した結果、速やかに定常状態に達した。また、連日投与後においても内因性のウラシル（Ura）の減少は速やかであり、CDHPによるDPD阻害は可逆的で、増強作用を示さなかった[1]。

16.3 分布

各配合成分及び5-FUのヒト血清での蛋白結合率はFT 49～56%、CDHP 32～33%、Oxo 7～10%、5-FU 17～20%であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

FTから5-FUへの代謝に関与するヒト肝ミクロゾームのチトクロームP450の分子種としてCYP2A6が主であるとの報告がある[4]（*in vitro*）。

16.5 排泄

TS-1を癌患者12名に32～40mg/m^{2}で食後単回経口投与した時、尿中には72時間までに投与量に対しCDHP 52.8%、FT 7.8%、Oxo 2.2%、CA 11.4%、5-FU 7.4%が排泄された[1]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) 薬物動態が詳細に検討された臨床試験症例（臨床薬理試験、膵癌、胆道癌）について、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式[注2]を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）に基づき腎機能が正常と判断される患者群と軽度腎機能障害と判断される患者群に分けて、それぞれのAUCを示す[5]。［2.3、9.2.2参照］

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

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

(2) 腎障害モデル（ウサギ）にTS-1を投与した場合、腎排泄型であるCDHPのクリアランスが低下し、5-FUの血中濃度の著明な上昇を示した[6]。［2.3、9.2.2参照］

16.7 薬物相互作用

TS-1単独あるいは他のフッ化ピリミジン系薬剤併用7日間反復経口投与（ラット）の最終投与2時間後の血漿中5-FU濃度を測定した結果、単独投与に比較して5-FU 4.1倍、FT 8.1倍、FT・Ura 2.8倍、ドキシフルリジン6.9倍及びフルシトシン2.3倍の濃度を示した[7]。［1.4、2.5、2.6、10.1参照］

注1）本剤の承認最大用量は、75mg/回である。

注2）Cockcroft-Gault式

Ccr推定値＝（(140-年齢）×体重（kg)）/（72×血清クレアチニン（mg/dL))

（女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈効能共通〉

17.1.1 国内臨床試験（単独投与）

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

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

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。

(効能追加時)

副作用	単独投与時発現率			
	全体[a] (578例)	前治療有乳癌 (55例)	膵癌 (59例)	胆道癌 (59例)
副作用発現率（グレード3以上）[b]	87.2% (22.5%)	96.4% (30.9%)	98.3% (42.4%)	94.9% (30.5%)
白血球減少 (2000/mm^{3}未満)	45.8% (2.8%)	69.1% (9.1%)	32.2% (0%)	49.2% (3.4%)
好中球減少 (1000/mm^{3}未満)	43.9% (8.5%)	72.7% (10.9%)	27.1% (6.8%)	42.4% (5.1%)
ヘモグロビン減少 (8g/dL未満)	38.1% (5.7%)	45.5% (3.6%)	50.8% (5.1%)	50.8% (6.8%)

副作用	単独投与時発現率			
	全体[a] (578例)	前治療有乳癌 (55例)	膵癌 (59例)	胆道癌 (59例)
血小板減少 (5×10^4/mm^{3}未満)	10.9% (1.6%)	38.2% (1.8%)	33.9% (1.7%)	23.7% (0%)
AST上昇	11.1%	34.5%	18.6%	37.3%
ALT上昇	11.1%	29.1%	16.9%	27.1%
食欲不振 (グレード3以上)	33.9% (3.5%)	54.5% (5.5%)	61.0% (13.6%)	33.9% (6.8%)
悪心 (グレード3以上)	22.3% (0%)	47.3% (0%)	55.9% (10.2%)	32.2% (3.4%)
嘔吐 (グレード3以上)	7.8% (0.5%)	30.9% (0%)	35.6% (5.1%)	20.3% (1.7%)
下痢 (グレード3以上)	18.7% (2.9%)	38.2% (5.5%)	37.3% (6.8%)	22.0% (1.7%)
全身倦怠感[c]	22.3%	47.3%	47.5%	35.6%
口内炎	17.1%	41.8%	25.4%	27.1%
色素沈着	21.3%	47.3%	39.0%	42.4%
発疹	11.8%	16.4%	22.0%	22.0%

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

本剤の投与において重要と考えられた副作用について、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌（単独投与）、手術不能又は再発乳癌、膵癌及び胆道癌の後期臨床第Ⅱ相試験の453例を対象として副作用の発現時期に関する解析を行った結果、次のごとくであった。[7.2参照]

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

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

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

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

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

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

〈非小細胞肺癌〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（併用投与）

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

副作用評価可能症例は55例であり、全例に何らかの副作用が発現した。

臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。

（効能追加時）

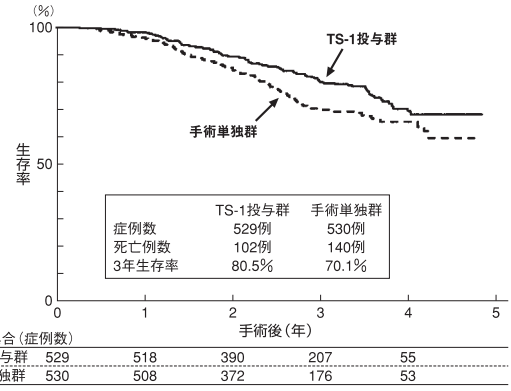
副作用	併用投与時発現率
	非小細胞肺癌（55例）
副作用発現率（グレード3以上）[a]	100.0%（61.8%）
白血球減少（2000/mm^{3}未満）	52.7%（5.5%）
好中球減少（1000/mm^{3}未満）	65.5%（29.1%）
ヘモグロビン減少（8g/dL未満）	90.9%（21.8%）
血小板減少（5×10^4/mm^{3}未満）	60.0%（1.8%）
AST上昇	14.5%
ALT上昇	14.5%
食欲不振（グレード3以上）	78.2%（12.7%）
悪心（グレード3以上）	65.5%（10.9%）
嘔吐（グレード3以上）	38.2%（7.3%）
下痢（グレード3以上）	34.5%（7.3%）
口内炎	25.5%
色素沈着	23.6%
発疹	9.1%

a：グレード分類は、NCI-CTCで集計

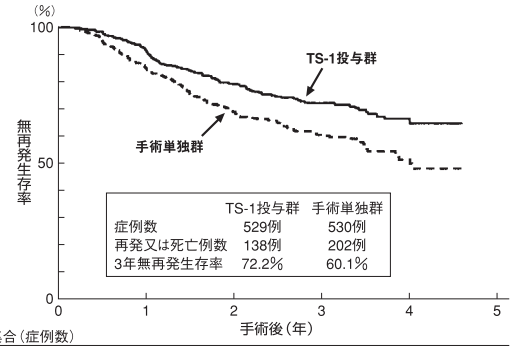
〈胃癌〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（術後補助療法）

Stage Ⅱ、Ⅲの胃癌治癒切除症例を対象とし、TS-1投与（手術後1年間）群（529例）と手術単独群（530例）を比較検討した結果（観察期間の中央値：手術後3.0年）、生存期間のハザード比は0.675（95%信頼区間：0.523-0.871、ログランク検定p=0.0024）で、TS-1投与群は手術単独群と比較して死亡リスクを32%低下させた。手術後3年の生存率は、手術単独群70.1%、TS-1投与群80.5%であった。また、無再発生存期間のハザード比は0.622（95%信頼区間：0.501-0.772、ログランク検定p<0.0001）で、TS-1投与群は手術単独群と比較して再発リスクを38%低下させた。3年無再発生存率は、手術単独群60.1%、TS-1投与群72.2%であった。なお、割付後の3年生存率は、手術単独群70.1%、TS-1投与群80.1%であり、3年無再発生存率は手術単独群59.6%、TS-1投与群72.2%であった[23]。



リスク集合（症例数）					
TS-1投与群	529	518	390	207	55
手術単独群	530	508	372	176	53



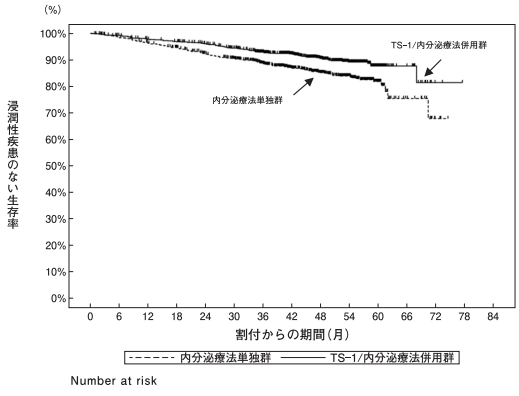
リスク集合（症例数）					
TS-1投与群	529	476	322	169	38
手術単独群	530	446	285	136	33

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（術後薬物療法）

StageⅠ～ⅢBのエストロゲン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスク[注1)]の乳癌の術後患者[注2)]を対象に、TS-1と内分泌療法の併用群（979例）と内分泌療法単独群（980例）の有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検比較試験を実施した。用法・用量はクレアチニンクリアランス及び体表面積に応じて、TS-1（FT60～120mg相当量/日）を1日2回、14日間連日経口投与後7日間休薬し、これを繰り返すこととされた。内分泌療法は、試験責任医師の選択する標準的な内分泌療法剤[注3)]を投与することとされた。いずれも再発又は投与中止基準に該当するまで、TS-1は最長1年間、内分泌療法は最長5年間継続することとされた。主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間のハザード比は0.61（95%信頼区間：0.47～0.80、ログランク検定 p=0.0002）であった[24]。（2018年11月1日データカットオフ）[注4)]

TS-1と内分泌療法の併用群の安全性解析対象とされた954例において、有害事象発現率は99.0%（944例）であった。主な有害事象は、白血球減少54.4%、色素沈着50.3%、ALT上昇42.9%、好中球減少42.0%、血中ビリルビン増加40.8%、疲労39.1%、AST上昇38.6%、貧血34.9%、悪心34.5%、下痢32.3%、血小板減少32.2%であった。[5.4参照]



Number at risk

TS-1/内分泌療法併用群	952	937	917	905	878	841	759	629	483	295	86	23	2	0
内分泌療法単独群	967	946	917	890	848	811	724	590	428	276	65	19	3	0

