1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

同種同効品一覧表

販売名	ビラフトビカプセル 50mg ビラフトビカプセル 75mg	アイソボリン点滴静注用 25mg アイソボリン点滴静注用 100mg	アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL アバスチン®点滴静注用 400mg/16mL	アービタックス®注射液 100mg アービタックス®注射液 500mg	エルプラット®点滴静注液 50mg エルプラット®点滴静注液 100mg エルプラット®点滴静注液 200mg
一般名	エンコラフェニブ	レボホリナートカルシウム水和物	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）	オキサリプラチン
会社名	小野薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	中外製薬株式会社		株式会社ヤクルト本社
効能又は効果	○*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ○*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌 ○*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌	○レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 ○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○悪性神経膠腫 ○卵巣癌 ○進行又は再発の子宮頸癌 ○切除不能な肝細胞癌	○RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○頭頸部癌	○ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○ 結腸癌における術後補助療法 ○ 治癒切除不能な膵癌 ○ 胃癌 ○ 小腸癌
添付文書改訂日（版数）	－	2023 年 3 月改訂（第 1 版）	2024 年 3 月改訂（第 5 版）	2023 年 12 月改訂（第 4 版）	2024 年 4 月改訂（第 4 版）
備考	申請薬剤	－	－	－	－

販売名	カンプト点滴静注 40mg カンプト点滴静注 100mg	ティーエスワン配合 OD 錠 T20 ティーエスワン配合 OD 錠 T25	ゼローダ錠 300	5-FU 注 250mg 5-FU 注 1000mg
一般名	イリノテカン塩酸塩水和物	テガフール ギメラシル オテラシルカリウム	カペシタビン	フルオロウラシル
会社名	株式会社ヤクルト本社	大鵬薬品工業株式会社	チェプラファーム株式会社	協和キリン株式会社
効能又は効果	○ 小細胞肺癌 ○ 非小細胞肺癌 ○ 子宮頸癌 ○ 卵巣癌 ○ 胃癌（手術不能又は再発） ○ 結腸・直腸癌（手術不能又は再発） ○ 乳癌（手術不能又は再発） ○ 有棘細胞癌 ○ 悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫） ○ 小児悪性固形腫瘍 ○ 治癒切除不能な膵癌	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸癌、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	○ 手術不能又は再発乳癌 ○ 結腸・直腸癌 ○ 胃癌	○ 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。 食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍 ○ 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 頭頸部癌、食道癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○ レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 ○ 結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌
添付文書改訂日（版数）	2022 年 12 月改訂（第 1 版）	2023 年 9 月改訂（第 3 版）	2024 年 2 月改訂（第 3 版）	2024 年 6 月改訂（第 4 版）
備考	－	－	－	－

Pfizer

*2023年3月改訂（第1版、効能変更、用法変更）

006

日本標準商品分類番号
873929

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注）

活性型葉酸製剤
レボホリナートカルシウム水和物注射剤

アイソボリン®点滴静注用25mg
アイソボリン®点滴静注用100mg

ISOVORIN® INJECTION 25mg
ISOVORIN® INJECTION 100mg

	25mg	100mg
承認番号	22000AMX00879	22000AMX00802
販売開始	1999年10月	2006年10月

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから施行すること。

1.2 本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（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観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。[7.1、8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3参照]

1.3 本療法以外の他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法を受けていた患者に対する安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。[7.1、8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3参照]

1.4 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。[2.7参照]

1.5 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、本療法との併用を行わないこと。[2.8、10.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。］

2.2 下痢のある患者［下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。］

2.3 重篤な感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。］

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

2.5 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者［症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。］

2.6 全身状態が悪化している患者［重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］

2.7 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［1.4参照］

2.8 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［1.5、10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アイソボリン点滴静注用25mg	アイソボリン点滴静注用100mg
有効成分	1バイアル中 日局　レボホリナートカルシウム水和物　31.8mg （レボホリナートとして　25.0mg）	1バイアル中 日局　レボホリナートカルシウム水和物　127.1mg （レボホリナートとして　100.0mg）
添加剤	D-マンニトール　25.0mg pH調節剤	D-マンニトール　100.0mg pH調節剤

3.2 製剤の性状

外観	本剤は帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である
pH	6.8～8.2（レボホリナート10mg/mL注射用水）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.2（5mg/mL注射用水） 約1（5mg/mL生理食塩液） 約1（0.5mg/mL生理食塩液）

*4. 効能又は効果

○レボホリナート・フルオロウラシル療法
胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

5. 効能又は効果に関連する注意

国内では、本療法による手術後の補助療法については有効性及び安全性は確立していない。

*6. 用法及び用量

〈レボホリナート・フルオロウラシル療法〉
通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m^2（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m^2（体表面積）を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

〈結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法〉
・通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m^2（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m^2（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600mg/m^2（体表面積）を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。
・通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m^2（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m^2（体表面積）を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

・通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400～3000mg/m²（体表面積）を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

〈小腸癌、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法〉

通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400mg/m²（体表面積）を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本療法の施行に際しては、白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数等の検査により重篤な骨髄抑制が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。[1.2、1.3、8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3参照]

7.2 下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制、播種性血管内凝固症候群（DIC）等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、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、患者の状態を十分観察すること。[1.2、1.3、7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.3参照]

〈小腸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

*8.2 小腸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書」[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 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者を除く）

骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。[1.2、1.3、7.1、8.1、11.1.3参照]

9.1.2 感染症を合併している患者（重篤な感染症を合併している患者を除く）

骨髄抑制により感染症が増悪することがある。[1.2、1.3、7.1、8.1、11.1.3参照]

9.1.3 心疾患又はその既往歴のある患者（重篤な心疾患又はその既往歴のある患者を除く）

症状を増悪又は再発させることがある。[11.1.6参照]

9.1.4 高度に進行した肝転移のある患者

血小板減少があらわれることがある。

9.1.5 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状を増悪させることがある。

9.1.6 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.1.7 前化学療法を受けていた患者

骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。フルオロウラシルの動物実験（ラット、マウス）で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、特に骨髄抑制、消化器障害（激しい下痢、重篤な口内炎等）、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン）[1.5、2.8参照]	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の化学療法、放射線治療	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。
葉酸代謝拮抗剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム等）	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	ホリナートによって葉酸代謝拮抗作用が減弱するためと考えられる。

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 激しい下痢（5%以上）

激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、下痢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。

11.1.2 重篤な腸炎（0.1～5%未満[a)]）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎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。

11.1.3 骨髄抑制（5%以上[a)]）

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、1.3、7.1、8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.4 ショック（0.1%未満[a)]）**、アナフィラキシー**（頻度不明）

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 白質脳症、精神・神経障害（いずれも0.1～5%未満[a)]）

白質脳症（初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等）、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

11.1.6 うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症（いずれも頻度不明）

うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがある。[9.1.3参照]

11.1.7 肝機能障害（0.1～5%未満[a)]）、**黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全に至ることがある。

11.1.8 急性腎障害（0.1～5%未満[a)]）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。

11.1.9 間質性肺炎（0.1%未満[a)]）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.10 消化管潰瘍（0.1～5%未満[a)]）、**重篤な口内炎**（0.1～5%未満）

11.1.11 手足症候群（0.1～5%未満[a)]）

手足症候群（手掌、足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等）があらわれることがある。

11.1.12 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1～5%未満[a)]）

11.1.13 嗅覚脱失（頻度不明）

嗅覚障害（長期投与症例に多い）があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがある。

11.1.14 高アンモニア血症（頻度不明）

意識障害を伴う高アンモニア血症があらわれることがある。

11.1.15 急性膵炎（頻度不明）

腹痛、血清アミラーゼ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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎、口唇炎・口角炎[a)]、舌炎[a)]、腹部膨満感[a)]	下血[a)]	胸やけ
肝臓	AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇	Al-P上昇、LDH上昇		
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿[a)]		クレアチニンクリアランス低下
精神神経系		しびれ、めまい[a)]、末梢神経障害[a)]		
皮膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化、そう痒感[a)]、爪の異常[a)]	浮腫[a)]、紅潮[a)]、光線過敏症[a)]、糜爛[a)]	水疱
過敏症		発疹		
循環器		胸痛[a)]	心電図異常（ST上昇、T逆転、不整脈等）[a)]	胸内苦悶
眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎[a)]	
その他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症	倦怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、電解質異常（低ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低カルシウム血症）、頭痛[a)]、白血球増多[a)]、CRP上昇[a)]、好酸球増多[a)]		耐糖能異常

a：使用成績調査より頻度を算出

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射液の調製法

レボホリナートを投与する際には、25mg製剤の場合は3～5mL、100mg製剤の場合は10～15mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500mL（レボホリナートとして約0.75mg/mL）とし点滴静脈内注射する。なお、本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

14.2.2 投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、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 葉酸の投与により、ビタミンB_{12}欠乏による巨赤芽球性貧血（悪性貧血等）が隠蔽されるとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にレボホリナート125mg/m^{2}を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度は点滴開始2時間後にみられ、その値は7.5μg/mLである。また、半減期は0.67時間である。

癌患者にレボホリナート125、250mg/m^{2}を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度はそれぞれ点滴開始2時間後にみられ、その値は9.7、25.9μg/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である[3)]。

16.4 代謝

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物として*S*-methyl tetrahydrofolate（*S*-5-CH_3-THF）が検出されている。*S*-5-CH_3-THFのC_{max}及びAUCは、2時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する[3,4)]。

16.5 排泄

健康成人にレボホリナート125mg/m^{2}を2時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいは*S*-5-CH_3-THFとして尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与24時間後で投与量の46.4%、31.8%である[3)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈胃癌及び結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法〉

17.1.1 国内臨床試験

国内で実施されたレボホリナート・フルオロウラシル療法の臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

疾患名	奏効率（有効以上例/適格例）
胃癌	29.8%（50/168）
結腸・直腸癌	30.2%（54/179）

〈治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法〉

17.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験[5,6)]におけるFOLFIRINOX法群（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、ホリナート400mg/m^2[注1)]、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM1000mg/m^{2}の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す）の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG[注2)] Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm^{3}以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の1.5倍以下）等が設定された。

疾患名	投与群	例数（ITT）	生存期間（主要評価項目）	
			中央値（月）	ハザード比 P値[注3]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P＜0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1：ホリナート400mg/m²は本剤200mg/m²に相当する。
注2：Eastern Cooperative Oncology Group
注3：log-rank検定

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法(1サイクルを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、本剤200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m²を46時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG[注1] Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者は除外された。また、1サイクル目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値（施設基準値上限以下）等が設定された。

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

注1：Eastern Cooperative Oncology Group

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レボホリナートは、Biochemical Modulationによりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン一リン酸（FdUMP）が、チミジル酸合成酵素（thymidylate synthase：TS）と結合し、TS活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制しDNA合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5, 10メチレンテトラヒドロ葉酸（5, 10-CH_2-THF）となる。この5, 10-CH_2-THFはFdUMP、TSと強固な三元複合体(ternary complex)を形成し、TSの解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

18.2 抗腫瘍効果増強作用

18.2.1 *in vitro*試験

ヒト結腸・直腸癌細胞（COLO201)、ヒト胃癌細胞（TMK-1、KATOⅢ、MKN28)に対し20μM濃度のレボホリナートを用いた*in vitro*試験で、フルオロウラシルの抗腫瘍効果増強作用が認められている[7)]。

18.2.2 *in vivo*試験

ヒト大腸癌Co-4細胞及びヒト胃癌H-111細胞を移植したヌードマウスに対し、レボホリナート(200mg/kg)とフルオロウラシル(90mg/kg)の併用で腫瘍細胞増殖抑制効果を示す[8,9)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:レボホリナートカルシウム水和物(Calcium Levofolinate Hydrate)

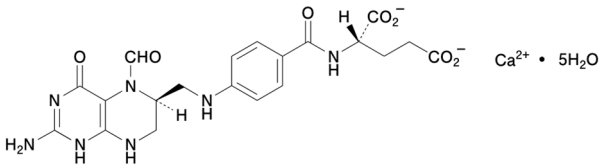
化学名：Monocalcium *N*-[4-({[(6*S*)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl]methyl}amino)benzoyl]-L-glutamate pentahydrate

分子式：$C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \cdot 5H_2O$

分子量：601.58

性状：本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。
本品は水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。
本品は吸湿性である。

化学構造式：



旋光度：〔α〕$^{25}_{D}$：－10～－15°
（脱水及び脱溶媒物に換算したもの0.25g、pH8.1の0.2mol/Lトリス緩衝液、25mL、100mm）

22. 包装

〈アイソボリン点滴静注用25mg〉
10バイアル

〈アイソボリン点滴静注用100mg〉
5バイアル

23. 主要文献

*1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書 レボホリナートカルシウム（小腸癌）
*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 レボホリナートカルシウム（治癒切除不能な進行・再発の胃癌）
3) 川田　和仁ほか：薬理と治療.1994；22（9）：3889-3904
4) 佐々木　常雄ほか：癌と化学療法.1993；20（4）：485-491
5) Conroy, T. et al.：N Engl J Med.2011；364（19）：1817-1825
6) 社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する資料　[L20131121004]
7) Sugimoto Y. et al.：Cancer Chemother Pharmacol.1992；30：417-422
8) Kase S. et al.：Surg Today.1993；23（7）：615-620
9) 加瀬　卓ほか：日本外科学会雑誌.1993；94（6）：659

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

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

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
＊＊有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤／
抗VEGF注1）ヒト化モノクローナル抗体
ベバシズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注2）

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

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

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

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3．組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

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

5．効能又は効果に関連する注意

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

＊5.1 術後補助療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

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

〈手術不能又は再発乳癌〉

＊5.3 術後薬物療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

5.4 延命効果は示されていない。［17.1.13参照］

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

〈悪性神経膠腫〉

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

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

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

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

8. 重要な基本的注意
8.1 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮すること。[1.3.1-1.3.3、9.1.2、11.1.4、16.1.1参照]
8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。[1.7、11.1.7参照]
8.3 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。[11.1.9参照]
8.4 脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.5参照]
8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
8.6 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]
＊**8.7** 卵巣癌に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を1回10mg/kg（体重）、2週間間隔で使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1)] 等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者
消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2参照]
9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者
創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。[1.3.1-1.3.3、8.1、11.1.4参照]
9.1.3 脳転移を有する患者
脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。[1.4、8.4、11.1.5参照]
9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者
出血があらわれるおそれがある。