注1）再発高リスクとして、以下の①又は②の患者と定義された。
①腋窩リンパ節転移が陽性の患者（術前又は術後薬物療法を実施している患者では、薬物療法実施前に腋窩リンパ節転移が陽性の患者）。
②腋窩リンパ節転移が陰性で下記の1）～3）のいずれかに該当する患者。
1）術前薬物療法歴がない場合：手術検体において（ⅰ）浸潤径3cm以上、（ⅱ）組織学的グレード（HG）3、（ⅲ）明らかな脈管侵襲が認められる、（ⅳ）HG2かつ浸潤径2cm以上3cm未満、（ⅴ）HG2、浸潤径2cm未満かつ増殖マーカー高値※、又は（ⅵ）HG1、浸潤径2cm以上3cm未満かつ増殖マーカー高値※。
2）術前化学療法歴がある場合：原発巣又は腋窩リンパ節の手術検体において浸潤癌の残存が認められる。
3）術前内分泌療法歴がある場合：手術検体において（ⅰ）浸潤径3cm以上、（ⅱ）HG3、（ⅲ）明らかな脈管侵襲が認められる、（ⅳ）HG2かつ浸潤径2cm以上3cm未満、（ⅴ）HG2、浸潤径2cm未満かつ増殖マーカー高値※又は（ⅵ）HG1、浸潤径2cm以上3cm未満かつ増殖マーカー高値※。
※：中央病理判定によるKi-67 labeling index 30%以上、又はKi-67 labeling index 14%以上 30%未満の場合はOncotype DXの測定が実施され、recurrence score（RS）18以上の場合に適格とされた。
注2）術後放射線療法が行われている場合には、登録の2週間以上前に終了していることとされ、本剤と放射線療法との同時併用及び本剤投与終了後の放射線療法は行わないこととされた。
注3）以下のいずれかから選択された。なお、術前内分泌療法歴がある場合には、術前と術後内分泌療法の投与期間として合計5年間投与することとされた。
・閉経前の場合：タモキシフェン又はトレミフェン。ゴセレリン又はリュープロレリン2年間との併用も可とされた。
・閉経後の場合：アナストロゾール、レトロゾール又はエキセメスタン。アロマターゼ阻害剤が不適格の場合には、タモキシフェン又はトレミフェンも可とされた。
注4）有効性の解析対象の症例数はTS-1と内分泌療法の併用群で952例、内分泌療法単独群で967例であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 腎障害時の副作用

胃癌を対象とした製造販売後調査において、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重からCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値（Ccr推定値）別に副作用発現率を集計した結果、Ccr推定値低値症例ほど副作用発現率が高く、かつその程度が重度化していた。また、減量（主に1段階）して投与を開始した症例においては、基準量投与開始例に比し副作用発現率が低下していた。[9.2.2参照]

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

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

5-FUの作用機序は主として活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthase及び還元葉酸とternary complexを形成することによるDNA生合成阻害による。また、FUTPに変換されてRNA機能を障害するともいわれている[25~29]。

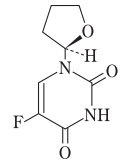
18.2 抗腫瘍効果

吉田肉腫、腹水肝癌AH-130、佐藤肺癌（ラット）及びSarcoma-180、ルイス肺癌、Colon26（マウス）等の各種皮下移植腫瘍、また、ヒト胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、膵癌、腎癌皮下移植腫瘍（ヌードラットあるいはヌードマウス）に対し、腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ルイス肺癌の肺転移モデル及びL5178Yの肝転移モデル（マウス）において延命効果を示し、さらにヒト胃癌及び大腸癌株を同所再建したモデル（ヌードラット）においてもTS-1は腫瘍増殖抑制効果を示した[30~32]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 テガフール

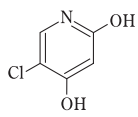
一般的名称：テガフール（Tegafur）
化学名：5-Fluoro-1-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil
分子式：$C_8H_9FN_2O_3$
分子量：200.17
性　状：白色の結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（95）にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。メタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。
化学構造式：



及び鏡像異性体
融　点：166～171℃

19.2 ギメラシル

一般的名称：ギメラシル（Gimeracil）
化学名：5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine
分子式：$C_5H_4ClNO_2$
分子量：145.54
性　状：白色の結晶性の粉末である。水酸化ナトリウム試液又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
化学構造式：



融　点：約262℃（分解）

19.3 オテラシルカリウム

一般的名称：オテラシルカリウム（Oteracil Potassium）

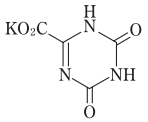
化学名：Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate

分子式：$C_4H_2KN_3O_4$

分子量：195.17

性　状：白色の結晶性の粉末である。pH8.0リン酸塩緩衝液又は水に溶けにくく、エタノール（99.5）又はメタノールにほとんど溶けない。

化学構造式：



融　点：300℃以上

22．包装

〈ティーエスワン配合カプセルT20〉

PTP包装：56カプセル（14カプセル×4）、84カプセル（14カプセル×6）、140カプセル（14カプセル×10）

〈ティーエスワン配合カプセルT25〉

PTP包装：56カプセル（14カプセル×4）、
140カプセル（14カプセル×10）

〈ティーエスワン配合顆粒T20〉

スティック包装（乾燥剤入り）：0.2g×56包（28包×2）

〈ティーエスワン配合顆粒T25〉

スティック包装（乾燥剤入り）：0.25g×56包（28包×2）

23．主要文献

1) Hirata, K. et al. : Clin. Cancer Res. 1999 ; 5 (8) : 2000-2005
2) 田口鐵男　他 : 癌と化学療法. 1997 ; 24 (15) : 2253-2264
3) 増田啓年　他 : 薬物動態. 1997 ; 12 (4) : 301-321
4) Ikeda, K. et al. : Clin. Cancer Res. 2000 ; 6 (11) : 4409-4415
5) 池田和正 : S-1の正常及び軽度腎機能低下患者での薬物動態パラメータの比較, 社内資料, 研究報告書No.253
6) 池田和正　他 : 腎障害モデルにおけるS-1動態変化の検討, 社内資料, 研究報告書No.138
7) 吉末訓弘　他 : 新規抗悪性腫瘍薬S-1のソリブジンあるいはその他の5-FU系薬剤との相互作用に関する検討, 社内資料, 研究報告書No.135
8) Sugimachi, K. et al. : Oncology. 1999 ; 57 (3) : 202-210
9) Sakata, Y. et al. : Eur. J. Cancer. 1998 ; 34 (11) : 1715-1720
10) Koizumi, W. et al. : Oncology. 2000 ; 58 (3) : 191-197
11) Ohtsu, A. et al. : Br. J. Cancer. 2000 ; 83 (2) : 141-145
12) Shirao, K. et al. : Cancer. 2004 ; 100 (11) : 2355-2361
13) 犬山征夫　他 : 癌と化学療法. 1998 ; 25 (8) : 1151-1158
14) 犬山征夫　他 : 癌と化学療法. 2001 ; 28 (10) : 1381-1390
15) Furuse, K. et al. : Int. J. Clin. Oncol. 2001 ; 6 (5) : 236-241
16) Kawahara, M. et al. : Br. J. Cancer. 2001 ; 85 (7) : 939-943
17) 転移性乳癌患者を対象としたTaxane系抗悪性腫瘍剤無効例に対するS-1後期臨床第Ⅱ相試験, 社内資料, 研究報告書No.235
18) Ueno, H. et al. : Oncology. 2005 ; 68 (2-3) : 171-178
19) Okusaka, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2008 ; 61 (4) : 615-621
20) Ueno, H. et al. : Br. J. Cancer. 2004 ; 91 (10) : 1769-1774
21) Furuse, J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2008 ; 62 (5) : 849-855
22) Ichinose, Y. et al. : Clin. Cancer Res. 2004 ; 10 (23) : 7860-7864
23) Sakuramoto, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2007 ; 357 (18) : 1810-1820
24) Toi, M. et al. : Lancet Oncol. 2021 ; 22 (1) : 74-84
25) Shirasaka, T. et al. : Anti-Cancer Drugs. 1996 ; 7 (5) : 548-557
26) Tatsumi, K. et al. : Jpn. J. Cancer Res. 1987 ; 78 (7) : 748-755
27) Shirasaka, T. et al. : Cancer Res. 1993 ; 53 (17) : 4004-4009
28) Spears, C.P. et al. : Cancer Res. 1984 ; 44 (9) : 4144-4150
29) Wilkinson, D.S. et al. : Cancer Res. 1975 ; 35 (11) : 3014-3020
30) Takechi, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1997 ; 39 (3) : 205-211
31) Shirasaka, T. et al. : Cancer Res. 1996 ; 56 (11) : 2602-2606
32) Fukushima, M. et al. : Int. J. Oncol. 1998 ; 13 : 693-698

24．文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社　医薬品情報課
〒101-8444　東京都千代田区神田錦町1-27
TEL　0120-20-4527

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

＊＊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

日本標準商品分類番号
874223

承認番号	21500AMZ00400
販売開始	2003年6月

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

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］

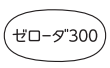
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

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。

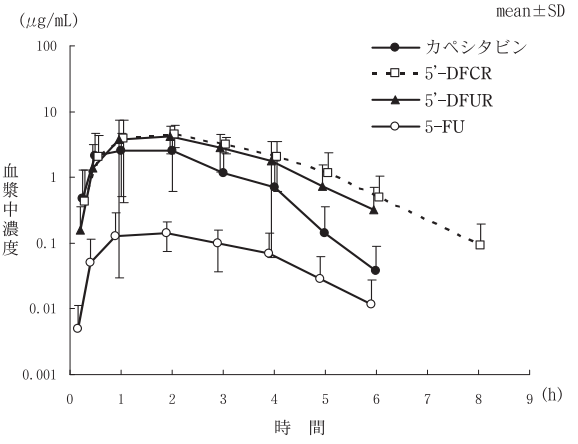
16.1.2 B法で投与した場合の血漿中濃度

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〉

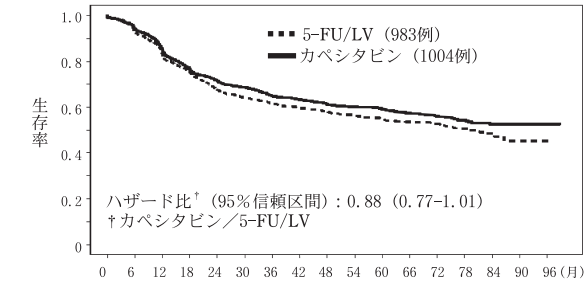
17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験

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

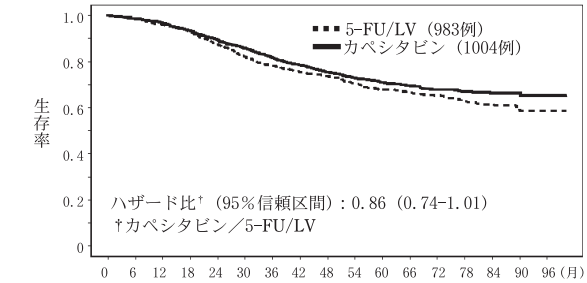


<リスク集合の大きさ>

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

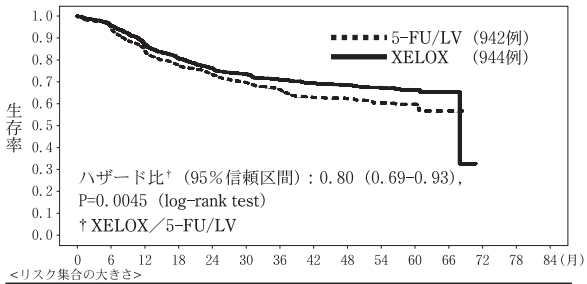
カットオフ日：2007年6月4日

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

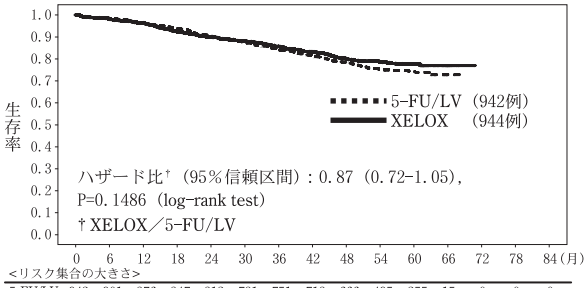


<リスク集合の大きさ>

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） 中央値（日）	FOLFOX4＋BV/XELOX＋BV（N＝699） 中央値（日）	ハザード比 P値（log-rank test）
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） 中央値（日）	XELOX＋BV（N＝350） 中央値（日）	ハザード比 P値（log-rank test）
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） 中央値（日）	XELOX（N＝251） 中央値（日）	ハザード比 （95%CI）
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

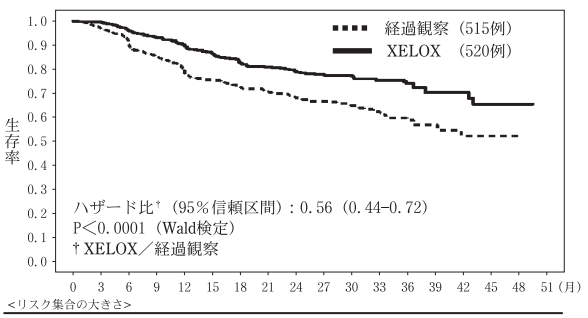
副作用はXELOX療法では302/311例（97.1%）に発現した。主な副作用は、悪心181例（58.2%）、下痢169例（54.3%）、嘔吐131例（42.1%）、疲労113例（36.3%）、錯感覚103例（33.1%）等であった（カットオフ日：2006年8月31日）。[7.3参照]

〈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

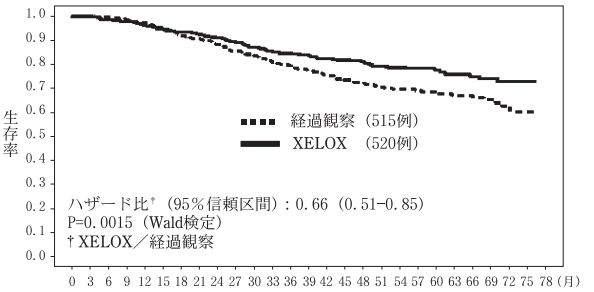


<リスク集合の大きさ>

経過観察	515	442	415	388	353	332	289	255	211	188	148	120	58	25	22	20	6	0
XELOX	520	462	442	425	409	379	332	295	246	218	166	147	73	31	30	25	10	0

カットオフ日：2010年9月24日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

経過観察	515	473	460	453	443	431	415	407	395	379	369	352	344	329	316	284	247	222	194	163	137	107	81	60	33	8	0
XELOX	520	481	468	461	452	439	434	426	418	405	392	382	376	369	361	333	294	246	220	200	169	126	92	67	42	11	0

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）

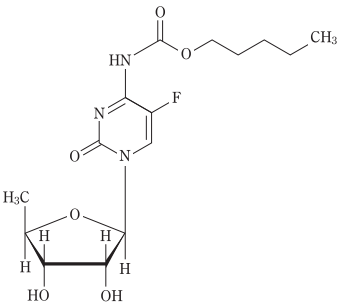
化学名：(+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

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

最新の添付文書を参照すること

1 添付文書（案）

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本一変申請）は、「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」に対してニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）との併用療法を適用可能にすることを目的としている。なお、本剤は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」に対して、2020 年 9 月にニボルマブとの併用投与で承認されている。

添付文書（案）は、既存の添付文書［2025 年 6 月改訂（第 15 版）］に、本一変申請に関する内容を追加することにより作成した。以下に、本一変申請により添付文書の記載事項に改訂がある項及びその設定根拠を示す。

1.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

4. 効能又は効果 ○根治切除不能な悪性黒色腫 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○切除不能な肝細胞癌

取消線部：削除

＜設定根拠＞

「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」に対するニボルマブと本剤の併用（以下、Nivo + Ipi）療法の効能又は効果（案）は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又はミスマッチ修復機構欠損（以下、dMMR）を有する結腸・直腸がん（以下、CRC）患者を対象とした第Ⅲ相試験（ONO-4538-87/CA2098HW 試験、以下、87/8HW 試験）における、一次治療（以下、1L）の患者を対象とした Nivo＋Ipi 群の結果に基づき設定した。

有効性について、87/8HW 試験の主要評価項目の一つである MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC 患者における無増悪生存期間（以下、PFS）（中央判定）の中央値は Nivo + Ipi 群で未達（95% CI［38.44, N.A.］）、医師選択化学療法（以下、Chemo）群で 5.85 カ月（95% CI［4.37, 7.79］）、Chemo 群に対する Nivo + Ipi 群のハザード比は 0.21（97.91%CI［0.13, 0.35］）であり、Nivo + Ipi 群の PFS は Chemo 群に対し統計学的に有意な延長を示した（p＜0.0001、層別 log-rank 検定）。試験間比較にはなるものの、87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群の PFS（中央判定）の中央値は未達（95% CI［38.44, N.A.］）であるのに対し、ニボルマブと同一作用機序を有するペムブロリズマブの単剤療法（KEYNOTE-177 試験）で公表されている PFS（中央判定）の中央値は 16.5 カ月（95% CI［5.4, 32.4］）であり[1]、Nivo＋Ipi 群の PFS（中央判定）の中央値の 95%CI の下限値は、ペムブロリズマブの単剤療法の PFS（中央判定）の中央値のみならず、PFS（中央判定）の中央値の 95%CI の上限値をも数値上上回った。試験間比較であることから結果の解釈には限界があるものの、1L における Nivo + Ipi 療法は、既承認かつ治療ガイドラインで推奨されているペムブロリズマブに比べ優れたの有効性を示すことが示唆された。また、1L における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の日本人集団における PFS の結果は、全体集団の結果と数値上大きな差異はなかったことから、全体集団での結果、その解釈及び結論は日本人集団でも同様であると考えられた。さらに、87/8HW 試験に先行して実施した MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（CA209142 試験コホート 3、以下、142 試験コホート 3）において、ニボルマブ及び本剤の用法及び用量が 87/8HW 試験とは異なるものの、Nivo + Ipi 群の PFS（中央判定）の中央値は未達（95%CI［17.5, N.A.］）であり、MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC に対する Nivo + Ipi 療法の高い有効性が示唆されていた。そのため、87/8HW 試験において 142 試験コホート 3 における高い有効性が再現性をもって検証されたと言える。なお、試験間比較ではあるものの、142 試験コホート 3 における奏効率（以下、ORR）（中央判定）及び 36 カ月全生存率は、KEYNOTE-177 試験で報告されているそれらを数値上上回った（142 試験コホート 3 vs. KEYNOTE-177 試験［以下、同順］；ORR：62.2% vs. 43.8%、36 カ月全生存率：72.3% vs. 61.4%）[1,2]。

87/8HW 試験のもう一つの主要評価項目である MSI-High 又は dMMR を有する全治療ラインの CRC における Nivo + Ipi 群及び Nivo 群の PFS（中央判定）の中央値は、それぞれ未達（95% CI［53.8, N.A.］）及び 39.3 カ月（95% CI［22.1, N.A.］）、Nivo 群に対する Nivo + Ipi 群のハザード比は 0.62（95% CI［0.48, 0.81］）であり、Nivo + Ipi 群の PFS は Nivo 群に対し統計学的に有意な延長を示した（p= 0.0003、層別 log-rank 検定）。また、MSI-High 又は dMMR を有する全治療ラインの CRC における Nivo + Ipi 群及び Nivo 群の ORR（中央判定）はそれぞれ 71%（95% CI［65, 76］）及び 58%（95% CI［52, 64］）であり、Nivo 群と比較して Nivo＋Ipi 群で有意に高かった（p= 0.0011）。よって、MSI-High 又は dMMR を有する CRC において、Nivo + Ipi 療法は抗 PD-1 抗体の単剤療法よりも高い有効性を示すと考えられる[3]。

以上の臨床試験成績に基づき、Nivo + Ipi 療法は治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC に対して既存治療に比べて優れた有効性が示されたと判断し、本一変申請における本剤の効能又は効果（案）を「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」と設定することとした。

1.1.1　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

5.　効能又は効果に関連する注意

〈~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

5.6　本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

~~5.7　フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~

5.7　十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ（遺伝子組換え）の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

~~5.9　「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、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］~~