9.1.5 血栓塞栓症の既往のある患者

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

9.1.6 糖尿病の患者

動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.7 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。

9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者

うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.12参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（1.9%）

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

11.1.2 消化管穿孔（0.9%）

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

11.1.3 瘻孔（0.3%）

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

11.1.4 創傷治癒遅延

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

11.1.5 出血（19.3%）

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

11.1.6 血栓塞栓症

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

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

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

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）

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

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

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

11.1.10 骨髄抑制

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

11.1.11 感染症（10.0%）

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

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

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

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

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

11.1.15 動脈解離（0.1%未満）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

〈必要抜き取り量計算式〉

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

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

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

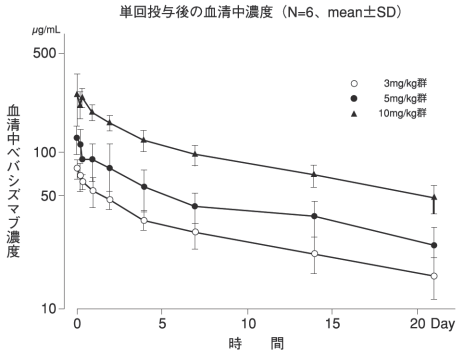
15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

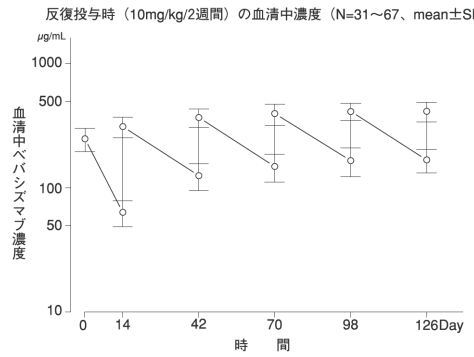
N＝6、mean±SD

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

16.1.2 反復投与

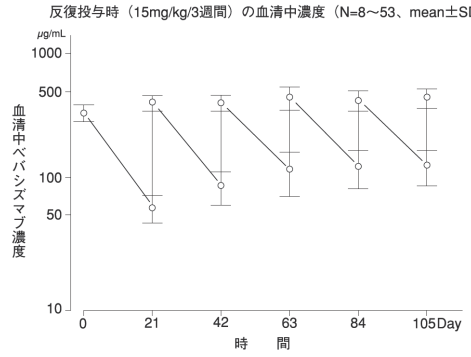
〈手術不能又は再発乳癌〉

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



〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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



16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

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

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

16.3 分布

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

16.5 排泄

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）

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

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

17.1.2 国内安全性確認試験（JO18158試験）

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

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

注2）既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

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

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

17.1.3 国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）

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

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

17.1.4 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（NO16966試験）

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

NO16966試験の有効性（優越性検定）に関する成績

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

注3）カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注4）カットオフ日：2007年1月31日

注5）化学療法：FOLFOX 4療法又はXELOX療法

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

17.1.5 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200試験）

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

E3200試験の有効性に関する成績

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

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

17.1.6 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g試験）

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

AVF2107g試験の有効性に関する成績

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

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

17.1.7 海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g試験）

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

AVF2192g試験の有効性に関する成績

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

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

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

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

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）

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

JO19907試験の有効性に関する成績

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

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

17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験（E4599試験）

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

E4599試験の有効性に関する成績

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

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

17.1.10 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO17704試験）

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

BO17704試験の有効性に関する成績

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

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

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

17.1.11 海外第Ⅱ相無作為化比較試験（AVF0757g試験）

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

AVF0757g試験の有効性に関する成績

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

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

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）

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

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

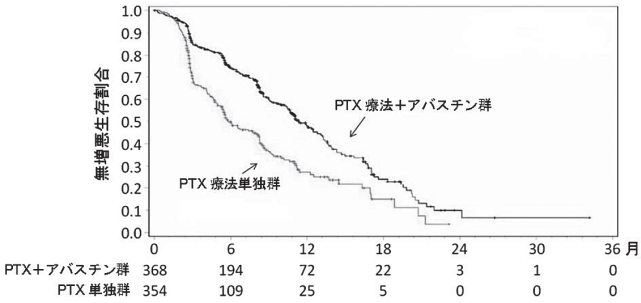
17.1.13 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100試験）

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

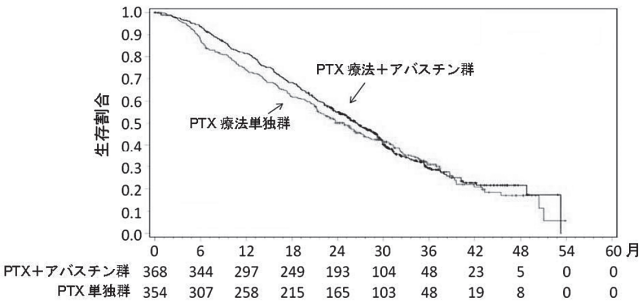
E2100試験の有効性に関する成績

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

E2100試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



E2100試験の生存期間のKaplan-Meier曲線



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

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

〈悪性神経膠腫〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）

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

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

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

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

BO21990試験の有効性に関する成績

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

注8）日本人患者25例を含む。

注9）日本人患者19例を含む。

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

〈卵巣癌〉

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

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

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

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

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

GOG-0218試験の有効性に関する成績

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

注13）カットオフ日：2009年9月29日

注14）カットオフ日：2011年8月26日

注15）有意水準0.0116

日本人部分集団における有効性に関する成績[注16]

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

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

注17）カットオフ日：2010年2月25日

注18）NE：not estimable

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

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

注19）カットオフ日：2010年2月5日

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.17 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（GOG-0240試験）

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

GOG-0240試験の有効性に関する成績

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

注20）FIGO分類ⅣB期及び治療抵抗性を含む。

注21）21日を1サイクルとし、以下の①～③から患者ごとに選択。

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

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

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

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

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

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

注24）有意水準0.0140

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

〈切除不能な肝細胞癌〉

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

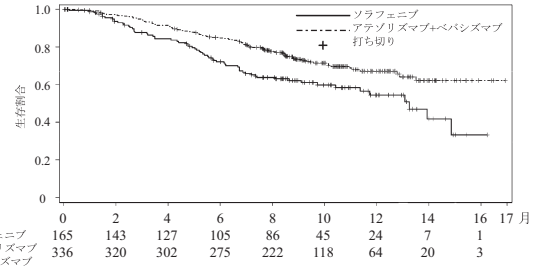
全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者[注25)]501例（日本人61例を含む）を対象に、本剤15mg/kgとアテゾリズマブ（遺伝子組換え）（本剤併用群、336例）の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ（対照群、165例）と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注26)]。中間解析の結果、501例（日本人61例を含む）のITT集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.58［0.42，0.79］、P=0.0006［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0033）、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

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

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

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

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



18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍効果

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

19．有効成分に関する理化学的知見

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

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

分子量：約149,000

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

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈アバスチン点滴静注用100mg/4mL〉

4mL×1バイアル

〈アバスチン点滴静注用400mg/16mL〉

16mL×1バイアル

＊23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ベバシズマブ（遺伝子組換え）（卵巣癌　10mg/kg 2週間間隔投与追加）

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

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

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

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

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

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

16

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

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

＊＊2023年12月改訂（第4版）
＊2022年9月改訂（第3版、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：3年

＊＊

	100mg	500mg
承認番号	22000AMX01771000	30500AMX00233000
販売開始	2008年9月	2023年12月

抗悪性腫瘍剤　抗ヒトEGFR[注1)]モノクローナル抗体

セツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

アービタックス®注射液100mg
アービタックス®注射液500mg

ERBITUX® Injection 100mg・500mg

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

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 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、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショックがあらわれ、心筋梗塞、心停止も報告されている。これらの症状は本剤の初回投与中又は投与終了後1時間以内に観察されているが、投与数時間後又は2回目以降の本剤投与でも発現することがあるので、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。また、重度のinfusion reactionが発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。［7.1、7.2、8.1、8.2、11.1.1参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

＊＊3.1 組成

	成分名	1バイアル（20mL）中の分量	1バイアル（100mL）中の分量
有効成分	セツキシマブ（遺伝子組換え）[注]	100mg	500mg
添加剤	塩化ナトリウム	116.88mg	584.4mg
	グリシン	150.14mg	750.7mg
	ポリソルベート80	2.00mg	10.0mg
	クエン酸水和物	42.02mg	210.1mg
	その他、添加剤としてpH調節剤を含有する。		

注）マウスハイブリドーマ細胞株を用いて製造される。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ胎児血清を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン及びリポたん白質）を使用している。［8.4参照］

3.2　製剤の性状

外　　観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
pH	5.3～5.7
浸透圧比	約1（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○*RAS*遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○頭頸部癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 術後補助療法としての本剤の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。

＊6. 用法及び用量

1週間間隔投与の場合：
通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は400mg/m^2（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m^2（体表面積）を1時間かけて1週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
2週間間隔投与の場合：
通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、500mg/m^2（体表面積）を2時間かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reactionが軽減されることがある。［1.2、7.2、8.1、8.2、11.1.1参照］

7.2 重度（Grade 3以上[注)]）のinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。軽度～中等度（Grade 1-2[注)]）のinfusion reactionが発現した場合には、投与速度を減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。投与速度を減速した後に再度infusion reactionが発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。［1.2、7.1、7.4、8.1、8.2、11.1.1参照］

＊7.3 重度（Grade 3以上[注)]）の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。［8.5、11.1.2参照］

用量調節の目安

Grade 3以上[注)]の皮膚症状の発現回数	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
初回発現時	投与延期	Grade 2[注)]以下に回復	A：200mg/m^{2}で投与継続
			B：250mg/m^{2}で投与継続
			C：500mg/m^{2}で投与継続
		回復せず	投与中止
2回目の発現時	投与延期	Grade 2[注)]以下に回復	A：150mg/m^{2}で投与継続
			B：200mg/m^{2}で投与継続
			C：400mg/m^{2}で投与継続
		回復せず	投与中止

Grade 3以上[注)]の皮膚症状の発現回数	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
3回目の発現時	投与延期	Grade 2[注)]以下に回復	A：投与中止
			B：150mg/m^{2}で投与継続
			C：300mg/m^{2}で投与継続
		回復せず	投与中止
4回目の発現時	投与中止		

A：1週間間隔投与で放射線療法との併用の場合、B：1週間間隔投与で放射線療法との併用以外の場合、C：2週間間隔投与の場合
注）GradeはNCI-CTCに準じる。

7.4 本剤の投与時には、10mg/分以下の投与速度で静脈内注射すること。[7.2参照]

〈*RAS*遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.5 オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない。[17.1.1-17.1.5参照]

7.6 本剤と放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。

〈頭頸部癌〉

7.7 本剤は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。[17.1.6-17.1.9参照]

＊**7.8** 2週間間隔投与の場合、放射線療法との併用における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 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に注意すること。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。[1.2、7.1、7.2、8.2、11.1.1参照]

8.2 抗ヒスタミン剤の前投薬を行った患者においても、重度のinfusion reactionが発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、8.1、11.1.1参照]

8.3 低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症が発現することが報告されている。また、心不全等の心臓障害の発現も報告されているので、治療開始前、治療中及び治療終了後は血清中電解質（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]

8.4 本剤は、セルバンク調製工程においてウシ血清由来のリポたん白質を使用している。このウシ血清由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認された米国産ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。ただし、本剤にはリポたん白質は含まれていない。他の医薬品と同様に、本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。[3.1参照]

8.5 重度の皮膚症状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。[7.3、11.1.2参照]

8.6 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているセツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）との取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患の既往歴のある患者

間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

本剤による治療を開始するにあたっては、患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の既往歴に注意すること。心疾患を増悪させるおそれがある。また、本剤と放射線療法を併用した頭頸部扁平上皮癌患者に対する海外臨床試験において、心肺停止及び突然死が報告されている。[11.1.4参照]

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、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルの胚・胎児発生への影響に関する試験において、流産及び胎児死亡の発現頻度の上昇がみられた。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトIgG$_1$はヒト乳汁中に排出される。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度のinfusion reaction（0.8%）

気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失又はショックを症状としたアナフィラキシー様症状があらわれることがある。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。なお、本剤によるアナフィラキシーの発生機序の一つとして、本剤に含まれるGalactose-*α*-1,3-galactose（*α*-gal）に対するIgE抗体を介した機序が報告されている。赤肉（牛肉等）に対するアレルギー歴やマダニ咬傷歴のある患者では、*α*-galに対するIgE抗体が検出されることが報告されている。そのうち、牛肉に対するアレルギー歴のある患者で、本剤によるアナフィラキシーが認められたとの報告がある[1)-3)]。[1.2、7.1、7.2、8.1、8.2参照]

11.1.2 重度の皮膚症状（18.8%）

主にざ瘡様皮疹、皮膚の乾燥及び亀裂、続発する炎症性及び感染性の症状（眼瞼炎、口唇炎、蜂巣炎、嚢胞）等があらわれることがある。重度の皮膚症状（主にざ瘡様皮疹）発現後に、切開排膿を要する膿瘍、壊死性筋膜炎や黄色ブドウ球菌敗血症等を合併した例が報告されている。重度の皮膚症状が認められた場合には、本剤の投与量を調節するとともに、続発する炎症性又は感染性の症状の発現に十分注意し、これらの症状に対する適切な治療を行うこと。[7.3、8.5参照]

11.1.3 間質性肺疾患（0.2%）

咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状や発熱が急激にあらわれた場合、あるいは胸部X線等の検査で異常が認められた場合など、間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.4 心不全（頻度不明）

[9.1.2参照]

11.1.5 低マグネシウム血症（8.2%）

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。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、必要に応じ電解質補充等の適切な処置を行うこと。[8.3参照]

11.1.6 重度の下痢（2.2%）

重度の下痢及び脱水があらわれることがあり、腎不全に至った症例も報告されている。これらの症状があらわれた場合には、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 血栓塞栓症（1.2%）