取消線部：削除、下線部：追記／変更

＜設定根拠＞

5.6（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。）

87/8HW 試験では治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する CRC を対象としており、Nivo + Ipi 療法の術後補助療法における有効性及び安全性は未だ確立していないことから、引き続き注意喚起した。

5.7 （十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ（遺伝子組換え）の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。）

治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する Nivo + Ipi 療法の有効性は、既承認の効能又は効果であるがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の CRC と同様に、MSI-High 又は dMMR を有する CRC で確認されており、MSI-High 又は dMMR を適切な検査により確認することが重要であることから、当該注意喚起を設定した。MSI-High を検出する体外診断薬については、ニボルマブの MSI-High を有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された MSI 検査キット（FALCO）、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル、Guardant360 CDx がん遺伝子パネル及び Idylla MSI Test「ニチレイバイオ」を引き続き利用する計画である。また、Agilent 社の dMMR を診断する体外診断薬も本一変申請と同時期に承認が得られるよう申請する計画である。

5.7（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。の削除）及び

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、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］の削除）

1.1 に示した通り、本一変申請は 1L の CRC 患者に対して、Nivo + Ipi 療法を適用可能にすることを目的としている。本一変申請に際し、効能又は効果に関連する注意の記載を見直した結果、化学療法歴のない患者を対象とした 87/8HW 試験において化学治療に対する Nivo + Ipi 療法の優越性が検証されたことから、両項の記載を削除することとした。

1.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な肝細胞癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。

取消線部：削除

＜設定根拠＞

本剤の用法及び用量（案）は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する CRC 患者を対象とした 1L としての Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を検討した 87/8HW 試験の成績に基づき設定した。

87/8HW 試験における Nivo + Ipi 群のニボルマブ及び本剤の用法及び用量は、既承認の効能又は効果である、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する CRC と同様の用法及び用量とした。すなわち、ニボルマブ 1 回 240 mg と本剤 1 回 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回（12 週間）、その後ニボルマブ 480 mg を 4 週間間隔（以下、Q4W）で静脈内投与とした。上記の用法及び用量で実施した 87/8HW 試験の有効性の結果は 1.1.1 に示したとおりであり、治

癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC 患者に対して臨床的に意義のある有効性を有していることが示された。また、87/8HW 試験において治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する 1L の CRC 患者に認められた副作用は、本剤の既承認の効能又は効果で注意が必要と判断されているリスクの範疇であり、早期に診断し、適切な治療を行うことで管理可能であった。

以上より、MSI-High 又は dMMR を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法の用法及び用量（案）として、87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法の用法及び用量を踏まえた「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。」を設定した。

1.2.1　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

7.　用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1　副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。

投与延期及び中止の基準

<table>
<tr><th colspan="2">副作用</th><th>処置</th></tr>
<tr><td colspan="2">• Grade 2 の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）
• Grade 3 の皮膚障害
• 症候性の内分泌障害</td><td>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。
上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">• Grade 3 以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）
• 局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2 以上の眼障害
• Grade 4 の皮膚障害</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="5">肝機能障害（切除不能な肝細胞癌の場合）</td><td colspan="2">ベースラインの AST、ALT 又は総ビリルビンが基準値内の肝細胞癌患者</td></tr>
<tr><td>• AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超かつ 3 倍以下に増加した場合</td><td>ベースラインに回復するまで投与を延期する。</td></tr>
<tr><td>• AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限を超えている肝細胞癌患者</td></tr>
<tr><td>• ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限超かつ 3 倍以下で、投与期間中に AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合
• ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下で、投与</td><td>ベースラインに回復するまで投与を延期する。</td></tr>
</table>

	期間中に AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合	
	• ベースライン値にかかわらず、投与期間中に AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0 に準じる。

7.2 本剤は、30 分かけて点滴静注すること。

変更なし

＜設定根拠＞

本剤の臨床試験における投与方法を参考に設定した。

1.3　副作用（案）及びその設定根拠

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　大腸炎（6.6%、4.0%）、消化管穿孔（1.3%*、0.1%未満）

死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。［1.2 参照］

11.1.2　重度の下痢（4.0%、3.2%）

［1.2 参照］

11.1.3　肝不全、肝機能障害

肝不全（0.7%、0.1%）、ALT 上昇（3.3%、11.1%）、AST 上昇（2.6%、10.8%）等を伴う肝機能障害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。［8.3 参照］

11.1.4　重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.3%*、頻度不明）、薬剤性過敏症症候群（いずれも頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5　下垂体炎（1.3%、3.3%）、下垂体機能低下症（2.0%、1.2%）、甲状腺機能低下症（1.3%、13.8%）、副腎機能不全（1.3%、4.4%）

異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。［8.4 参照］

11.1.6　末梢神経障害

ギラン・バレー症候群（0.3%*、0.1%未満）等の末梢神経障害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。

11.1.7　腎障害

腎不全（1.3%、1.7%）等の腎障害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。

11.1.8　間質性肺疾患

急性呼吸窮迫症候群（0.3%*、頻度不明）、肺臓炎（0.3%*、5.3%）、間質性肺疾患（頻度不明、0.8%）等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。

11.1.9　筋炎（頻度不明、0.5%）

［8.5 参照］

11.1.10　心筋炎（頻度不明、0.3%）

［8.6 参照］

11.1.11　Infusion reaction（0.7%、3.2%）

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

11.1.12　ぶどう膜炎（1.3%、0.4%）

［8.7 参照］

11.1.13　脳炎、髄膜炎、脊髄炎

脳炎（頻度不明，0.3%）、髄膜炎（0.7%，0.2%）、脊髄炎（頻度不明，0.1%未満）があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明，頻度不明）も報告されている。

注）「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、併用投与時の順に記載した。

*：海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）の本剤+gp100 併用群での発現頻度

11.2　その他の副作用

11.2.1　単独投与[注 1)]

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症（21.9%）、発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇、口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP 上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿細管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頚部痛	関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛
全身・投与部位	疲労（21.2%）、発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、体重減少、インフルエンザ様疾患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス
眼		霧視	眼痛、硝子体出血、視力低下、結膜炎、眼の異物感、フォークト・小柳・原田病
神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、

			運動失調、振戦、ミオクローヌス、重症筋無力症様症状
精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
心・血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染、気道感染
生殖器			無月経

注 1)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

11.2.2 併用投与[注 2)]

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症（22.1%）、発疹、斑状丘疹状皮疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢（22.2%）、悪心、嘔吐	腹痛、便秘、口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、膵炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP 上昇、γ－GTP 上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群

全身・投与部位	疲労~~（20.2%）~~、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス	
眼		眼乾燥、霧視、視力障害、上強膜炎	
神経系		頭痛、味覚不全、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、浮動性めまい、回転性めまい、重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安、うつ病、不眠症、錯乱状態	
心・血管系		頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、動悸、心房細動、徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症	
感染症		結膜炎、肺炎、気道感染、気管支炎	
その他		過敏症、LDH 上昇、CRP 上昇、サルコイドーシス	

注 2)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

取消線部：削除、下線部：追記／変更

＜設定根拠＞

11.1 重大な副作用及び 11.2 その他の副作用の発現頻度は、本剤単独投与は国内第 II 相試験（CA184396 試験）及び海外第 III 相試験（MDX010-20 試験）の本剤群の結果を合わせて算出し（本一変申請による単独投与の表の改訂はない）、併用投与は国内第 II 相試験（ONO-4538-17 試験）、海外第 III 相試験（CA209067 試験）、国際共同第 III 相試験（CA209214 試験）、海外第 II 相試験（CA209142 試験）、国際共同第 III 相試験（CA209227 試験）、国際共同第 III 相試験（CA2099LA 試験）、国際共同第 III 相試験（CA209743 試験）、国際共同第 III 相試験（CA209648 試験）、国際共同第 3 相試験（CA2099DW 試験）及び国際共同第 III 相試験（CA2098HW 試験）の本剤併用群の結果を合わせて算出した。また上記試験以外で認められた副作用については頻度不明とした。

1.4 参考文献

[1] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020;383:2207-18.

[2] Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022;23:659-70.

[3] André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (Checkmate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025;405:383-95.

1.5 添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

20XX 年 X 月改訂（第 X 版，効能変更，用法変更）
2025 年 6 月改訂（第 15 版，効能変更，用法変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：　凍結を避け，2～8°C で保存
有効期間：　24 箇月

生物由来製品，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

抗悪性腫瘍剤
ヒト型抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体

イピリムマブ（遺伝子組換え）製剤

ヤーボイ®点滴静注液 20mg
ヤーボイ®点滴静注液 50mg

YERVOY® Injection

	20mg	50mg
承認番号	30300AMX00428000	22700AMX00696000
販売開始	2021 年 11 月	2015 年 8 月

1.　警告

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

1.2　本剤投与により，重篤な下痢，大腸炎，消化管穿孔があらわれることがあり，本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し，死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく，投与終了後も観察を十分に行い，異常が認められた場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2，11.1.1，11.1.2 参照］

2.　禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

3.　組成・性状

3.1　組成

販売名		ヤーボイ点滴静注液 20mg	ヤーボイ点滴静注液 50mg
成分		1 バイアル中の分量	
		4mL	10mL
有効成分	イピリムマブ（遺伝子組換え）	20mg	50mg
添加剤	トロメタモール塩酸塩	12.6mg	31.5mg
	塩化ナトリウム	23.4mg	58.4mg
	D-マンニトール	40mg	100mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.16mg	0.39mg
	ポリソルベート 80	0.44mg	1.10mg
	その他 pH 調節剤を含有する。		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2　製剤の性状

販売名	ヤーボイ点滴静注液 20mg	ヤーボイ点滴静注液 50mg
外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で，微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	6.6～7.6	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1	

4.　効能又は効果

○根治切除不能な悪性黒色腫
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
○根治切除不能な進行・再発の食道癌
○切除不能な肝細胞癌

5.　効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

5.1　本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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。特に，化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては，他の治療の実施についても慎重に検討すること。［17.1.1-17.1.4 参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.3　本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4　IMDC[注 1)] リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。

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，適応患者の選択を行うこと。［17.1.5 参照］

注 1）International Metastatic RCC Database Consortium

〈~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

5.6　本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

~~5.7　フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤，オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~

5.7　十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により，MSI-High が確認された患者に投与するこ

と。検査にあたっては，ニボルマブ（遺伝子組換え）の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお，承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については，以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