深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.8 感染症（4.4%）

肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明
全身症状	疲労、無力症	発熱、体重減少、粘膜の炎症、悪寒、疼痛（皮膚・筋肉等）、浮腫、倦怠感		PO_2低下
消化器	悪心、口内炎	食欲不振、嘔吐、便秘、腹痛、消化不良	歯槽出血、吐血	下痢
血液／リンパ系		好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少、好中球増加症、白血球増加症		
心・血管系			心筋梗塞	
代謝／栄養		低カルシウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症、総蛋白減少	血中アミラーゼ増加	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、Al-P上昇	血中ビリルビン増加	
精神・神経系		頭痛、不眠症、末梢神経障害		
呼吸器		鼻出血、呼吸困難、咳嗽	喀血	
皮膚／皮膚付属器	発疹（45.0%）、ざ瘡/ざ瘡様皮膚炎（44.5%）、皮膚乾燥、爪囲炎、そう痒症、皮膚亀裂	爪の障害、脱毛症、皮膚毒性、手足症候群、多毛症、口唇炎、蕁麻疹、皮膚反応、毛髪障害	剥脱性皮膚炎	皮膚障害
眼[注1)]		結膜炎、眼瞼炎	角膜炎	
その他		過敏症、尿蛋白	C-反応性蛋白増加、尿中ウロビリン陽性、血尿、尿中血陽性、卵巣嚢胞破裂	放射線性皮膚炎[注2)]、遅発性放射線障害[注2)]

発現頻度は国内外臨床試験（EMR62202-049、EMR62241-053、EMR62241-056、EMR62202-002、EMR62202-006及びEMR62202-013）計6試験の結果に基づき算出した。

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）放射線療法との併用時における発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い日局生理食塩液で希釈してあるいは希釈せずに投与すること。

14.1.2 他の薬剤との混注はしないこと。

14.1.3 本剤は、振とうしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与終了後は、本剤と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

14.2.2 開封後は速やかに使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

＊16.1.1 単回投与

固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m^{2}で点滴静注[注1)]した時の血清中濃度推移を図1に、また、薬物動態パラメータを表1に示す。最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は49～396.7μg/mL、また、血清中濃度曲線下面積（AUC）の平均値は3469～34817μg・h/mLで、投与量とC_{max}又はAUCとの間に線形性が認められた。消失相半減期（$t_{1/2}$）の平均値は53.9～111.4時間であった。クリアランス（CL）の平均値は0.014～0.029L/h/m^{2}で、100～250mg/m^{2}の用量範囲でCL値は投与量とともに減少し、250mg/m^{2}以上ではCL値は安定していた。定常状態における分布容積（V_{ss}）と投与量との間に明らかな傾向は認められなかった。

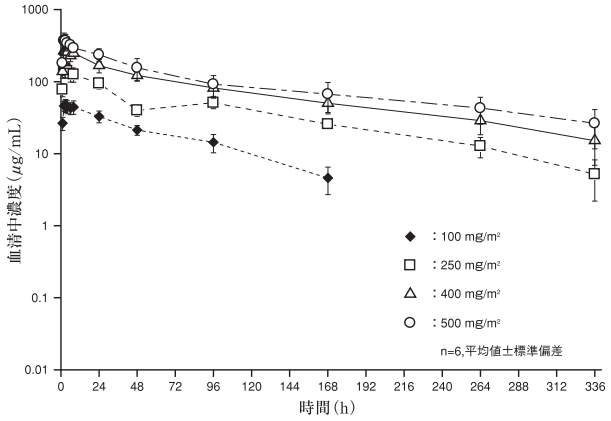


図1　固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m^{2}で点滴静注した時の血清中濃度推移

表1　固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m^{2}で点滴静注した時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg/m^2 (n=6)	250mg/m^2 (n=6)	400mg/m^2 (n=6)	500mg/m^2 (n=6)	400/250mg/m^2 (n=6)[c]
C_{max}（μg/mL）[a]	49 (8.5)	157 (31.9)	287.2 (37.9)	396.7 (83.6)	297.8 (30.5)
AUC（INF）（μg・h/mL）[a]	3469 (583)	12132 (2300)	25823 (6525)	34817 (11498)	29213 (6431)
$t_{1/2}$（hr）[a]	53.9 (16.8)	74.3 (12.3)	101 (31)	111.4 (19.2)	106 (23.7)
T_{max}（hr）[b]	3.0 (1.9, 8.0)	2.5 (2.0, 3.0)	2.75 (2.0, 8.0)	2.5 (2.0, 6.0)	2.5 (2.0, 3.0)
CL（L/h/m^2）[a]	0.029 (0.005)	0.021 (0.004)	0.016 (0.005)	0.017 (0.009)	0.014 (0.003)
MRT（h）[a]	77.7 (24.9)	115.5 (14.9)	136.1 (33.2)	147.3 (36.6)	148.9 (32.6)
V_{ss}（L/m^2）[a]	2.22 (0.47)	2.42 (0.37)	2.14 (0.38)	2.22 (0.44)	2.08 (0.4)

a：算術平均値（標準偏差）

b：中央値（最小値, 最大値）

c：初回投与量400mg/m^{2}で点滴静注した時の薬物動態パラメータ値を示す。

注1）本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

1週間間隔投与の場合：

通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は400mg/m^2（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m^2（体表面積）を1時間かけて1週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2週間間隔投与の場合：

通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、500mg/m^2（体表面積）を2時間かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＊16.1.2 反復投与

固形癌患者を対象とし、400mg/m^{2}の初回投与に続き、7日後から250mg/m^{2}の週1回反復投与[注2)]を行い、また、250、400及び500mg/m^{2}の初回投与に続き、14日後から250mg/m^{2}の週1回反復投与を行った結果、9週目の平均トラフ濃度（C_{min}）は83～114μg/mLの範囲であった[4)]。

注2）本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

1週間間隔投与の場合：

通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は400mg/m^2（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m^2（体

表面積）を1時間かけて1週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
2週間間隔投与の場合：
通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、500mg/m^2（体表面積）を2時間かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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、体表面積、年齢、性別、人種、肝機能及び腎機能の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。その結果、体表面積が1.3から2.3m^{2}に増加するとCL値は1.8倍増加した。女性患者のCL値は男性患者より25%低かったが、臨床試験で安全性に男女差が観察されていないことから、性別に基づく用量調節の必要はないと考えられた。他の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった[5]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

セツキシマブとイリノテカン塩酸塩水和物の併用投与試験を行った結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった[6]（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

〈*RAS*遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62202-049/CA225-259）

イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となり、フッ化ピリミジン系薬剤及びオキサリプラチンに不応もしくは耐容不能となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者（39例）に、本剤とイリノテカン塩酸塩水和物（毎週投与法又は2週間間隔投与法）を併用投与した結果、奏効率は30.8%（95%信頼区間：17.0, 47.6）であった[7]。

安全性評価症例39例中、主な副作用は、ざ瘡（87.2%）、発疹（61.5%）、食欲不振（56.4%）、皮膚乾燥（51.3%）、爪囲炎（51.3%）、下痢（51.3%）、口内炎（51.3%）、低マグネシウム血症（51.3%）、そう痒症（43.6%）、悪心（43.6%）、疲労（43.6%）、リンパ球数減少（30.8%）であった。［7.5参照］

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験（EMR62202-013）

化学療法の前治療歴のないEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と5-FU・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩水和物療法（FOLFIRI）併用[注1)]及びFOLFIRIを比較した第Ⅲ相試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに*KRAS*遺伝子変異[注2)]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：1063例）[8)-10)]。

対象	全症例（1198例）		*KRAS*野生型（666例）		*KRAS*変異型（397例）	
	本剤及びFOLFIRI併用（599例）	FOLFIRI（599例）	本剤及びFOLFIRI併用（316例）	FOLFIRI（350例）	本剤及びFOLFIRI併用（214例）	FOLFIRI（183例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	8.9ヵ月（8.0, 9.5）	8.0ヵ月（7.6, 9.0）	9.9ヵ月（9.0, 11.3）	8.4ヵ月（7.4, 9.2）	7.4ヵ月（6.1, 8.0）	7.7ヵ月（7.3, 9.2）
ハザード比（95%信頼区間）	0.851（0.726, 0.998）		0.696（0.558, 0.867）		1.171（0.887, 1.544）	
P値	0.0479		0.0012		0.2648	
生存期間中央値（95%信頼区間）	19.9ヵ月（18.5, 21.3）	18.6ヵ月（16.6, 19.8）	23.5ヵ月（21.2, 26.3）	20.0ヵ月（17.4, 21.7）	16.2ヵ月（14.9, 17.9）	16.7ヵ月（14.9, 19.4）
ハザード比（95%信頼区間）	0.878（0.774, 0.995）		0.796（0.670, 0.946）		1.035（0.834, 1.284）	
P値	0.0419		0.0093		0.7549	

注1）FOLFIRIは以下のスケジュールで投与
イリノテカン塩酸塩水和物を180mg/m^2、5-FUを400mg/m^2（急速静脈内投与法）、2400mg/m^2（46時間持続静脈内投与法）及びレボホリナートカルシウム200mg/m^{2}又はホリナートカルシウム400mg/m^{2}を2週間間隔で投与する。

注2）*KRAS*遺伝子コドン12及び13が検討された。

レトロスペクティブに*RAS*（*KRAS*又は*NRAS*）遺伝子変異[注3)]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：827例）。

対象	*RAS*野生型（367例）		*RAS*変異型（460例）	
	本剤及びFOLFIRI併用（178例）	FOLFIRI（189例）	本剤及びFOLFIRI併用（246例）	FOLFIRI（214例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	11.4ヵ月（10.0, 14.6）	8.4ヵ月（7.4, 9.4）	7.4ヵ月（6.4, 8.0）	7.5ヵ月（7.2, 8.5）
ハザード比（95%信頼区間）	0.56（0.41, 0.76）		1.10（0.85, 1.42）	
P値	0.0002		0.4696	
生存期間中央値（95%信頼区間）	28.4ヵ月（24.7, 31.6）	20.2ヵ月（17.0, 24.5）	16.4ヵ月（14.9, 18.4）	17.7ヵ月（15.4, 19.6）
ハザード比（95%信頼区間）	0.69（0.54, 0.88）		1.05（0.86, 1.28）	
P値	0.0024		0.6355	

注3）*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。

安全性評価症例600例中、主な副作用（30%以上に発現）は、下痢、悪心、好中球減少症、脱毛症、嘔吐及び発疹であった。［7.5参照］

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（NCIC CTG CO.17/CA225-025）

フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴があり、イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法及びオキサリプラチンを含む化学療法で無効となった又は適応とならないEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とBest supportive care（BSC）及びBSCのみを比較した第Ⅲ相試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに*KRAS*遺伝子変異[注2)]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：394例）[11)]。

対象	全症例（572例）		*KRAS*野生型（230例）		*KRAS*変異型（164例）	
	本剤及びBSC併用（287例）	BSC（285例）	本剤及びBSC併用（117例）	BSC（113例）	本剤及びBSC併用（81例）	BSC（83例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	1.9ヵ月（1.8, 2.1）	1.8ヵ月（1.8, 1.9）	3.7ヵ月（3.1, 5.1）	1.9ヵ月（1.8, 2.0）	1.8ヵ月（1.7, 1.8）	1.8ヵ月（1.7, 1.8）
ハザード比（95%信頼区間）	0.676（0.568, 0.804）		0.401（0.299, 0.536）		1.002（0.732, 1.371）	
P値	<0.0001		<0.0001		0.9895	
生存期間中央値（95%信頼区間）	6.1ヵ月（5.4, 6.7）	4.6ヵ月（4.2, 4.9）	9.5ヵ月（7.7, 10.3）	4.8ヵ月（4.2, 5.5）	4.5ヵ月（3.8, 5.6）	4.6ヵ月（3.6, 5.5）
ハザード比（95%信頼区間）	0.766（0.637, 0.921）		0.552（0.408, 0.748）		0.990（0.705, 1.389）	
P値	0.0046		<0.0001		0.9522	

安全性評価症例288例中、主な副作用は、発疹／落屑（86.1%）、皮膚乾燥（41.7%）、疲労（37.8%）、そう痒症（37.2%）、悪心（26.0%）、皮膚-その他（21.5%）であった。［7.5参照］

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験（EMR62202-025/CA225-006）

イリノテカン塩酸塩水和物の治療歴がなく、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用[注4)]及びイリノテカン塩酸塩水和物単独[注5)]を比較した試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに*KRAS*遺伝子変異[注2)]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：300例）[12)]。

対象	全症例（1298例）		*KRAS*野生型（192例）		*KRAS*変異型（108例）	
	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（648例）	イリノテカン塩酸塩水和物単独（650例）	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（97例）	イリノテカン塩酸塩水和物単独（95例）	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（49例）	イリノテカン塩酸塩水和物単独（59例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	3.98ヵ月（3.15, 4.14）	2.56ヵ月（2.14, 2.69）	3.98ヵ月（2.79, 5.36）	2.79ヵ月（2.37, 3.25）	2.60ヵ月（1.54, 3.58）	2.69ヵ月（1.51, 2.79）
ハザード比（95%信頼区間）	0.692（0.617, 0.776）		0.773（0.572, 1.044）		0.996（0.668, 1.485）	
P値	<0.0001		0.0954		0.9853	
生存期間中央値（95%信頼区間）	10.71ヵ月（9.59, 11.30）	9.99ヵ月（9.13, 11.33）	10.94ヵ月（7.79, 13.24）	11.56ヵ月（9.46, 18.63）	8.41ヵ月（6.14, 11.01）	10.68ヵ月（8.41, 13.96）
ハザード比（95%信頼区間）	0.975（0.854, 1.114）		1.285（0.894, 1.846）		1.277（0.813, 2.005）	
P値	0.7115		0.1755		0.2874	

注4）イリノテカン塩酸塩水和物は、前治療（イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法）と同じスケジュールを選択
イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量[注6]：350mg/m^{2}を3週間間隔で投与、180mg/m^{2}を2週間間隔で投与、又は125mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与し、その後3週間休薬

注5）イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量[注6]：350mg/m^2（3週間間隔）

注6）イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能または再発）における国内承認用法・用量：
A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

安全性評価症例638例中、主な副作用は、下痢（4.7%）、嘔吐（2.5%）、発熱性好中球減少症（2.0%）、好中球減少症（1.4%）、過敏症（1.4%）、発熱（1.3%）、悪心（1.3%）であった。[7.5参照]

17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験（EMR62202-007）

イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用[注4]及び本剤単独投与を比較した第Ⅱ相試験の成績は次のとおりである[13]。