~~5.9　「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，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］~~

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.8　本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.9　臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について，「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.8，17.1.9 参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5.10　本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.11　本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.12　「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。［17.1.11 参照］

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.13　局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波焼灼療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法，放射線療法等）の適応となる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。

5.14　臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.12 参照］

6.　用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお，他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫，根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な肝細胞癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。

7.　用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1　副作用が発現した場合には，下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。

投与延期及び中止の基準

<table>
<tr><th colspan="3">副作用</th><th>処置</th></tr>
<tr><td colspan="3">・Grade2 の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）
・Grade3 の皮膚障害
・症候性の内分泌障害</td><td>Grade1 以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については，症状が回復するまで投与を延期する。
上記基準まで回復しない場合は，投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">・Grade3 以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）
・局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade2 以上の眼障害
・Grade4 の皮膚障害</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="5">肝機能障害（切除不能な肝細胞癌の場合）</td><td colspan="2">ベースラインの AST，ALT 又は総ビリルビンが基準値内の肝細胞癌患者</td></tr>
<tr><td>・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超かつ 3 倍以下に増加した場合</td><td>ベースラインに回復するまで投与を延期する。</td></tr>
<tr><td>・AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限を超えている肝細胞癌患者</td></tr>
<tr><td>・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限超かつ 3 倍以下で，投与期間中に AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合
・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下で，投与期間中に AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合</td><td>ベースラインに回復するまで投与を延期する。</td></tr>
<tr><td>・ベースライン値にかかわらず，投与期間中に AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0 に準じる。

7.2　本剤は，30 分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

7.3 ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，併用の必要性について慎重に判断すること。また，本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）への上乗せによる延命効果は，PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ，PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与の実施についても十分検討した上で，慎重に判断すること。［17.1.1-17.1.4 参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 ニボルマブ（遺伝子組換え）を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。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，臨床試験において検討された患者の PD-L1 発現率を考慮した上で選択すること。［17.1.8，17.1.9 参照］

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.5 ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与の有効性は，PD-L1 発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPS 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，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用療法の必要性について慎重に判断すること。［17.1.11 参照］

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用（下痢，大腸炎，下垂体機能低下症等）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ので，本剤投与終了後も観察を十分に行い，異常が認められた場合は，適切な処置を行うこと。［1.2 参照］

8.3 肝不全，肝機能障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に確認すること。［11.1.3 参照］

8.4 下垂体炎，下垂体機能低下症，甲状腺機能低下症，副腎機能不全があらわれることがあるので，定期的に内分泌機能検査（TSH，遊離 T3，遊離 T4，ACTH，血中コルチゾール等の測定）を行い，患者の状態を十分に確認すること。また，必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.5 参照］

8.5 筋炎があらわれることがあるので，筋力低下，筋肉痛，CK 上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.9 参照］

8.6 心筋炎があらわれることがあるので，胸痛，CK 上昇，心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.10 参照］

8.7 ぶどう膜炎があらわれることがあるので,眼の異常の有無を定期的に確認すること。また,眼の異常が認められた場合には,速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［11.1.12 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び最終投与後 3 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 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか，本剤投与中の患者が妊娠した場合は，本剤投与による催奇形性，流産等が生じる可能性があることについて，患者に十分説明すること。ヒト IgG は胎盤を通過することが報告されており，本剤は胎児へ移行する可能性がある。また，動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により，AUC 比較で臨床曝露量の約 8.3 倍に相当する投与量で，泌尿生殖器系の奇形，早産，出生児低体重が認められ，AUC 比較で臨床曝露量の約 3.1 倍に相当する投与量で，流産，死産，出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で，乳汁中への移行が認められている。また，ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため，本剤も移行する可能性がある[1)]。

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

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 大腸炎（6.6%，4.0%），消化管穿孔（1.3%*，0.1%未満）

死亡に至った例も報告されている。また，消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。［1.2 参照］

11.1.2 重度の下痢（4.0%，3.2%）

［1.2 参照］

11.1.3 肝不全，肝機能障害

肝不全（0.7%，0.1%），ALT 上昇（3.3%，11.1%），AST 上昇（2.6%，10.8%）等を伴う肝機能障害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。［8.3 参照］

11.1.4 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.3%*，頻度不明），薬剤性過敏症症候群（いずれも頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 下垂体炎（1.3%，3.3%），**下垂体機能低下症**（2.0%，1.2%），**甲状腺機能低下症**（1.3%，13.8%），**副腎機能不全**（1.3%，4.4%）

異常が認められた場合には，本剤の投与延期，副腎皮質ホルモン剤の投与，ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。［8.4 参照］

11.1.6 末梢神経障害

ギラン・バレー症候群（0.3%*，0.1%未満）等の末梢神経障害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。

11.1.7 腎障害

腎不全（1.3%，1.7%）等の腎障害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。

11.1.8 間質性肺疾患

急性呼吸窮迫症候群（0.3%*，頻度不明），肺臓炎（0.3%*，5.3%），間質性肺疾患（頻度不明，0.8%）等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。

11.1.9 筋炎（頻度不明，0.5%）

［8.5 参照］

11.1.10 心筋炎（頻度不明，0.3%）

［8.6 参照］

11.1.11 Infusion reaction（0.7%，3.2%）

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

11.1.12 ぶどう膜炎（1.3%，0.4%）

［8.7 参照］

11.1.13 脳炎，髄膜炎，脊髄炎

脳炎（頻度不明，0.3%），髄膜炎（0.7%，0.2%），脊髄炎（頻度不明，0.1%未満）があらわれることがある。また，視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明，頻度不明）も報告されている。

注）「重大な副作用」の発現頻度は，本剤単独投与時，併用投与時の順に記載した。

*：海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）の本剤+gp100 併用群での発現頻度

11.2　その他の副作用

11.2.1 単独投与[注 1)]

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症（21.9%），発疹	そう痒性皮疹，全身性皮疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑，全身性そう痒症，尋常性白斑，脱毛症，寝汗	皮膚炎，湿疹，蕁麻疹，皮膚剥脱，皮膚乾燥，白血球破砕性血管炎，毛髪変色
消化器	悪心，嘔吐，腹痛	腹部不快感，下腹部痛，便秘，放屁	胃腸出血，胃食道逆流性疾患，食道炎，腹膜炎，胃腸炎，憩室炎，膵炎，腸炎，胃潰瘍，大腸潰瘍，イレウス，リパーゼ上昇，血中アミラーゼ上昇，口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下，血中甲状腺刺激ホルモン上昇，血中コルチゾール減少，血中コルチコトロピン減少，血中テストステロン減少，血中プロラクチン異常
肝臓		ALP 上昇，血中ビリルビン上昇	肝炎，肝腫大，黄疸，γ-GTP 上昇
腎臓			糸球体腎炎，腎尿細管性アシドーシス，血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽，呼吸困難	呼吸不全，肺浸潤，肺水腫，アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛，筋肉痛，背部痛，頚部痛	関節炎，筋骨格痛，筋痙縮，リウマチ性多発筋痛
全身・投与部位	疲労（21.2%），発熱	悪寒，無力症，倦怠感，浮腫，体重減少，インフルエンザ様疾患，局所腫脹，注射部位疼痛，注射部位反応	粘膜の炎症，疼痛，多臓器不全，全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低リン酸血症，アルカローシス
眼		霧視	眼痛，硝子体出血，視力低下，結膜炎，眼の異物感，フォークト・小柳・原田病
神経系		頭痛，味覚異常	末梢性ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー，浮動性めまい，嗜眠，失神，構語障害，脳浮腫，脳神経障害，運動失調，振戦，ミオクローヌス，重症筋無力症様症状
精神			錯乱状態，精神状態変化，うつ病，リビドー減退
心・血管系		潮紅，低血圧，ほてり	血管炎，血管障害，末梢性虚血，起立性低血圧，不整脈，心房細動
血液		貧血	溶血性貧血，リンパ球減少症，好中球減少症，血小板減少症，好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染，気道感染
生殖器			無月経

注 1)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

11.2.2 併用投与[注 2)]

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症（22.1%），発疹，斑状丘疹状皮疹	脱毛症，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，湿疹，紅斑，毛髪変色，多汗症，寝汗，紅斑性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚色素減少，蕁麻疹，乾癬，尋常性白斑，皮膚乾燥	

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器	下痢（22.2%），悪心，嘔吐	腹痛，便秘，口内乾燥，腹部不快感，消化不良，胃食道逆流性疾患，口内炎，膵炎，胃炎，腹部膨満，嚥下障害，十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中甲状腺刺激ホルモン増加，自己免疫性甲状腺障害，副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎，高ビリルビン血症，高トランスアミナーゼ血症，ALP 上昇，γ－GTP 上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇，尿細管間質性腎炎，腎炎	
呼吸器		咳嗽，口腔咽頭痛，胸水，発声障害，呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮，筋力低下，四肢痛，筋骨格痛，脊椎関節障害，関節炎，背部痛，横紋筋融解症，関節硬直，壊死性筋炎，リウマチ性多発筋痛，ミオパチー，筋肉痛	シェーグレン症候群
全身・投与部位	疲労 ~~(20.2%)~~，無力症，発熱	インフルエンザ様疾患，倦怠感，粘膜の炎症，疼痛，口渇，浮腫，胸痛，悪寒，体重減少，顔面浮腫	
代謝	食欲減退，高アミラーゼ血症，高リパーゼ血症	脱水，糖尿病，高血糖，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，高カリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，糖尿病性ケトアシドーシス	
眼		眼乾燥，霧視，視力障害，上強膜炎	
神経系		頭痛，味覚不全，感覚鈍麻，嗜眠，末梢性ニューロパチー，錯感覚，失神，多発ニューロパチー，神経炎，腓骨神経麻痺，浮動性めまい，回転性めまい，重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安，うつ病，不眠症，錯乱状態	
心・血管系		頻脈，ほてり，高血圧，低血圧，不整脈，動悸，心房細動，徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症，好中球減少症，血小板減少症，白血球減少症，リンパ球減少症	
感染症		結膜炎，肺炎，気道感染，気管支炎	
その他		過敏症，LDH 上昇，CRP 上昇，サルコイドーシス	

注 2)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与前に，溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが，微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお，着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 本剤は，そのまま，もしくは生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を用いて 1～4mg/mL の濃度に希釈し，投与すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は，0.2～1.2 ミクロン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。

14.2.2 本剤は，独立したラインにより投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外及び国内の臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 本剤とダカルバジンを併用投与した国内第 2 相試験において，重度の肝機能障害が高頻度に発現し，忍容性が認められなかった。また，本剤とベムラフェニブを併用投与した海外第 1 相試験において，重度の肝機能障害が高頻度に発現し，忍容性が認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

根治切除不能な悪性黒色腫患者 12 例に本剤 3mg/kg を投与したときの血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す[2]（外国人における成績）。

表 1: 単回投与時の薬物動態パラメータ

Cmax (μg/mL)*	84.5 (38%)
AUC(0-21d) (μg·h/mL)*	12383 (32%)
Tmax(h)**	1.75 (1.5, 4.0)
T-HALF (day)***	17.3 (11.0)
CL (mL/h)***	13.8 (8.1)
Vss (L)***	5.88 (1.61)

*：幾何平均値（変動係数），**：中央値（最小値，最大値），
***：平均値（標準偏差）

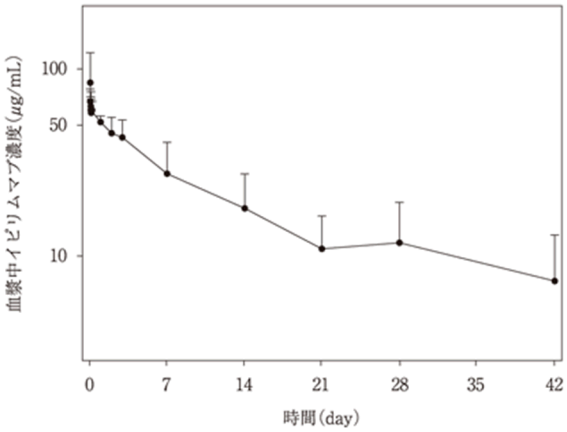


図 1: 単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

16.1.2 反復投与

日本人根治切除不能な悪性黒色腫患者 20 例に本剤 3mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注したときの血清中濃度を以下に示す[3]。

表 2: 反復投与時の血清中イピリムマブのピーク濃度及びトラフ濃度

サイクル（測定日）	ピーク濃度 (μg/mL)*	トラフ濃度 (μg/mL)*
1（1 日目）	59.0（36%）［20］	－
3（43 日目）	79.0（27%）［16］	16.4（25%）［14］
4（64 日目）	－	17.5（31%）［14］

*：幾何平均値（変動係数）［例数］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第 2 相試験（CA184396 試験）（単独投与）

根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 20 例（前治療歴を有する患者 16 例，前治療歴のない患者 4 例）を対象として，本剤 3mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注した[3]。有効性評価項目であった奏効率（修正 WHO 規準に基づく主治医判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR））は 10.0%（95%信頼区間：1.2，31.7%）であった。

本剤が単独投与された 60.0%（12/20 例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹 35.0%（7/20 例），発熱，AST 上昇，ALT 上昇各 15.0%（3/20 例），そう痒症，食欲減退，下痢各 10.0%（2/20 例）であった。［5.2，7.3 参照］

17.1.2 海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）（単独投与）

前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者[*1]676 例を対象として，本剤 3mg/kg と gp100[*2]，本剤 3mg/kg 又は gp100 を 3 週間間隔で 4 回投与した（本剤は点滴静注，gp100 は皮下注射）。主要評価項目とされた全生存期間の結果は以下のとおりであった[4]。

[*1]：HLA-A2*0201 陽性患者のみが対象

[*2]：悪性黒色腫由来の抗原ペプチド，未承認

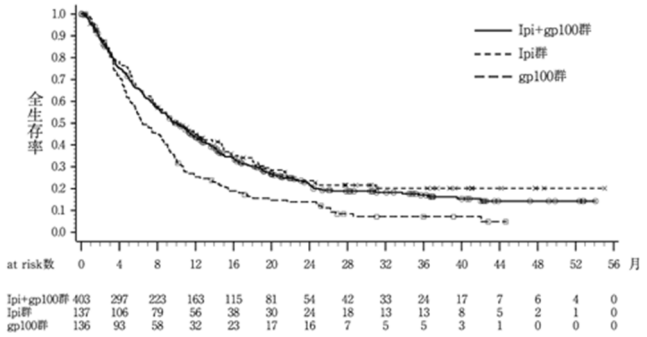


図 1: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（MDX010-20 試験）

表 1: 既治療患者に対する効果（MDX010-20 試験）

	本剤+gp100 併用群 (n=403)	本剤群 (n=137)	gp100 群 (n=136)
死亡イベント数	306	100	119
生存期間中央値［月］（95%信頼区間）	10.0 (8.5，11.5)	10.1 (8.0，13.8)	6.4 (5.5,8.7)
gp100 群に対するハザード比（95%信頼区間）	0.68 (0.55,0.85)	0.66 (0.51,0.87)	－
gp100 群に対する p 値（両側有意水準）	0.0004 (0.05)	0.0026	－
本剤群に対するハザード比（95%信頼区間）	1.04 (0.83,1.30)	－	－
本剤群に対する p 値	0.7575	－	－

本剤が単独投与された 80.2%（105/131 例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 27.5%（36/131 例），そう痒症，疲労各 24.4%（32/131 例），悪心 23.7%（31/131 例），発疹 19.1%（25/131 例），嘔吐 12.2%（16/131 例），食欲減退 11.5%（15/131 例）であった。［5.2，7.3 参照］

17.1.3 国内第 2 相試験（ONO-4538-17 試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 30 例を対象として，本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）を併用投与[*3]した[5]。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 33.3%（95%信頼区間：17.3，52.8%）であった。なお，事前に設定した閾値は 23.8%であった。

表 2： 有効性成績（ONO-4538-17 試験）

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

[*3]：本剤 1 回 3mg/kg 及びニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 1mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 100%（30/30 例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹 60.0%（18/30 例），下痢 53.3%（16/30 例），発熱，高リパーゼ血症各 40.0%（12/30 例），AST 上昇，ALT 上昇各 36.7%（11/30 例），そう痒症 33.3%（10/30 例），食欲減退 26.7%（8/30 例），甲状腺機能低下症，倦怠感，肝機能異常各 23.3%（7/30 例），嘔吐 20.0%（6/30 例），低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症，γ-GTP 上昇，便秘，疲労，関節痛，頭痛各 16.7%（5/30 例），ALP 上昇，斑状丘疹状皮疹，悪心各 13.3%（4/30 例），口内炎 10.0%（3/30 例）であった。［5.2，7.3 参照］

17.1.4 海外第 3 相試験（CA209067 試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 945 例（本剤及びニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）[*4]群 314 例，ニボルマブ（遺伝子組換え）単独（N 単独）群 316 例，本剤単独群 315 例）を対象に，本剤単独群を対照として N+I 併用群と N 単独群の有効性及び安全性を検討した[6]。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I 併用群で NE[*5]［NE，NE］ヵ月，本剤単独群で 19.98［17.08，24.61］ヵ月であり，N+I 併用群は本剤単独群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.55［98%信頼区間：0.42，0.72］，p<0.0001［層別 log-rank 検定］，2016 年 8 月 1 日データカットオフ）。

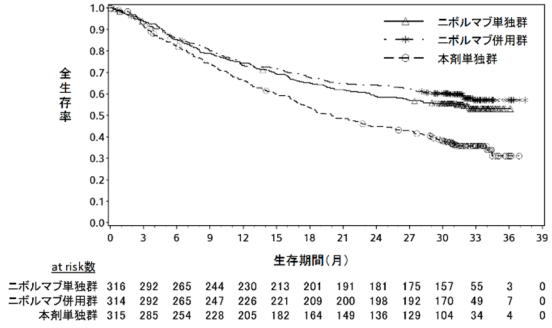


図 2： 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209067 試験）

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

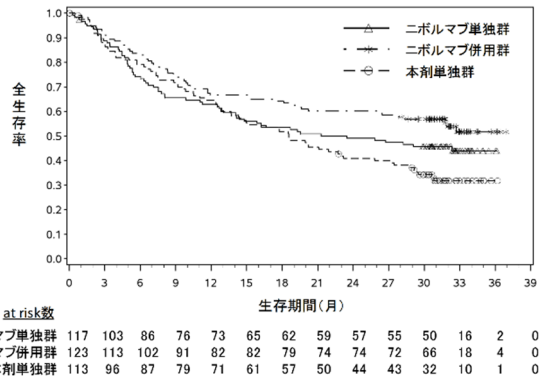


図 3： PD-L1 発現率 1%未満の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209067 試験）

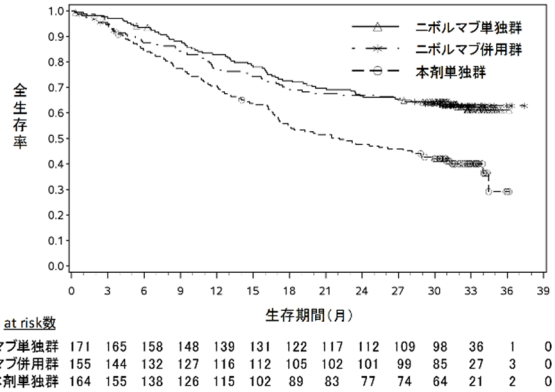


図 4： PD-L1 発現率 1%以上の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209067 試験）

表 3： PD-L1 発現率別の全生存期間（CA209067 試験）

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

*4：本剤 1 回 3mg/kg 及びニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 1mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*5：NE は推定不能

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 95.8%（300/313 例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 45.4%（142/313 例），疲労 37.7%（118/313 例），そう痒症 35.8%（112/313 例），発疹 29.1%（91/313 例），悪心 28.1%（88/313 例），発熱，食欲減退各 19.2%（60/313 例），ALT 上昇 18.8%（59/313 例），AST 上昇，甲状腺機能低下症各 16.3%（51/313 例），嘔吐 16.0%（50/313 例），高リパーゼ血症 14.4%（45/313 例），関節痛 13.4%（42/313 例），大腸炎 13.1%（41/313 例），斑状丘疹状皮疹 12.1%（38/313 例），呼吸困難 11.5%（36/313 例），頭痛，甲状腺機能亢進症各 10.9%（34/313 例）であった。［5.2，7.3 参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.5 国際共同第 3 相試験（CA209214 試験）（併用投与）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1096 例（日本人患者 72 例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*6 群 550 例，スニチニブ群 546 例）を対象に，スニチニブを対照として，N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である IMDC*7 リスク分類 Intermediate 及び Poor リスク患者（N+I 併用群 425 例，スニチニブ群 422 例）の全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I 併用群で NE*8［28.16，NE］ヵ月，スニチニブ群で 25.95［22.08，NE*8］ヵ月であり，N+I 併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63［99.8%信頼区間：0.44，0.89］，p<0.0001［層別 log-rank 検定］，2017 年 8 月 7 日データカットオフ）[7]。