	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（218例）	本剤単独（111例）	P値	ハザード比
奏効率（95%信頼区間）	22.9%（17.5, 29.1）	10.8%（5.7, 18.1）	0.0074	—
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	4.1ヵ月（2.8, 4.3）	1.5ヵ月（1.4, 2.0）	<0.0001	0.54（0.42, 0.71）
生存期間中央値（95%信頼区間）	8.6ヵ月（7.6, 9.6）	6.9ヵ月（5.6, 9.1）	0.48	0.91（0.68, 1.21）

安全性評価症例212例中、主な副作用は、下痢（71.2%）、無力症（59.9%）、発疹（57.1%）、悪心（50.5%）、嘔吐（31.1%）、口内炎（31.1%）、皮膚乾燥（30.2%）、ざ瘡（28.3%）、発熱（23.1%）、食欲不振（22.6%）、脱毛症（22.6%）及び白血球減少症（20.3%）であった。[7.5参照]

〈頭頸部癌〉

17.1.6 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62241-053試験）

局所進行の頭頸部扁平上皮癌（ステージⅢ又はⅣ）（上咽頭癌、口腔癌を除く）患者（22例）に、本剤投与と放射線療法（同時追加照射法）を併用した結果、奏効率は81.8%（95%信頼区間：59.7, 94.8）であった[14]。

安全性評価症例22例中、主な副作用は、皮膚乾燥（68.2%）、ざ瘡（63.6%）、粘膜の炎症（50.0%）、そう痒症（40.9%）、ざ瘡様皮膚炎（36.4%）であった。[7.7参照]

17.1.7 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62241-056試験）

再発又は転移を有する頭頸部扁平上皮癌（上咽頭癌を除く）患者（33例）に、本剤とシスプラチン及びフルオロウラシル（5-FU）を併用投与した結果、奏効率は36.4%（95%信頼区間：20.4, 54.9）であった[15]。

安全性評価症例33例中、主な副作用は、低マグネシウム血症（75.8%）、皮膚乾燥（66.7%）、ざ瘡（63.6%）、爪囲炎（57.6%）、口内炎（42.4%）、そう痒症（30.3%）であった。[7.7参照]

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（EMR62202-006/IMCL CP02-9815）

局所進行性の頭頸部扁平上皮癌（ステージⅢ又はⅣ）（上咽頭癌、口腔癌を除く）患者を対象とした本剤と放射線療法[注7]併用及び放射線療法単独を比較した試験の成績は次のとおりである[16]。

	本剤及び放射線療法併用（211例）	放射線療法単独（213例）	P値	オッズ比（OR）又はハザード比（HR）
局所コントロール中央値（95%信頼区間）	24.4ヵ月（15.7, 45.1）	14.9ヵ月（11.8, 19.9）	0.005	HR=0.680（0.520, 0.890）
生存期間中央値（95%信頼区間）	49.0ヵ月（32.8, NE）	29.3ヵ月（20.6, 41.4）	0.018	HR=0.725（0.556, 0.946）

注7）1日1回照射法、1日2回照射法、又は同時追加照射法を用い、本剤初回投与の翌週より6～7週間かけて実施。本剤の投与は放射線治療の終了まで継続。

安全性評価症例208例中、主な副作用は、ざ瘡（61.5%）、発疹（24.5%）、悪心（23.6%）、無力症（23.1%）、粘膜障害（18.3%）、発熱及び放射線皮膚損傷（各15.4%）、皮膚乾燥（14.9%）、嚥下障害及びそう痒症（各13.9%）、体重減少（13.0%）、頭痛（12.0%）、嘔吐（10.6%）、白血球減少症及び悪寒（各10.1%）であった。[7.7参照]

17.1.9 海外第Ⅲ相試験（EMR62202-002）

再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌（上咽頭癌を除く）患者を対象とした本剤と化学療法（白金製剤及び5-FU）[注8]併用及び化学療法単独を比較した試験の成績は次のとおりである[17]。

	本剤及び化学療法併用（222例）	化学療法単独（220例）	P値	オッズ比（OR）又はハザード比（HR）
生存期間中央値（95%信頼区間）	10.1ヵ月（8.6, 11.2）	7.4ヵ月（6.4, 8.3）	0.036	HR=0.797（0.644, 0.986）

注8）3週間を1クールとし、白金製剤（シスプラチン100mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC5）を1日目に投与、また5-FU1000mg/m^2/日を1～4日目にかけて持続投与。シスプラチンに対する毒性が発現した場合にはカルボプラチンに変更しAUC5で投与を継続。化学療法は最大6クールとし、本剤の投与は化学療法中止後も病勢進行が認められるまで継続。

安全性評価症例219例中、主な副作用は、発疹（26.9%）、ざ瘡（21.9%）、ざ瘡様皮膚炎（14.6%）、皮膚乾燥（12.8%）、悪心（11.9%）、粘膜の炎症（10.5%）、無力症（10.0%）であった。[7.7参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セツキシマブはヒトIgG$_1$の定常領域とマウス抗体の可変領域からなるキメラ型モノクローナル抗体であり、EGFR発現細胞のEGFRに対して高い親和性で結合する[18]。

18.2 抗腫瘍作用

多様なEGFR陽性癌細胞株において、セツキシマブの*in vitro*増殖阻害作用は濃度依存的であった[19)-22)]。また、セツキシマブの増殖阻害作用は多様なEGFR陽性癌細胞株（ヒト結腸癌由来GEO細胞株、ヒト咽頭癌由来FaDu細胞株等）を用いた*in vivo*モデルにおいても確認されている[23), 24)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セツキシマブ（遺伝子組換え）
Cetuximab（genetical recombination）

本　質：マウス抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG_1定常部からなるヒト／マウスキメラ型モノクローナル抗体をコードするcDNAの導入によりマウスハイブリドーマSP2/0-Ag14細胞株で産生される214個のアミノ酸残基（$C_{1025}H_{1595}N_{281}O_{338}S_5$；分子量：23,422.64）からなる軽鎖2分子と449個のアミノ酸残基（$C_{2208}H_{3400}N_{582}O_{674}S_{15}$；分子量：49,363.09）からなる重鎖2分子からなる糖たん白質（分子量：約151,800）

＊＊22. 包装

20mL：1バイアル（ガラスバイアル）
100mL：1バイアル（ガラスバイアル）

23. 主要文献

1）Chung CH, et al.：N Engl J Med. 2008；358（11）：1109-17.
2）Commins SP, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2009；123（2）：426-33.
3）Commins SP, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2011；127（5）：1286-93.
4）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（薬物動態）（2008年7月承認、CTD 2.7.6.2.12）
5）社内資料：母集団薬物動態解析（2008年7月承認、CTD 2.7.2.5.3、CTD 5.3.3.5-1）
6）Delbaldo C, et al.：Eur J Cancer. 2005 Aug；41（12）：1739-45.
7）Tahara M, et al.：Jpn J Clin Oncol. 2008 Nov；38（11）：762-9
8）社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のない結腸・直腸癌を対象としたフルオロウラシル・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩との併用）EMR62202-013試験
9）Van Cutsem E, et al.：J Clin Oncol. 2011 May 20；29（15）：2011-9.
10）Van Cutsem E, et al.：J Clin Oncol. 2015 Mar 1；33（7）：692-700.
11）社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象とした単独投与）（2008年7月承認、CTD 2.7.6-2.36）NCIC CTG CO.17/CA225-025試験
12）Sobrero AF, et al.：J Clin Oncol. 2008 May 10；26（14）：2311-9.
13）社内資料：海外第Ⅱ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用と単独投与の比較（2008年7月承認、CTD 2.7.6-2.1）EMR62202-007試験
14）Okano S, et al.：Jpn J Clin Oncol. 2013 May；43（5）：476-82.
15）Yoshino T, et al.：Jpn J Clin Oncol. 2013 May；43（5）：524-31.
16）社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（局所進行性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした放射線療法との併用）（2012年12月承認、CTD 2.7.6.2.2）EMR62202-006/IMCL CP02-9815試験
17）Vermorken JB, et al.：N Engl J Med 2008；359：1116-27
18）Sunada H, et al.：Proc Natl Acad Sci USA. 1986 Jun；83（11）：3825-9.
19）Fan Z, et al.：J Biol Chem. 1994 Nov 4；269（44）：27595-602.
20）Ciardiello F, et al.：J Natl Cancer Inst. 1998；90（14）：1087-94.
21）Morelli MP, et al.：J Cell Physiol. 2006；208（2）：344-53.
22）社内資料：抗腫瘍作用（2008年7月承認、CTD 2.6.2.2.2）
23）Luo FR, et al.：Clin Cancer Res. 2005 Aug 1；11（15）：5558-65.
24）社内資料：抗腫瘍作用（2008年7月承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオファーマ株式会社
メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1丁目8番1号　アルコタワー
0120-870-088

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MERCK　メルクバイオファーマ株式会社
東京都目黒区下目黒１丁目８番１号　アルコタワー

＊＊2024年 4 月改訂（第 4 版）
＊2023年 3 月改訂

日本標準商品分類番号
874291

	エルプラット点滴静注液50mg	エルプラット点滴静注液100mg	エルプラット点滴静注液200mg
承認番号	22100AMX02237	22100AMX02236	22400AMX01369
販売開始	2010年 6 月		2013年 2 月

抗悪性腫瘍剤
オキサリプラチン点滴静注液
毒薬、処方箋医薬品注）

エルプラット®点滴静注液50mg
エルプラット®点滴静注液100mg
エルプラット®点滴静注液200mg

ELPLAT® I.V.INFUSION SOLUTION 50mg
ELPLAT® I.V.INFUSION SOLUTION 100mg
ELPLAT® I.V.INFUSION SOLUTION 200mg

貯法：室温保存
有効期間：3年

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 本剤投与後数分以内の発疹、そう痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシーが報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状（気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと。［8.4、11.1.2 参照］

1.3 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法等との併用の場合に有用性が認められており、用法及び用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者［8.1、9.1.2、11.1.1 参照］

2.2 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		エルプラット点滴静注液50mg	エルプラット点滴静注液100mg	エルプラット点滴静注液200mg
容量（1バイアル中）		10mL	20mL	40mL
有効成分	オキサリプラチン	50mg	100mg	200mg

3.2 製剤の性状

販売名	エルプラット点滴静注液50mg	エルプラット点滴静注液100mg	エルプラット点滴静注液200mg
pH	4.0～7.0		
浸透圧比	約0.04（生理食塩液に対する比）		
性状（外観）	無色澄明の液		

＊4. 効能又は効果

○ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○ 結腸癌における術後補助療法
○ 治癒切除不能な膵癌
○ 胃癌
○ 小腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈結腸癌における術後補助療法〉

＊5.1 国内での術後補助療法に関する検討は行われていない。［17.1.12、17.1.13 参照］

5.2 臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12、17.1.13 参照］

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.3 患者の病期、全身状態、UGT1A1注）遺伝子多型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.14、17.1.15 参照］

注）イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素の一分子種である。

＊5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＊6. 用法及び用量

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助療法及び胃癌にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌にはA法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m^2（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m^2（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の用法及び用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。［17.1.3-17.1.16 参照］

7.2 国内臨床第Ⅰ相試験において、単剤では130mg/m^2（体表面積）の耐容性が認められているが[1]、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない[2]。［17.1.2 参照］

7.3 国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与法での併用療法は、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない[3]。[17.1.1 参照]

＊7.4 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法[注1]を行う場合、以下のような投与スケジュール(FOLFOX4法)を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある[4]。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250～500mLに溶解した本剤85mg/m²及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m²[注2]を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m²を2～4分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m²を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200mg/m²[注2]を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m²を2～4分間で急速静脈内投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m²を22時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の投与可能条件、減量基準の記載がある。

2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

種類	程度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

減量基準(前回の投与後に発現した有害事象により判断する)

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm³未満	本剤を65mg/m²[注5]又は75mg/m²[注6]に減量 フルオロウラシルを20%減量(300mg/m²の急速静脈内投与及び500mg/m²の22時間持続静注)
発熱性好中球減少症[注3]	−	
血小板数	50,000/mm³未満	
消化器系の有害事象(予防的治療の施行にもかかわらず発現)	Grade 3[注4]以上	

注1)国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。
注2)レボホリナート100mg/m²に相当する。
注3)発熱性好中球減少症が発現した場合は、次回投与量に従い減量する。
注4)「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合はNCI-CTC version 2.0(1998年)。「結腸癌における術後補助療法」の場合はNCI-CTC version 1(1982年)。
注5)「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。
注6)「結腸癌における術後補助療法」の場合。

7.5 カペシタビンとの併用療法(XELOX法)を行う場合には、次の投与可能条件及び減量基準を参考にすること。

2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

種類	程度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade 3[注7]以上	1回目発現時：本剤を100mg/m²に減量 2回目発現時：本剤を85mg/m²に減量

注7)CTCAE version 3.0(2003年)。

＊〈結腸癌における術後補助療法〉

7.6 レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.7 イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

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

種類	程度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

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

副作用[注8]	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm³未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm³未満 4)発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルが本剤より低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまで本剤を減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	Grade 3[注9]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm³未満	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、本剤と同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m²に減量する。
	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m²に減量する。
粘膜炎	Grade 3[注9]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
手足症候群		

注8)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。
注9)CTCAE version 4.0(2009年)。

減量時の投与量(本剤85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	本剤	イリノテカン塩酸塩水和物	フルオロウラシル持続静注
−1	65mg/m²	150mg/m²	1,800mg/m²
−2	50mg/m²	120mg/m²	1,200mg/m²
−3	中止	中止	中止

＊〈胃癌における術後補助療法〉

＊7.8 A法を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.9 カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多いことを、患者に対して十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。[2.1、9.1.2、11.1.1 参照]

8.2 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、9.1.4、11.1.4、11.1.5 参照]

8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.4、11.1.17 参照]

8.4 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の重篤な過敏症状があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと[5)6)]。[1.2、11.1.2 参照]

8.5 悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

8.6 薬剤誘発性血小板減少症があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の症状を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.7 溶血性貧血があらわれることがあるので、黄疸等の症状を十分に観察すること。[11.1.7 参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌、小腸癌〉

＊8.8 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」[7)~9)]等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.4 参照]

9.1.2 感覚異常又は知覚不全のある患者

末梢神経症状が増悪するおそれがある。[2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 心疾患を有する患者

心疾患が増悪するおそれがある。[11.1.10、15.2.2 参照]

9.1.4 感染症を合併している患者

本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2、8.3、11.1.4、11.1.17 参照]

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

観察を十分に行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。腎障害患者では、本剤の限外ろ過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外ろ過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬力学的関係は明確ではない。[16.6.1 参照]

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている[10)]。

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)において着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている[11)]。[2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている[12)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用により殺細胞作用が増強される。

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 末梢神経症状

手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状：96.6%)が本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常：6.3%)があらわれることがある。末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(頻度不明)があらわれることがあるので、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。感覚性の機能障害が外国では累積投与量850mg/m^{2}で10%、1,020mg/m^{2}で20%に認められたと報告されている。[2.1、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー

発疹、そう痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがあるので、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。[1.2、8.4 参照]

11.1.3 間質性肺炎(0.6%)、**肺線維症**(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、血小板減少(51.4%)、白血球減少(44.0%)、好中球減少(59.4%)、発熱性好中球減少症(4.6%)、貧血(32.6%)があらわれることがある。[8.2、9.1.1、9.1.4 参照]

11.1.5 溶血性尿毒症症候群

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

11.1.6 薬剤誘発性血小板減少症

免疫学的機序を介した血小板減少症(0.6%)があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.7 溶血性貧血

免疫学的機序を介したクームス試験陽性の溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.8 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損(0.6%)、視野障害(頻度不明)、視神経炎(頻度不明)、視力低下(頻度不明)等の視覚障害があらわれることがある。

11.1.9 血栓塞栓症(3.4%)

11.1.10 心室性不整脈(頻度不明)、**心筋梗塞**(頻度不明)
[9.1.3、15.2.2 参照]

11.1.11 肝静脈閉塞症(VOD)(頻度不明)

肝静脈閉塞症等の肝障害による門脈圧亢進、食道胃静脈瘤、脾腫、血小板減少症の発症に注意すること。

11.1.12 急性腎障害

間質性腎炎(頻度不明)、尿細管壊死(頻度不明)等により、急性腎障害(頻度不明)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン値等)に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)(頻度不明)

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

11.1.14 高アンモニア血症

意識障害を伴う高アンモニア血症(頻度不明)があらわれることがある。

11.1.15 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。

11.1.16 難聴

難聴(頻度不明)、耳鳴(0.6%)等があらわれることがある。

11.1.17 感染症

肺炎(0.6%)、敗血症(1.1%)等の感染症があらわれることがある。[8.3、9.1.4 参照]

11.1.18 肝機能障害

AST上昇(38.9%)、ALT上昇(32.6%)、ビリルビン上昇(6.3%)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	味覚異常、頭痛、神経痛、コリン作動性症候群	不眠、浮動性めまい、回転性眩暈、傾眠、うつ病、失神、不安、構語障害、不随意性筋収縮	深部腱反射欠損、不全失語症、失調、神経過敏、レルミット徴候、脳神経麻痺、線維束攣縮、脳神経障害、めまい、頭重感、振戦、こわばり、硬直、筋骨格硬直、記憶障害、筋骨格系胸痛
消化器	悪心注)(80.0%)、下痢(56.0%)、嘔吐注)(49.1%)、食欲不振(89.1%)、口内炎(35.4%)、便秘、しゃっくり、腹痛、歯肉炎	胃部不快感、腸閉塞、上腹部痛、腹部膨満感、下腹部痛、腹部不快感、大腸炎、歯周病、胃炎、歯肉出血、歯痛、心窩部不快感、口内乾燥、腹水、齲歯、鼓腸、胃食道逆流性疾患、胃腸音異常、痔核、下部消化管出血、食道炎、消化不良、歯の異常	直腸炎、しぶり腹、腸内ガス、胃重圧感、腸壁気腫症、門脈ガス血症、消化管壊死、メレナ、胃痛、粘膜の炎症、胃腸障害、肛門周囲痛、膵炎、口腔内痛
腎臓	蛋白尿、BUN上昇、尿糖、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、血尿、尿ウロビリノーゲン異常、頻尿、膀胱炎、側腹部痛、尿量減少	排尿困難、尿失禁、腎機能障害
肝臓	ALP上昇、LDH上昇	γ-GTP上昇	
血液	白血球分画の変動(42.3%)	白血球増加、血小板増加	プロトロンビン時間延長
循環器	高血圧	低血圧、ほてり、頻脈、血管障害、上室性不整脈	アダムス・ストークス症候群、動悸
呼吸器	鼻出血、鼻咽頭炎	呼吸困難、咳嗽、上気道感染、発声障害、咽頭炎、鼻粘膜障害	肺障害、嗄声、低酸素症、息切れ、喀血
電解質	血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清クロールの異常	血清カルシウムの異常、血中リン減少	
眼		流涙、視覚障害、結膜炎、眼球周囲痛、眼のそう痒感、眼の異常感、涙道閉塞	涙器障害、白内障、眼乾燥、眼瞼下垂
皮膚	脱毛、手足症候群(32.0%)、色素沈着、口唇炎	潮紅、多汗、皮膚乾燥、爪の障害、爪囲炎、皮下出血、寝汗、ざ瘡様皮膚炎	色素変化、紫斑、顔面潮紅、皮膚剥脱、顔面のほてり、皮膚障害、ヘルペス性皮膚炎
過敏症	発疹、薬物過敏症	そう痒症、じん麻疹、紅斑、鼻炎	紅斑性皮疹、血管浮腫、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣
投与部位	注射部位反応	血管炎、注射部位血管外漏出	血管痛
その他	倦怠感、疲労(60.0%)、発熱、アルブミン減少、CRP上昇、体重減少、総蛋白減少	浮腫、感染、末梢性浮腫、脱水、コレステロール上昇、関節痛、悪寒、胸部不快感、背部痛、四肢痛、筋痛、鼻汁、胸痛、尿路感染、腰痛、熱感、胸部圧迫感、臀部痛、疼痛、骨痛、体重増加、下肢異常感	代謝障害、膣出血、戦慄、多臓器不全、腫瘍穿孔、高血糖、感冒、アミラーゼ上昇、出血、CK上昇、カテーテル関連感染、筋脱力、代謝性アシドーシス、乳汁漏出症

注)処置として制吐剤等の投与を行うこと。
副作用発現頻度は、国内臨床試験(175例)に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は15℃以下で保存した場合、結晶を析出することがある。析出した場合は振盪するなどして、溶解させた後に使用すること。[20.2 参照]

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

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

14.1.4 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとすること。

14.1.5 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。

14.1.6 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和は行わないこと。[14.2.1 参照]

14.1.7 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。[14.2.2 参照]

14.1.8 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 塩基性溶液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。[14.1.6 参照]

14.2.2 本剤の投与時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。[14.1.7 参照]

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、神経内分泌癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.2 欧州などで実施された原発巣治癒切除後のStageⅡ又はⅢの結腸癌を対象とした第Ⅲ相試験[4)13)14)]において、肝酵素上昇が本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法(FOLFOX4法)の投与群で57%(629/1,108例)、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法(LV5FU2法)の投与群で34%(379/1,111例)、アルカリホスファターゼ上昇がFOLFOX4投与群で42%(467/1,108例)、LV5FU2投与群で20%(222/1,111例)と、いずれもFOLFOX4投与群で高頻度に発現することが報告されている。[17.1.12 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤のがん原性試験は実施していないが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されており[10)]、がん原性を有する可能性がある。

15.2.2 単回静脈内投与によるサル安全性薬理試験並びに毒性試験において、9.1mg/kg以上の用量で、投与後QTc延長や心筋壊死が観察されたとの報告がある[15)]。[9.1.3、11.1.10 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

結腸・直腸癌患者67例(単独投与)[注1)注2)]から得られた626時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外ろ過血漿中白金濃度を3コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、

クレアチニンクリアランス(CrCL、mL/min)と相関を示した。

結腸・直腸癌患者18例(レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与法との併用投与)から得られた108時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

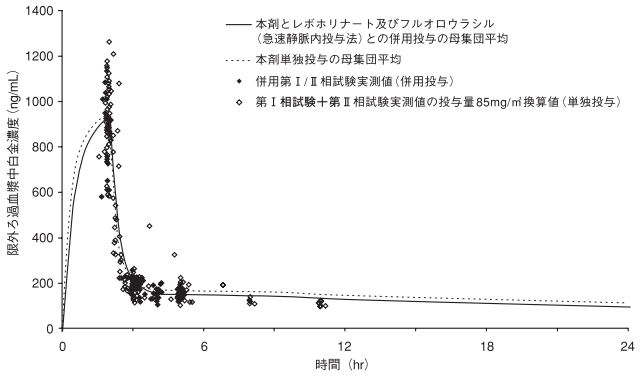
単独投与67例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与18例を合わせた85例から得られた、計734点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ3コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった[16]。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ

CL(L/hr/m^2)	3.00+0.00827×CrCL
肝転移のある場合	1.13×CL
女性の場合	1.09×CL
V_1(L/m^2)	7.70
65歳以上の場合	1.22×V_1
レボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合	1.26×V_1
V_{ss}(L/m^2)	656(レボホリナート及びフルオロウラシル併用の場合658)

CL:クリアランス、V_1:中心コンパートメント分布容積、V_{ss}:定常状態の分布容積

例えば、肝転移のない65歳未満の男性患者(想定CrCL=100mL/min)に85mg/m^{2}で本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合、限外ろ過血漿中白金の薬物動態パラメータはCL=3.83(L/hr/m^2)、V_1=9.7(L/m^2)、V_{ss}=658(L/m^2)、$t_{1/2}\alpha$=0.26(hr)、$t_{1/2}\beta$=27.6(hr)、$t_{1/2}\gamma$=392(hr)、T_{max}=2.0(hr)、C_{max}=931(ng/mL)、AUC=10.9(μg・hr/mL)と算出される。



16.3 分布

ラットに^{14}C-標識体7mg/2MBq/kgを単回静脈内投与し、投与後504時間まで経時的に組織内放射能濃度を測定した。投与後15分では腎の放射能濃度が最も高かった。各組織の$T_{1/2}$は130時間以上であり、いずれも血漿の$T_{1/2}$(約36時間)より長かった[17]。

16.4 代謝

生体内におけるオキサリプラチンの活性体変換は非酵素的な物理化学的過程を経て起こる(生体内変換)。ヒトにおいてオキサリプラチンの血漿中主生体内変換体はジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金であった[18]。

16.5 排泄

16.5.1 日本人の固形癌患者6例に本剤130mg/m^{2}を2時間点滴投与した際の投与後24時間までの尿中排泄率は、全白金量33.9±8.8%(平均±標準偏差)であった[1]。

16.5.2 消化器癌患者5例に本剤130mg/m^{2}を2時間点滴投与し、48時間後からフルオロウラシル300mg/m^2/日を12週間点滴静注した際の投与後120時間までの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の53.8±9.1%及び2.1±1.9%(いずれも平均±標準偏差)であった(外国人データ)[19]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

成人癌患者29例の腎機能を、クレアチニンクリアランスを指標として≧60mL/min、40～59mL/min、20～39mL/min、<20mL/minに分類した際の、本剤単独投与時(60～130mg/m^2)[注1)注2)]限外ろ過血漿中白金のAUCは次表のとおりであった(外国人データ)[20]。[9.2参照]

クレアチニンクリアランス別の本剤単独投与時限外ろ過血漿中白金のAUC

クレアチニンクリアランス	投与量	症例数	AUC*(μg・hr/mL)
≧60mL/min	130mg/m^2	11	16.4±5.02
40～59mL/min	105mg/m^2	3	32.7±16.2
	130mg/m^2	6	39.7±11.5
20～39mL/min	80mg/m^2	1	29.5
	105mg/m^2	2	42.0±1.25
	130mg/m^2	5	44.6±14.6
<20mL/min	60mg/m^2	1	32.2

*平均±標準偏差

注1)本剤の承認された1回用量は、85mg/m^2(体表面積)又は130mg/m^2(体表面積)である。

注2)本剤の用法及び用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において承認されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験における併用療法(本剤85mg/m^{2}を第1、15日に、フルオロウラシル急速静脈内投与400mg/m^{2}及びレボホリナート250mg/m^{2}を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する方法)の推奨投与量での有効性は次表のとおりであった[3]。

奏効率(有効例/適格例)
64.3%(9/14)

安全性評価症例18例中18例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、末梢神経症状18例(100.0%)、食欲不振17例(94.4%)、好中球減少15例(83.3%)、血小板減少14例(77.8%)、悪心14例(77.8%)、注射部位反応14例(77.8%)、嘔吐12例(66.7%)、ALT上昇11例(61.1%)、白血球減少10例(55.6%)、下痢10例(55.6%)、AST上昇10例(55.6%)、疲労8例(44.4%)であった(承認時)。[7.3参照]

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で治療抵抗性を示した進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅱ相試験における本剤単独療法(本剤130mg/m^{2}を点滴投与することを3週毎に繰り返す[注1)])の有効性は次表のとおりであった[2]。

奏効率(有効例/適格例)	生存期間中央値
8.8%(5/57)	338日(11.1か月)

安全性評価症例57例に認められた主な副作用は、末梢神経症状57例(100%)、食欲不振51例(89.5%)、悪心45例(78.9%)、嘔吐35例(61.4%)、血小板減少29例(50.9%)、AST上昇28例(49.1%)、疲労28例(49.1%)、白血球減少25例(43.9%)であった。[7.2参照]

注1)本剤の用法及び用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において承認されている。

17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験におけるXELOX法[注2)]又はXELOX法+ベバシズマブ[注3)]の推奨投与量での有効性は次表のとおりであった[21]。

投与レジメン	奏効率(有効例/適格例)
XELOX法	66.7%(4/6)
XELOX法+ベバシズマブ	71.9%(41/57)

安全性評価症例64例中64例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、末梢神経症状60例(93.8%)、食欲不振57例(89.1%)、疲労52例(81.3%)、悪心49例(76.6%)、手足症候群49例(76.6%)、色素沈着38例

(59.4%)、下痢36例(56.3%)、口内炎35例(54.7%)、好中球減少33例(51.6%)、嘔吐27例(42.2%)であった(承認時)。[7.1 参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法[注4]の有効性は次表のとおりであった[4)22)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
45.2% (95/210)	8.7か月	19.5か月

安全性評価症例259例に認められた主な有害事象は、白血球減少221例(85%)、末梢神経症状213例(82%)、好中球減少210例(81%)、悪心184例(71%)、血小板減少183例(71%)、疲労182例(70%)、下痢145例(56%)、嘔吐106例(41%)であった。[7.1 参照]