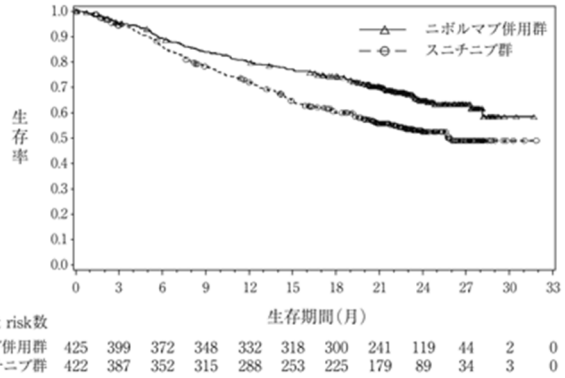


図 5： Intermediate 及び Poor リスク患者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209214 試験）

*6：本剤 1 回 1mg/kg とニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 3mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*7：International Metastatic RCC Database Consortium

*8：NE は推定不能

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 93.1%（509/547 例）に副作用が認められた。主な副作用は，疲労 36.9%（202/547 例），そう痒症 28.2%（154/547 例），下痢 26.5%（145/547 例），発疹 21.6%（118/547 例），悪心 19.9%（109/547 例），リパーゼ増加 16.5%（90/547 例），甲状腺機能低下症 15.5%（85/547 例），発熱 14.4%（79/547 例），関節痛 13.9%（76/547 例），食欲減退 13.7%（75/547 例），無力症 13.2%（72/547 例），アミラーゼ増加 13.0%（71/547 例），ALT 増加 11.0%（60/547 例），嘔吐及び甲状腺機能亢進症 10.8%（59/547 例）及び AST 増加 10.6%（58/547 例）であった。［5.5 参照］

〈~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

17.1.6 海外第 2 相試験（CA209142 試験）（併用投与）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者 119 例を対象に，本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）を併用投与*9 した[8]。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験責任医師判定による CR 又は PR）の結果は，54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%，2017 年 7 月 6 日データカットオフ）であった。

表 4：有効性成績（CA209142 試験）

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

*9：本剤 1 回 1mg/kg とニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 3mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 73.1%（87/119 例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 21.8%（26/119 例），疲労 17.6%（21/119 例），そう痒症 16.8%（20/119 例），発熱 15.1%（18/119 例），AST 増加 14.3%（17/119 例），甲状腺機能低下症 13.4%（16/119 例），悪心 12.6%（15/119 例），ALT 増加 11.8%（14/119 例），甲状腺機能亢進症 10.9%（13/119 例）及び発疹 10.9%（13/119 例）であった。~~［5.9 参照］~~

17.1.7 国際共同第 3 相試験（CA2098HW 試験）（併用投与）

化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者 303 例（日本人患者 20 例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*10 群 202 例，対照群 101 例）を対象に，治験担当医師が選択した化学療法（ICC）*11 を対照として，N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した[9), *12]。主要評価項目である中央検査機関で MSI-High 又は dMMR を有すると判定された患者（N+I 併用群 171 例，ICC 群 84 例）における無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は，N＋I 併用群で NE*13［38.44，NE］ヵ月，ICC 群で 5.85［4.37，7.79］ヵ月であった（ハザード比 0.21［97.91%信頼区間：0.13，0.35］，p<0.0001［層別 log-rank 検定］，有意水準（両側）0.0209，2023 年 10 月 12 日データカットオフ）。

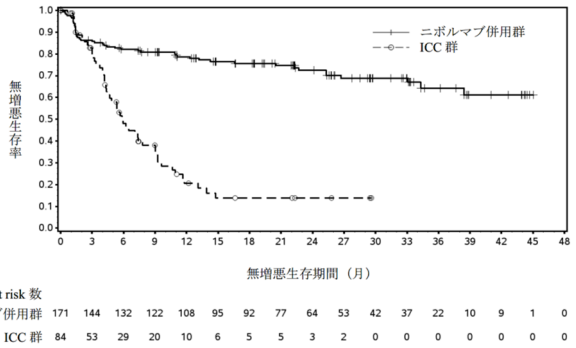


図 6：　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA2098HW 試験）

*10：本剤 1 回 1mg/kg とニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 240mg を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*11：フルオロウラシル・ホリナートカルシウム・オキサリプラチン療法（mFOLFOX6），mFOLFOX6 とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法，フルオロウラシル・ホリナートカルシウム・イリノテカン療法（FOLFIRI），又は FOLFIRI とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法

*12：化学療法未治療の患者集団において ICC 群に対する N＋I 併用群の優越性を検証することは，本試験の開始時点では主目的ではなく，試験途中で主目的の一つとして追加された。

*13：NE は推定不能

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 80.0%（160/200 例）に副作用が認められた。主な副作用はそう痒症 22.5%（45/200 例），下痢 21.0%（42/200 例），甲状腺機能低下症 16.0%（32/200 例），無力症 14.0%（28/200 例），疲労 13.0%（26/200 例），発疹 10.5%（21/200 例），副腎機能不全 10.0%（20/200 例），ALT 増加 10.0%（20/200 例）であった。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 国際共同第 3 相試験（CA209227 試験）（併用投与）

化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,166 例（日本人患者 143 例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*14 群 583 例，プラチナ製剤を含む化学療法群 583 例）を対象に，化学療法を対照として，N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した[10)]。主要評価項目である PD-L1 発現率が 1%以上の患者（N+I 併用群 396 例，化学療法群 397 例）における全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I 併用群で 17.08［14.95，20.07］ヵ月，化学療法群で 14.88［12.71，16.72］ヵ月であり，N+I 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.79［97.72%信頼区間：0.65，0.96］，p=0.0066［層別 log-rank 検定］，2019 年 7 月 2 日データカットオフ）。

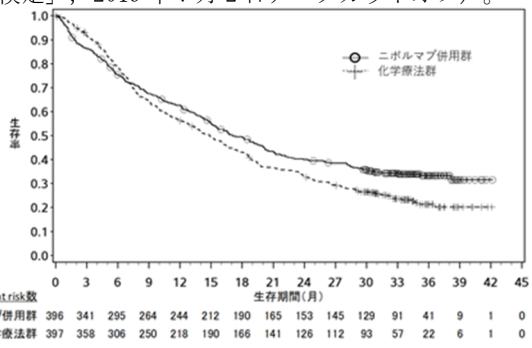


図 7：　PD-L1 発現率が 1%以上の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209227 試験）

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 77.2%（302/391 例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹 18.7%（73/391 例），下痢 17.9%（70/391 例），そう痒症 15.9%（62/391 例），疲労 14.3%（56/391 例），甲状腺機能低下症 13.6%（53/391 例），食欲減退 13.6%（53/391 例），悪心 10.7%（42/391 例）であった。

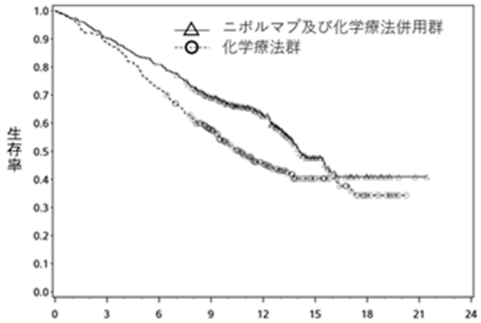
検定対象とされなかった PD-L1 発現率が 1%未満の患者（N+I 併用群 187 例，化学療法群 186 例）における全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I 併用群で 17.15［12.85，22.05］ヵ月，化学療法群で 12.19［9.17，14.32］ヵ月であり，ハザード比 0.62［95%信頼区間：0.48，0.78］であった（2019 年 7 月 2 日データカットオフ）。

*14：本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 3mg/kg を同日に 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 75.7%（140/185 例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 15.1%（28/185 例），疲労 14.6%（27/185 例），発疹 13.5%（25/185 例），食欲減退 12.4%（23/185 例），無力症 11.4%（21/185 例），ALT 増加 11.4%（21/185 例），リパーゼ増加 11.4%（21/185 例），そう痒症 10.8%（20/185 例），AST 増加 10.8%（20/185 例），甲状腺機能低下症 10.3%（19/185 例）であった。［5.9，7.4 参照］

17.1.9 国際共同第3相試験（CA2099LA試験）（併用投与）

化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例（日本人患者 50 例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用（N+I+C 併用）*[15]群361例，プラチナ製剤を含む化学療法群358例）を対象に，化学療法を対照として，N+I+C 併用群の有効性及び安全性を検討した[11]。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I+C 併用群で 14.13［13.24， 16.16］ヵ月，化学療法群で 10.74［9.46, 12.45］ヵ月であり，N+I+C 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.69［96.71%信頼区間：0.55， 0.87］，p=0.0006［層別 log-rank 検定］，2019 年 10 月 3 日データカットオフ）。



at risk数									
ニボルマブ及び化学療法併用群	361	325	292	230	129	46	16	1	0
化学療法群	358	318	259	183	94	39	12	0	0