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法[注4]の有効性は次表のとおりであった[23)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
50.0% (105/210)	8.2か月	16.2か月

安全性評価症例209例に認められた主な副作用は、ヘモグロビン減少(貧血)181例(86.6%)、血小板減少159例(76.1%)、悪心151例(72.2%)、好中球減少147例(70.3%)、末梢神経症状142例(67.9%)、下痢123例(58.9%)、嘔吐113例(54.1%)、口内炎(粘膜の炎症)91例(43.5%)であった。[7.1 参照]

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法[注4]の有効性は次表のとおりであった[4)24)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
9.9% (15/152)	4.6か月	−

安全性評価症例150例に認められた主な有害事象は、ヘモグロビン減少(貧血)121例(81%)、白血球減少114例(76%)、末梢神経症状111例(74%)、好中球減少110例(73%)、疲労102例(68%)、下痢100例(67%)、悪心97例(65%)、血小板減少96例(64%)、AST上昇71例(47%)、嘔吐60例(40%)であった。[7.1 参照]

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法[注4]とFOLFOX4法+プラセボの有効性は次表のとおりであった[25)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
49.0% (304/620)	241.0日 (7.9か月)	565.0日 (18.6か月)

安全性評価症例649例に認められた主な有害事象は、神経毒性516例(79.5%)、悪心・嘔吐452例(69.6%)、下痢393例(60.6%)、好中球/顆粒球減少症380例(58.6%)であった。[7.1 参照]

17.1.8 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるXELOX法[注2]とXELOX法+プラセボの有効性は次表のとおりであった[25)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
47.0% (296/630)	220.0日 (7.2か月)	572.0日 (18.8か月)

安全性評価症例655例に認められた主な有害事象は、神経毒性534例(81.5%)、悪心・嘔吐464例(70.8%)、下痢429例(65.5%)であった。[7.1 参照]

17.1.9 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるXELOX法+ベバシズマブ[注3]の有効性は次表のとおりであった[25)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
45.7% (160/350)	282.0日 (9.3か月)	650.0日 (21.4か月)

安全性評価症例353例に認められた主な有害事象は、神経毒性296例(83.9%)、悪心・嘔吐252例(71.4%)、下痢224例(63.5%)であった。[7.1 参照]

17.1.10 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法[注4]の有効性は次表のとおりであった[26)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
20.2% (51/252)	168.0日 (5.5か月)	402.0日 (13.2か月)

安全性評価症例308例中302例(98.1%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、神経毒性225例(73.1%)、悪心・嘔吐191例(62.0%)、下痢150例(48.7%)、好中球/顆粒球減少症149例(48.4%)であった。[7.1 参照]

17.1.11 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるXELOX法[注2]の有効性は次表のとおりであった[26)]。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
23.1% (58/251)	154.0日 (5.1か月)	393.0日 (12.9か月)

安全性評価症例311例中307例(98.7%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、神経毒性222例(71.4%)、悪心・嘔吐205例(65.9%)、下痢177例(56.9%)であった。[7.1 参照]

＊〈結腸癌における術後補助療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後のStageⅡ又はⅢの結腸癌(直腸S状部癌を含む)を対象とした第Ⅲ相試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法(LV5FU2法)並びにFOLFOX4法[注4](12サイクル)の有効性は次表のとおりであった[4)13)14)]。

ITT解析対象 (FOLFOX4法群/ LV5FU2法群)	3年無病生存率 (主要評価項目)		6年全生存率 (副次的評価項目)	
	FOLFOX4法群	LV5FU2法群	FOLFOX4法群	LV5FU2法群
全例 (1,123/1,123例)	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
	P=0.002[注5]		P=0.046[注5]	
StageⅢ (672/675例)	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
	P=0.0052[注5]		P=0.023[注5]	
StageⅡ (451/448例)	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
	P=0.2286[注5]		P=0.986[注5]	

FOLFOX4法群において、安全性評価症例1,108例に認められた主な有害事象は、末梢神経症状1,019例(92%)、好中球減少874例(79%)、血小板減少858例(77%)、ヘモグロビン減少(貧血)838例(76%)、悪心817例(74%)、AST上昇・ALT上昇(トランスアミナーゼ上昇として)629例(57%)、下痢624例(56%)、嘔吐523例(47%)、疲労482例(44%)、ALP上昇467例(42%)、口内炎461例(42%)であった。[5.1、5.2、7.1、15.1.2 参照]

17.1.13 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後のStageⅢの結腸癌(直腸S状部癌を含む)を対象とした第Ⅲ相試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内投与法(5-FU/LV法[注6])並びにXELOX法[注2](8サイクル)の有効性は次表のとおりであった[27)]。

ITT解析対象 (XELOX法群/ 5-FU/LV法群)	3年無病生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
	XELOX法群	5-FU/LV法群	XELOX法群	5-FU/LV法群
全例 (944/942例)	71%	67%	78%	74%
	P=0.0045[注5]		P=0.1486[注5]	

XELOX法群において、安全性評価症例938例に認められた主な有害事象は、末梢神経症状649例(69%)、ヘモグロビン減少(貧血)645例(69%)、悪心625例(67%)、AST上昇581例(62%)、下痢577例(62%)、血中ブドウ糖上昇556例(59%)、血小板減少538例(57%)、白血球

減少482例(51%)、好中球減少429例(46%)、嘔吐415例(44%)、ALT上昇411例(44%)であった。[5.1、5.2、7.1 参照]

注6)ホリナート急速静脈内投与20mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与425mg/m²(体表面積)をそれぞれ第1～5日に投与することを4週毎に繰り返し、6サイクル行う。または、ホリナート静脈内点滴投与500mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与500mg/m²(体表面積)をそれぞれ1～6週の第1日に投与することを8週毎に繰り返す(4サイクル)。

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相試験におけるFOLFIRINOX法(1サイクルを2週間として第1日目に本剤85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)の有効性は次表のとおりであった[28]。対象患者はECOG注7) Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者は除外された。また、1サイクル目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

奏効率(有効例/適格例)
38.9%(14/36)

安全性評価症例36例中36例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少34例(94.4%)、白血球減少33例(91.7%)、血小板減少32例(88.9%)、悪心32例(88.9%)、貧血31例(86.1%)、食欲不振31例(86.1%)、下痢30例(83.3%)、末梢神経症状27例(75.0%)、リンパ球減少24例(66.7%)、CRP上昇24例(66.7%)、脱毛24例(66.7%)、アルブミン減少23例(63.9%)、体重減少21例(58.3%)、AST上昇20例(55.6%)、ALT上昇20例(55.6%)、口内炎19例(52.8%)、便秘17例(47.2%)、味覚異常17例(47.2%)、LDH上昇16例(44.4%)、倦怠感16例(44.4%)、疲労15例(41.7%)、ナトリウム減少15例(41.7%)であった(承認時)。[5.3、7.1 参照]

17.1.15 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるFOLFIRINOX法(1サイクルを2週間として第1日目に本剤85mg/m²、ホリナート400mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与(GEM 1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の有効性は次表のとおりであった[29)30)]。対象患者はECOG注7) Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

投与群	例数(ITT)	生存期間(主要評価項目)	
		中央値(月)	ハザード比 P値注5)
FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
GEM単独投与	128	6.9	

FOLFIRINOX法群において、安全性評価症例167例のうち、有害事象が収集できなかった1例を除く166例中166例(100%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、貧血150例(90.4%)、疲労144例(87.3%)注8)、γ-GTP増加139例(83.7%)、血中ALP増加137例(83.0%)注8)、好中球数減少131例(79.9%)注9)、悪心132例(79.5%)、血小板数減少124例(75.2%)注8)、下痢121例(73.3%)注8)、末梢性感覚ニューロパチー117例(70.5%)、ALT増加107例(64.8%)注8)、AST増加106例(64.6%)注9)、嘔吐102例(61.4%)、体重変動90例(54.2%)、食欲減退81例(48.8%)、便秘75例(45.2%)であった。[5.3、7.1 参照]

注7)Eastern Cooperative Oncology Group。

注8)当該事象に関する安全性情報が収集できなかった1例を除く165例による集計。

注9)当該事象に関する安全性情報が収集できなかった2例を除く164例による集計。

＊〈胃癌における術後補助療法〉

17.1.16 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後のStageⅡ、Ⅲの胃癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるXELOX法注2)(8サイクル)の有効性は次表のとおりであった[31)32)]。

ITT解析対象(XELOX法群/経過観察群)	3年無病生存率(主要評価項目)		5年全生存率(副次的評価項目)	
	XELOX法群	経過観察群	XELOX法群	経過観察群
全例(520/515例)	74%	59%	78%	69%
	ハザード比:0.56 P<0.0001注10)		ハザード比:0.66 P=0.0015注10)	

XELOX法群において、安全性評価症例496例中490例(99%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、悪心326例(66%)、好中球減少症300例(60%)、食欲減退294例(59%)、末梢性ニューロパチー277例(56%)、下痢236例(48%)であった。[7.1 参照]

注10)層別多変量Cox比例ハザードモデル。

注2)本剤130mg/m²(体表面積)を第1日に点滴投与し、カペシタビン1,000mg/m²を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す。

注3)本剤130mg/m²(体表面積)、ベバシズマブ7.5mg/kg(体重)を第1日に点滴投与し、カペシタビン1,000mg/m²を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す。

注4)本剤85mg/m²(体表面積)を第1日に、ホリナート200mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与400mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与600mg/m²(体表面積)をそれぞれ第1、2日に投与することを2週毎に繰り返す。

注5)log-rank検定。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金)を形成し、癌細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製及び転写を阻害する。

18.2 抗腫瘍効果

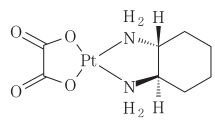
ヒト大腸癌由来SW480、HCT116、SW620及びHT-29細胞株、ヒト膵癌由来PANC-1、MIA PaCa-2及びSW1990細胞株、ヒト胃癌由来AGS、MKN1、MKN45、MKN74及びNCI-N87細胞株(*in vitro*)並びにヌードマウス移植可ヒトHT-29及びMKN45細胞株において、強い抗腫瘍効果が認められた[33)34)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:オキサリプラチン(Oxaliplatin)(JAN)

化学名:(*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyclohexane-1,2-diamine-κ*N*, κ*N*']['ethanedioato(2-)-κ*O*¹, κ*O*²]platinum

化学構造式:



分子式：$C_8H_{14}N_2O_4Pt$
分子量：397.29
性　状：白色の結晶性の粉末である。
水に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。
旋光度：$[\alpha]_D^{20}$：+74.5～+78.0°（乾燥物に換算したもの 0.250g、水、50mL、100mm）

20. 取扱い上の注意

20.1 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
20.2 15℃以下での保存は推奨されない。[14.1.1 参照]

22. 包装

〈エルプラット点滴静注液50mg〉
1バイアル
〈エルプラット点滴静注液100mg〉
1バイアル
〈エルプラット点滴静注液200mg〉
1バイアル

23. 主要文献

1) Shirao K, et al.：Jpn J Clin Oncol. 2006；36：295-300.
2) Boku N, et al.：Jpn J Clin Oncol. 2007；37：440-445.
3) Yamada Y, et al.：Jpn J Clin Oncol. 2006；36：218-223.
4) 米国添付文書
5) 社内資料：進行・再発の結腸・直腸癌の本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法に関する資料
6) Larzillière I, et al.：Am J Gastroenterol. 1999；94：3387-3388.
7) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：オキサリプラチン(切除不能進行・再発胃癌)
8) 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：オキサリプラチン(小腸癌)
＊9) 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：オキサリプラチン(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
10) 社内資料：遺伝毒性試験
11) 社内資料：生殖毒性試験
12) 社内資料：ラット乳汁移行試験
13) André T, et al.：N Engl J Med. 2004；350：2343-2351.
14) André T, et al.：J Clin Oncol. 2009；27：3109-3116.
15) 社内資料：サル心毒性に関する試験
16) 社内資料：薬物動態(母集団薬物動態解析)
17) 社内資料：ラット組織分布試験
18) Graham MA, et al.：Clin Cancer Res. 2000；6：1205-1218.
19) 社内資料：外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験
20) Takimoto CH, et al.：J Clin Oncol. 2003；21：2664-2672.
21) Doi T, et al.：Jpn J Clin Oncol. 2010；40：913-920.
22) Goldberg RM, et al.：J Clin Oncol. 2004；22：23-30.
23) de Gramont A, et al.：J Clin Oncol. 2000；18：2938-2947.
24) Rothenberg ML, et al.：J Clin Oncol. 2003；21：2059-2069.
25) 社内資料：化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験
26) 社内資料：化学療法既治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験
27) Haller DG, et al.：J Clin Oncol. 2011；29：1465-1471.
28) Okusaka T, et al.：Cancer Sci. 2014；105：1321-1326.
29) Conroy T, et al.：N Engl J Med. 2011；364：1817-1825.
30) 社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する資料
31) Bang YJ, et al.：Lancet. 2012；379：315-321.
32) Noh SH, et al.：Lancet Oncol. 2014；15：1389-1396.
33) 社内資料：*In vitro*薬効薬理試験
34) 社内資料：*In vivo*薬効薬理試験

＊＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社　文献請求窓口
〒336-8666　さいたま市南区沼影1丁目11番1号
電話　0120-989-813
FAX　048-838-2121

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社ヤクルト本社

東京都港区海岸1-10-30

＊＊26.2 販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1

日本標準商品分類番号
87424

	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
承認番号	22000AMX01082	22000AMX01084
販売開始	1994年 4 月	

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方　イリノテカン塩酸塩注射液
劇薬、処方箋医薬品注）

カンプト®点滴静注40mg
カンプト®点滴静注100mg

CAMPTO® 40mg for I.V. infusion
CAMPTO® 100mg for I.V. infusion

貯法：室温保存
有効期間：3年

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

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

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

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

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

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

1.5.2 投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満（膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.1、7.3 参照]

1.5.3 投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上（膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上）であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

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

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

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

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

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

2.8 アタザナビル硫酸塩を投与中の患者[1.2、10.1 参照]

2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[1.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
成分・含量	1バイアル中 日局イリノテカン塩酸塩水和物 40mg/2mL	1バイアル中 日局イリノテカン塩酸塩水和物 100mg/5mL
添加剤	1バイアル中 D-ソルビトール90mg、乳酸、 pH調節剤（水酸化ナトリウム）	1バイアル中 D-ソルビトール225mg、乳酸、 pH調節剤（水酸化ナトリウム）

3.2 製剤の性状

販売名	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
pH	3.0～4.0	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	1.0～1.3	
外観	微黄色澄明の液	

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な膵癌〉

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

注)本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

6. 用法及び用量

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

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

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

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

なお、A～C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

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

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

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

投与可能条件

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

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

〈治癒切除不能な膵癌〉

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

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

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

減量基準

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

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

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

注2)CTCAE version 4.0。

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

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

8.3 骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。[1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.6、11.1.7 参照]

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

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

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

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

8.8 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがある。

〈小児悪性固形腫瘍〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病の患者

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

9.1.2 全身衰弱が著しい患者

副作用が強く発現するおそれがある。

9.1.3 遺伝性果糖不耐症の患者

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

9.1.4 グルクロン酸抱合異常の患者

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

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

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

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈小児悪性固形腫瘍〉

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

〈小児悪性固形腫瘍以外〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物 ベクロニウム臭化物 ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン等) リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバプタン塩酸塩等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCが約40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制

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

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

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

11.1.2 高度な下痢、腸炎

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

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

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

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

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

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

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

11.1.3 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

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

11.1.4 間質性肺炎(2.4%)

[8.5、8.7 参照]

11.1.5 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

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

11.1.6 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.7 急性腎障害(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.8 血栓塞栓症

肺塞栓症(頻度不明)、静脈血栓症(頻度不明)があらわれることがある。

11.1.9 脳梗塞(頻度不明)

11.1.10 心筋梗塞(頻度不明)、狭心症発作(頻度不明)

11.1.11 心室性期外収縮(0.8%)

11.2 その他の副作用

	副作用発現頻度			
	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振(80.9%)、悪心・嘔吐(77.2%)	腹痛	しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘、食道炎、吐血、腸管運動亢進
肝臓		AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		電解質異常	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿、クレアチニンクリアランス低下
呼吸器			気管支炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽、呼吸困難、PaO_2低下、上気道炎
過敏症			発疹、そう痒感	蕁麻疹
皮膚	脱毛		色素沈着、浮腫、紅斑、手足症候群、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎、発赤
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害
循環器			頻脈、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧、心電図異常
その他		倦怠感、発熱、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少	発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇、注射部位反応(発赤、疼痛等)、血管炎、流涙、熱感、腹水、鼻汁

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

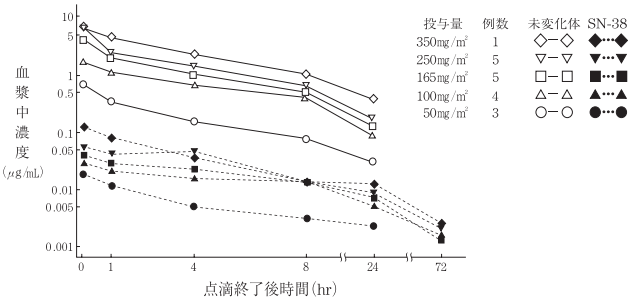
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。［9.4.2 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移

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

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

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

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

16.3.2 動物での組織分布

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

16.4 代謝

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

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

UGT1A1には*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*等の遺伝子多型が存在し、*UGT1A1*6*、もしくは*UGT1A1*28*においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順にSN-38Gの生成能力が低下し、SN-38の代謝が遅延する[1)~3)]。［9.1.5、17.3.1 参照］

日本人における*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*のアレル頻度は13.0～17.7%、8.6～13.0%との報告がある[14)]。

各種癌患者（176例）におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比[注2)]との関連性は次表のとおりである[3)]。

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

注2）SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

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

16.5 排泄

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

注1）本剤の承認された最大投与量は、180mg/m^{2}以下である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小細胞肺癌、非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

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

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

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

〈子宮頸癌、卵巣癌〉

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

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

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

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

〈胃癌(手術不能又は再発)〉

17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験

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

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

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

〈結腸・直腸癌(手術不能又は再発)〉

17.1.4 国内後期第Ⅱ相試験

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

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

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

〈乳癌(手術不能又は再発)〉

17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

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

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

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

〈有棘細胞癌〉

17.1.6 国内後期第Ⅱ相試験

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

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

安全性評価症例(41例)の主な副作用は、食欲不振80.5%(33/41例)、悪心・嘔吐75.6%(31/41例)、好中球減少71.8%(28/39例)、白血球減少65.9%(27/41例)、下痢48.8%(20/41例)、脱毛35.0%(14/40例)、ヘモグロビン減少(貧血)31.7%(13/41例)、腹痛26.8%(11/41例)、総蛋白減少26.8%(11/41例)、アルブミン減少22.5%(9/40例)、ALT上昇17.1%(7/41例)、AST上昇14.6%(6/41例)、ナトリウム異常10.0%(4/40例)、クロール異常10.0%(4/40例)であった[23][24]。

〈悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)〉

17.1.7 国内後期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)を対象とした本剤単独投与(1日1回、40mg/m^{2}を3日間連日点滴静注し、1週毎に繰り返す)の有効性は、次表のとおりであった[25]。

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

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

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

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

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

注1)Eastern Cooperative Oncology Group。

注2)log-rank検定。

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相試験におけるFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、レボホリナート200mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)の有効性は次表のとおりであった[28]。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

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

安全性評価症例36例における副作用発現頻度は100%であった。主な副作用は、好中球減少94.4%(34/36例)、白血球減少91.7%(33/36例)、悪心88.9%(32/36例)、血

小板減少88.9%(32/36例)、貧血86.1%(31/36例)、食欲不振86.1%(31/36例)、下痢83.3%(30/36例)、末梢性感覚ニューロパチー75.0%(27/36例)、脱毛66.7%(24/36例)、CRP上昇66.7%(24/36例)、リンパ球数減少66.7%(24/36例)、アルブミン減少63.9%(23/36例)、体重減少58.3%(21/36例)、AST上昇55.6%(20/36例)、ALT上昇55.6%(20/36例)、口内炎52.8%(19/36例)、味覚異常47.2%(17/36例)、便秘47.2%(17/36例)、倦怠感44.4%(16/36例)、LDH上昇44.4%(16/36例)であった。[5.2 参照]

17.3 その他

17.3.1 UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

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

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍作用

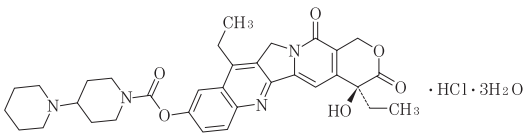
移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210及びP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す[31)~33)]。また、*in vitro*試験においてヒト膵癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

化学構造式：



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

分子量：677.18

性　状：本品は微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

本品は光によって徐々に黄褐色となり、分解する。

融点：約255℃(分解)。

本品は結晶多形が認められる。

20. 取扱い上の注意

凍結しないように注意すること。

22. 包装

〈カンプト点滴静注40mg〉

2mL[1バイアル]

〈カンプト点滴静注100mg〉

5mL[1バイアル]

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ヤクルト本社
医薬信頼性保証部
医薬営業部　くすり相談室
〒105-8660　東京都港区海岸1-10-30
電話：0120-589601
FAX：03-6747-8029

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社ヤクルト本社

東京都港区海岸1-10-30

＊＊2023年 9月改訂（第3版、用法変更）
＊2022年11月改訂（第2版、効能変更、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OD錠T20	ティーエスワン配合OD錠T25
承認番号	22500AMX00075000	22500AMX00076000
販売開始	2013年6月	2013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 有核型口腔内崩壊錠
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OD錠 T20
ティーエスワン® 配合OD錠 T25

TS-1 combination OD tablets

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OD錠T20	ティーエスワン配合OD錠T25
有効成分	1錠中 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錠中 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、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、アスパルテーム（L－フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、香料、黄色三二酸化鉄、青色2号アルミニウムレーキ	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、部分アルファー化デンプン、アスパルテーム（L－フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、香料、黄色三二酸化鉄、黄色5号アルミニウムレーキ

3.2 製剤の性状

販売名	ティーエスワン配合OD錠T20			ティーエスワン配合OD錠T25		
性状	口腔内崩壊性の有核錠である。片面の中央部が白色、他の部分がうすい青緑色の錠剤であり、特異なにおいがある。			口腔内崩壊性の有核錠である。片面の中央部が白色、他の部分がうすいだいだい色の錠剤であり、特異なにおいがある。		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
大きさ・質量	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)
	7.5	3.5	約146	8.0	3.9	約182
識別コード	TC41			TC43		

＊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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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

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

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

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]。

(3) 癌患者にTS-1のOD錠（水なし又は水ありで服用）とカプセル（水で服用）を空腹時に、各々40mg（20mg×2）で経口投与した場合、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

薬剤・投与法	5-FU	
	C_{max} (ng/mL)	AUC (0-48hr) (ng・hr/mL)
OD錠、水あり（Ⅰ群）	101.8	573.4
OD錠、水なし（Ⅱ群）	116.3	684.8
カプセル（Ⅰ群/Ⅱ群）[a]	106.4/112.1	594.2/642.4

a：Ⅰ群、Ⅱ群ともに水で服用。

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。

（カプセルの効能追加時）

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%)
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%)

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)
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。（カプセルの効能追加時）

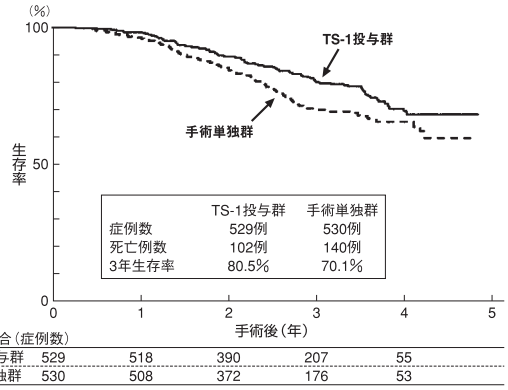
副作用	併用投与時発現率
	非小細胞肺癌（55例）
副作用発現率（グレード3以上）[a]	100.0%（61.8%）
白血球減少（2000/mm^{3}未満）	52.7%（5.5%）
好中球減少（1000/mm^{3}未満）	65.5%（29.1%）
ヘモグロビン減少（8g/dL未満）	90.9%（21.8%）
血小板減少（5×10^4/mm^{3}未満）	60.0%（1.8%）
AST上昇	14.5%
ALT上昇	14.5%
食欲不振（グレード3以上）	78.2%（12.7%）
悪心（グレード3以上）	65.5%（10.9%）
嘔吐（グレード3以上）	38.2%（7.3%）
下痢（グレード3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

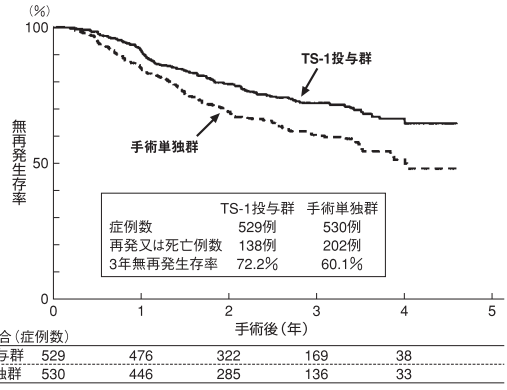
〈胃癌〉

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



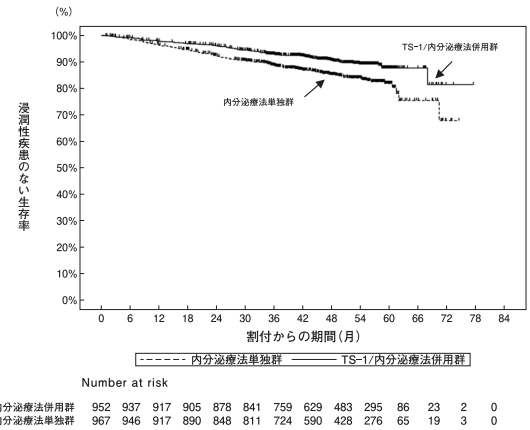
リスク集合（症例数）					
TS-1投与群	529	476	322	169	38
手術単独群	530	446	285	136	33

〈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]。

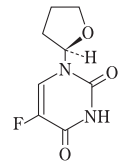
18.2 抗腫瘍効果

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

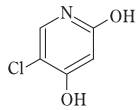
一般的名称：テガフール（Tegafur）
化学名：5-Fluoro-1-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil
分子式：$C_8H_9FN_2O_3$
分子量：200.17
性　状：白色の結晶の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（95）にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。メタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。
化学構造式：



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）

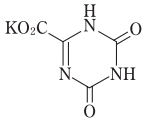
19.3 オテラシルカリウム

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

20．取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

22．包装

〈ティーエスワン配合OD錠T20〉

PTP包装（乾燥剤入り）：56錠（14錠×2×2）、
140錠（14錠×2×5）

〈ティーエスワン配合OD錠T25〉

PTP包装（乾燥剤入り）：56錠（14錠×2×2）、
140錠（14錠×2×5）

＊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］

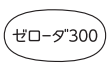
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

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。

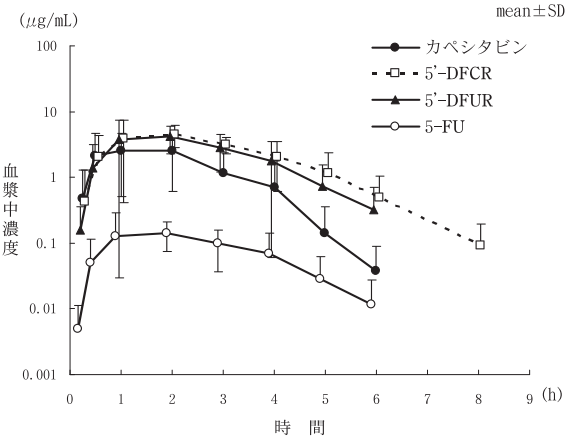
16.1.2 B法で投与した場合の血漿中濃度

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〉

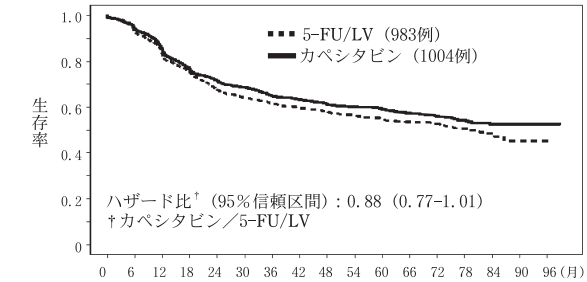
17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験