図 8： 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA2099LA 試験）

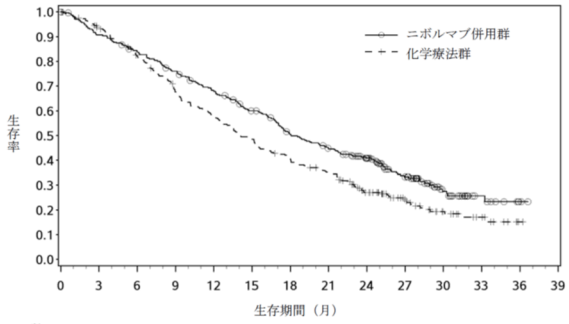
*[15]：扁平上皮癌に対しては，本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg を 3 週間間隔，パクリタキセル 1 回 200mg/m^2，カルボプラチン 1 回 AUC6（mg/mL・min）を 3 週間間隔で 2 サイクル点滴静注した後，本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔及びニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注した。非扁平上皮癌に対しては，本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg を 3 週間間隔，ペメトレキセド 1 回 500mg/m^2，シスプラチン 1 回 75mg/m^2 又はカルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6（mg/mL・min）を 3 週間間隔で 2 サイクル点滴静注した後，本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔及びニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。また，化学療法はニボルマブ（遺伝子組換え）又は本剤（本剤の投与を予定している場合）の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）とプラチナ製剤を含む化学療法と併用投与された 89.9%（322/358 例）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心26.3%（94/358例），貧血 22.3%（80/358 例），下痢 20.4%（73/358 例），無力症 20.4%（73/358 例），そう痒症 18.4%（66/358 例），発疹 17.9%（64/358 例），疲労 16.5%（59/358 例），食欲減退 15.6%（56/358 例），甲状腺機能低下症 14.5%（52/358 例），嘔吐 13.1%（47/358 例）であった。［5.9，7.4 参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

17.1.10 国際共同第3相試験（CA209743試験）（併用投与）

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫605例（日本人患者 60 例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*[16]群303例，化学療法群302例）を対象に，ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）併用療法を対照として，N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した[12]。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は，N+I 併用群で 18.07［16.82， 21.45］ヵ月，化学療法群で 14.09［12.45， 16.23］ヵ月であり，N+I 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.74［96.6%信頼区間：0.60, 0.91］，p=0.002［層別 log-rank 検定］，2020 年 3 月 25 日データカットオフ）。



at risk 数													
ニボルマブ併用群	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
化学療法群	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

図 9： 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209743 試験）

*[16]：本剤 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1 回 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 80.0%（240/300 例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢 20.7%（62/300 例），そう痒症 16.3%（49/300 例），発疹 14.3%（43/300 例），疲労 13.7%（41/300 例），甲状腺機能低下症 10.7%（32/300 例）及び悪心 10.0%（30/300 例）であった。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

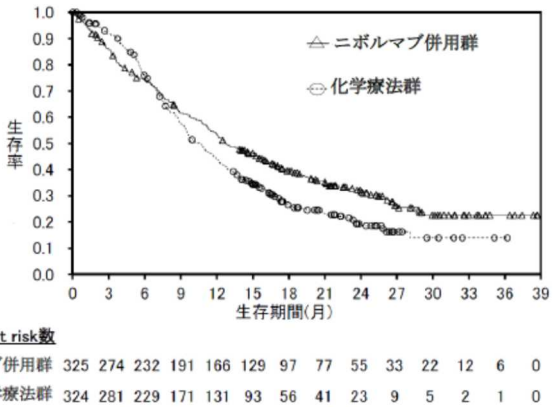
17.1.11 国際共同第3相試験（CA209648試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者 *[17]970 例（日本人患者 394 例を含む。本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*[18]群 325 例，ニボルマブ（遺伝子組換え）と化学療法（フルオロウラシルとシスプラチンとの併用）併用（N+C 併用）群 321 例，化学療法群 324 例）を対象に，化学療法を対照として，N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した[13]。主要評価項目である TPS≧1%集団における全生存期間について，N＋I 併用群は化学療法群に対し，統計学的に有意な延長を示した。さらに，事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果，副次評価項目とされた ITT 集団における全生存期間について，N＋I 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。もう一つの主要評価項目である TPS≧1%集団における無増悪生存期間について，N＋I 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（2021 年 1 月 18 日データカットオフ）。

表 5：TPS≧1%集団及び ITT 集団における有効性成績（CA209648 試験）

	患者集団	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
OS	TPS≧1%	N+I 併用群	158	13.70［11.24, 17.02］	0.64［98.6%信頼区間 0.46, 0.90］
		化学療法群	157	9.07［7.69, 9.95］	
	ITT	N+I 併用群	325	12.75［11.27, 15.47］	0.78［98.2%信頼区間 0.62, 0.98］
		化学療法群	324	10.71［9.40, 11.93］	
PFS	TPS≧1%	N+I 併用群	158	4.04［2.40, 4.93］	1.02

	患者集団	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] （ヵ月）	ハザード比
		化学療法群	157	4.44[2.89,5.82]	[98.5%信頼区間 0.73,1.43]



at risk数

ニボルマブ併用群	325	274	232	191	166	129	97	77	55	33	22	12	6	0
化学療法群	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0

図10： ITT集団における全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209648試験）

また，全生存期間及び無増悪生存期間について，TPS＜1%集団に対して探索的に解析を行った結果を以下に示す。

表6：TPS＜1%集団における有効性成績（CA209648試験）

	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] （ヵ月）	ハザード比 [95%信頼区間]
OS	N+I 併用群	164	11.96[10.09,16.03]	0.96 [0.74,1.25]
	化学療法群	166	12.16[10.71,14.00]	
PFS	N+I 併用群	164	2.83[1.68,4.17]	1.45 [1.13,1.88]
	化学療法群	166	5.75[5.39,6.97]	

*17：病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌（主に扁平上皮癌が分化）と診断され，大動脈，気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。

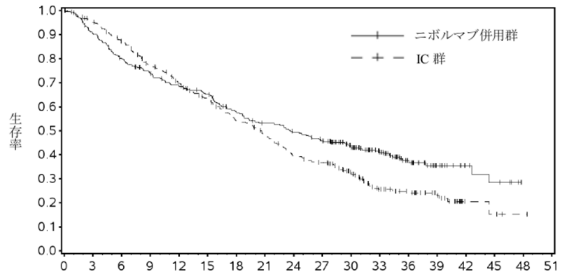
*18：本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された79.5%（256/322 例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹17.1%（55/322例），そう痒症13.4%（43/322例）及び甲状腺機能低下症13.4%（43/322例）であった。［5.12，7.5参照］

〈切除不能な肝細胞癌〉

17.1.12 国際共同第3相試験（CA2099DW試験）（併用投与）

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者*19668例（日本人患者56例を含む。本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N＋I併用）*20群335例，治験担当医師が選択した治療（IC：ソラフェニブ又はレンバチニブ）群333例）を対象に，ICを対照として，N＋I併用群の有効性及び安全性を検討した[14]。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は，N＋I併用群で23.66[18.83,29.44]ヵ月，IC群で20.63［17.48，22.54］ヵ月であり，N＋I併用群はIC群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.79[97.43％信頼区間：0.64，0.99]，p=0.0180[層別log-rank検定]，有意水準（両側）0.0257，2024年1月31日データカットオフ）。Kaplan-Meier曲線の交差について，無作為化から1ヵ月後以降において，N＋I併用群とIC群との間で全生存期間のハザードが初めて等しくなった時点（無作為化から5.84ヵ月時点）以前の死亡はN＋I併用群及びIC群でそれぞれ66例（19.7%）及び39例（11.7%）に認められた*21。



at risk数

ニボルマブ併用群	335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
IC群	333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

図11： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA2099DW試験）

*19：局所療法の適応とならない，かつ肝機能障害の程度がChild-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

*20：本剤1回3mg/kg及びニボルマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回480mgを4週間間隔で点滴静注した。併用投与においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*21：N＋I併用群及びIC群における死因分類の内訳は，「疾患進行」が10.7%（36例）及び9.3%（31例），「治験薬の毒性」が3.3%（11例）及び0.3%（1例），「その他」が5.4%（18例）及び1.8%（6例），「不明」が0.3%（1例）及び0.3%（1例）であった。N＋I併用群における「治験薬の毒性」の内訳は，肝不全3例，免疫性肝炎及び自己免疫性肝炎各2例，肝硬変，大腸炎/血液量減少性ショック，肝不全/自己免疫性溶血性貧血及び自律神経失調各1例，「その他」の内訳は，COVID-19 3例，肺炎球菌性肺炎，敗血症性脳症，肺炎，喀血，呼吸困難，全身健康状態悪化，敗血症性ショック，肺塞栓症，誤嚥性肺炎，肝不全，敗血症，心血管不全，COVID-19肺炎，大腿骨骨折及び低ナトリウム血症各1例であった。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された83.7%（278/332 例）に副作用が認められた。主な副作用は，そう痒症28.0%（93/332例），AST増加19.6%（65/332例），発疹19.3%（64/332例），ALT増加19.0%（63/332例），下痢14.2%（47/332例），甲状腺機能低下症12.0%（40/332例），リパーゼ増加11.1%（37/332例），甲状腺機能亢進症10.2%（34/332 例）及び無力症 10.2%（34/332 例）であった。［5.14参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イピリムマブは細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）に対する抗体であり，CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1（CD80）及びB7.2（CD86）分子との結合を阻害することにより，活性化T細胞における抑制的調節を遮断し，腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖，活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制する。また，本薬は，制御性T細胞（Treg）の機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ，抗腫瘍効果を示すと考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：イピリムマブ（遺伝子組換え）
Ipilimumab (Genetical Recombination)

本　質：イピリムマブは，ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。イピリムマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは，448個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

20.　取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21.　承認条件

〈根治切除不能な悪性黒色腫，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌，切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫，根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉

4mL［1バイアル］

〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉

10mL［1バイアル］

23.　主要文献

1）社内資料：拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（2015年7月3日承認，CTD 2.4.4.5）
2）社内資料：海外第1相臨床試験（MDX010-15）（2015年7月3日承認，CTD 2.7.6.2）
3）社内資料：国内第2相臨床試験（CA184396）（2015年7月3日承認，CTD 2.7.6.11）
4）Hodi FS, et al.：N.Engl.J.Med., 2010；363(8)：711-723
5）社内資料：国内第2相臨床試験（ONO-4538-17）
6）社内資料：海外第3相臨床試験（CA209067）
7）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med., 2018；378：1277-1290（CA209214）
8）Overman M.J. et al.：J.Clin.Oncol., 2018；36：773-779（CA209142）
9）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA2098HW）
10）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209227）
11）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA2099LA）
12）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209743）（2021年5月27日承認，CTD 2.7.6.5）
13）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209648）
14）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA2099DW）

24.　文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

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

26.　製造販売業者等

26.1　製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

26.2　プロモーション提携

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

®：登録商標