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）。52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

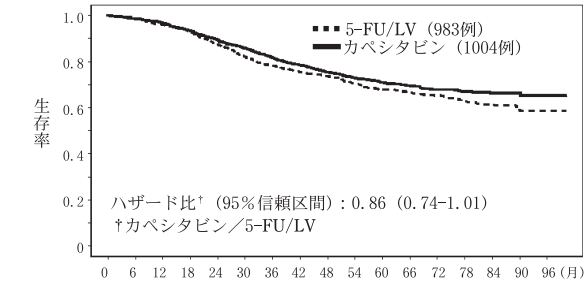


<リスク集合の大きさ>

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

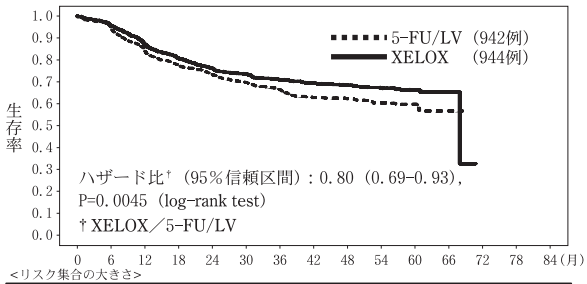
カットオフ日：2007年6月4日

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

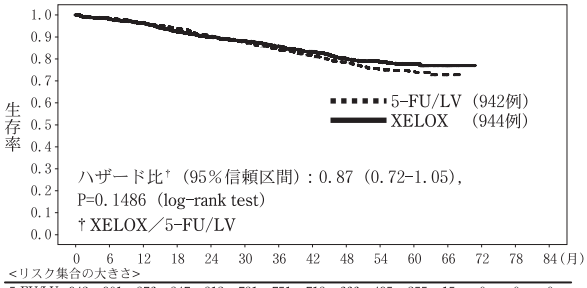


<リスク集合の大きさ>

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

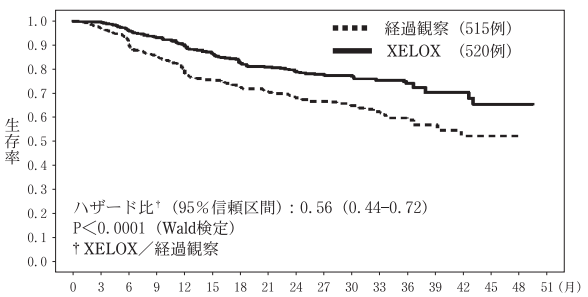
副作用はXELOX療法では302/311例（97.1%）に発現した。主な副作用は、悪心181例（58.2%）、下痢169例（54.3%）、嘔吐131例（42.1%）、疲労113例（36.3%）、錯感覚103例（33.1%）等であった（カットオフ日：2006年8月31日）。[7.3参照]

〈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

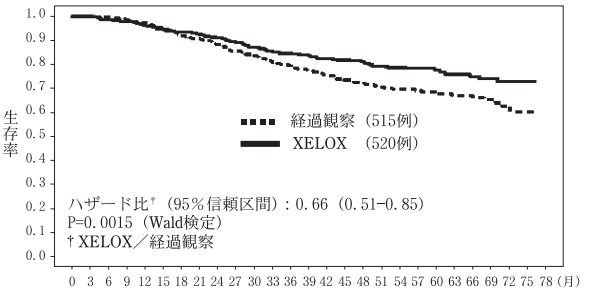


<リスク集合の大きさ>

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）

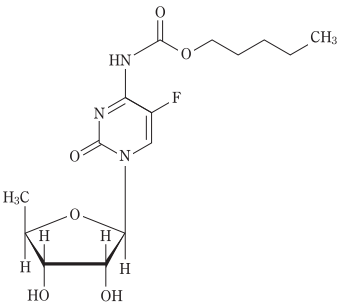
化学名：(+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

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

＊＊2024年6月改訂（第4版）
＊2024年3月改訂（第3版、効能変更、用法変更及び用量変更）
貯　　法：2～8℃に保存
有効期間：3年

DF

日本標準商品分類番号
874223

劇薬、
処方箋医薬品注）

抗悪性腫瘍剤

フルオロウラシル注射液

5-FU注250mg
5-FU注1000mg

5-FU Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	250mg	1000mg
承認番号	22500AMX00515	22300AMX00065
販売開始	2013年6月	2011年6月

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
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 メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。[8.1参照]

1.3 頭頸部癌及び食道癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。[8.3参照]

1.4 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、10.1参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な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［1.4、10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		5-FU注250mg	5-FU注1000mg
容量（1瓶中）		5mL	20mL
有効成分	日局フルオロウラシル	250mg	1000mg
添加剤	トロメタモール	423.5mg	1694mg

3.2 製剤の性状

販売名	5-FU注250mg	5-FU注1000mg
色・性状	無色～微黄色の澄明な注射液	
pH	8.2～8.6	
浸透圧比	約4	

＊4．効能又は効果

○下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌
ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。
食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
頭頸部癌、食道癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.1 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。

5.1.1 患者の病期、全身状態、*UGT1A1*注）遺伝子多型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2、17.1.3参照]

5.1.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

注）イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素の一分子種である。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

＊5.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用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において、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6．用法及び用量

6.1 単独で使用する場合

1）フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。

2）フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。

3）フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。

4）フルオロウラシルとして、通常、成人には1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。

また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日5mg/kgを適宜注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

6.2 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、6.1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

＊6.3 頭頸部癌、食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m^2（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合に

は少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。
なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

6.4 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1)通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m^2(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m^2(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m^2(体表面積)を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

2)通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m^2(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m^2(体表面積)を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

3)通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m^2(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m^2(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m^2(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

6.5 小腸癌、治癒切除不能な膵癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m^2(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m^2(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m^2(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。
なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈頭頸部癌、食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

＊7.1 本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.2 オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

7.2.1 2クール目以降の投与可能条件

投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「7.2.2 減量基準」及び「7.2.3 減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。

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

7.2.2 減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「7.2.3 減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の本剤急速静脈内投与を中止する。

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

注1)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。
注2)CTCAE version 4.0。

7.2.3 減量時の投与量

オキサリプラチン85mg/m^2、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m^2、本剤持続静注2,400mg/m^{2}で投与を開始した場合

投与レベル	オキサリプラチン	イリノテカン塩酸塩水和物	本剤持続静注
−1	65mg/m^2	150mg/m^2	1,800mg/m^2
−2	50mg/m^2	120mg/m^2	1,200mg/m^2
−3	中止	中止	中止

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄機能抑制、激しい下痢等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)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。
特に、本剤の効果を増強する薬剤を併用した療法(メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法等)を実施する場合には、致命的な経過をたどることがあるので各薬剤の電子添文を熟読すること。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.3参照]

8.2 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

〈頭頸部癌及び食道癌〉

8.3 本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合(特に同時併用する場合)に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の線維化・口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となることが知られているので、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。[1.3参照]

〈小腸癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

＊8.4 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法において、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：フルオロウラシル(小腸癌)」もしくは「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：フルオロウラシル(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)」等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。[8.1、11.1.3参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.3参照]

9.1.3 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験(ラット、マウス)で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、特に骨髄機能抑制、消化器障害(激しい下痢、口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)[1.4、2.2参照]	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
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させることがあるので、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	骨髄機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 激しい下痢(頻度不明)

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、補液等の適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.2 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・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 骨髄機能抑制(頻度不明)

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.4 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 白質脳症等を含む精神神経障害(頻度不明)

白質脳症(初期症状:歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがある。

11.1.6 うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、心室性頻拍(いずれも頻度不明)

11.1.7 重篤な腎障害(頻度不明)

急性腎障害、ネフローゼ症候群等があらわれることがある。なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。

11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.9 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全まで至ることがある。劇症肝炎があらわれることがある。

11.1.10 肝硬変(頻度不明)

11.1.11 消化管潰瘍、重症な口内炎(いずれも頻度不明)

11.1.12 急性膵炎(頻度不明)

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

＊＊11.1.13 意識障害を伴う高アンモニア血症(頻度不明)

高アンモニア血症が発症した患者において、乳酸アシドーシスを併発したとの報告がある。

11.1.14 肝動脈内投与における肝・胆道障害(頻度不明)

胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。

11.1.15 手足症候群(頻度不明)

手掌・足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等があらわれることがある。

11.1.16 嗅覚障害(頻度不明)

嗅覚障害(長期投与症例に多い)があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがある。

11.1.17 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)

11.1.18 溶血性貧血(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器[a)]	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐	味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血	便秘	口角炎、舌炎、胸やけ
肝臓				AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓		蛋白尿		BUN上昇、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下
精神神経系	倦怠感			めまい、末梢神経障害(しびれ、知覚異常等)
皮膚[b)]		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、そう痒感、紅潮		爪の異常、光線過敏症
過敏症		発疹		
循環器				心電図異常(ST上昇、T逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶
眼				流涙、結膜炎
動脈内投与時				カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成
その他		発熱、頭痛		糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

a)潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。
b)動脈内投与により、注入側の皮膚にこれらの症状が強くあらわれることがある。
注)発現頻度は1970年2月までの副作用頻度調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 静脈内投与により、血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

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

14.1.3 動脈内投与により、動脈支配領域に疼痛、発赤、紅斑、水疱、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚・筋壊死にまで至ることがある。また、同領域にしびれ、麻痺等の神経障害があらわれることがある。これら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。

14.1.4 肝動脈内投与において、標的とする部位以外の動脈への流入により胃・十二指腸潰瘍、出血、穿孔等を起こすことがあるので、造影等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

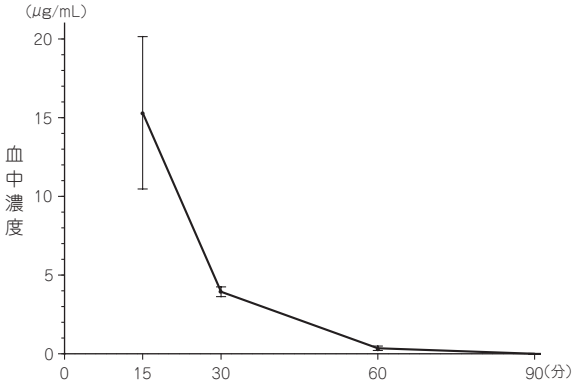
15.1.2 フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 急速静脈内投与

(1)癌患者5例に5-FU 500mg/bodyをone shot 静注後の平均血中濃度は、15分で15.3、30分で3.9、60分で0.35μg/mLと推移し、投与後90分には検出限界以下になった[1)]。



血中濃度推移(n=5)

(2)癌患者8例に5-FU 9～16mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2)](外国人データ)。

薬物動態パラメータ

パラメータ / 投与量	半減期(min)		CL (mL/min)	Vd (L/kg)
	$T_{1/2}\alpha$	$T_{1/2}\beta$		
9～16mg/kg	2.1±0.5	18.9±2.2	776.8±91.3	0.38±0.1

mean±SEM, n=8

16.1.2 持続点滴静脈内投与

癌患者14例に5-FU 60mg/kgを1500mLの電解質輸液で希釈し、48時間かけて末梢静脈より持続点滴静注したとき、点滴投与中の5-FU血中濃度は約6時間で定常状態(約0.6μg/mL)に達し、その後持続的に推移した[3)]。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

癌患者に5-FU-2-^{14}C 14mg/kgを静脈内投与したとき、4～5時間後の放射比活性は腫瘍、小腸粘膜で高く、次いで肝臓、リンパ節に高い分布を示した[4)](外国人データ)。

16.3.2 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった(*in vitro*)。

添加濃度(μg/mL)	1	10	25
血漿蛋白結合率(%)	7.5	10.3	9.0

平衡透析法による

16.4 代謝

癌患者に5-FU-2-^{14}C 14mg/kgを静脈内投与したとき、尿中代謝物は投与後45分以内では未変化体の比率が91.5%と高かったが、経時的にα-fluoro-β-ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加した[4)](外国人データ)。

16.5 排泄

癌患者に5-FU-2-^{14}C 15mg/kgを静脈内投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO_2として57%、尿中に18%排泄された[4)](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

〈各種悪性腫瘍〉

17.1.1 国内臨床試験

国内32施設において、各種悪性腫瘍患者を対象とした単独使用例と併用使用例別の成績概要は以下のとおりであった。なお、有効率は日本癌治療学会判定基準の「軽快」、Karnofsky判定基準の「1-A」以上、あるいは各部門判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した[5-12)]。

[静脈内投与]

対象疾患	単独使用例	併用使用例
	有効率 (有効例/症例数)	有効率 (有効例/症例数)
胃癌	27.3%(41/150)	37.8%(202/535)
肝癌	22.2%(2/ 9)	40.9%(36/ 88)
結腸・直腸癌	41.9%(13/ 31)	49.3%(36/ 73)
乳癌	35.1%(13/ 37)	58.7%(37/ 63)
膵癌	21.1%(4/ 19)	23.1%(3/ 13)
子宮癌 (頸癌、体癌)	−	57.1%(24/ 42)
卵巣癌	100.0%(1/ 1)	56.0%(28/ 50)
食道癌	33.3%(2/ 6)[a)]	12.5%(2/ 16)
肺癌	9.1%(1/ 11)[a)]	25.8%(89/345)
頭頸部腫瘍	40.0%(2/ 5)[a)]	78.1%(25/ 32)

a)参考値(他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため)

[動脈内投与]

対象疾患	有効率(有効例/症例数)
胃癌	50.0%(11/ 22)
肝癌	52.7%(29/ 55)
乳癌	81.0%(17/ 21)
肺癌	72.7%(8/ 11)
頭頸部腫瘍	75.0%(18/ 24)

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.2 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、ホリナート400mg/m^2 注1)、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m^{2}を急速静脈内投与、本剤2400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM1000mg/m^{2}の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の有効性は次表のとおりであった。対象患者はECOG注2) Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された[13,14]。

投与群	例数(ITT)	生存期間(主要評価項目)	
		中央値(月)	ハザード比 P値注3)
FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62
GEM単独投与	128	6.9	P<0.001

FOLFIRINOX法群における有害事象発現頻度は100%(166/166例)注4)であった。主な有害事象は、貧血90.4%(150/166例)、疲労87.3%(144/165例)注5)、γ-GTP増加83.7%(139/166例)、血中ALP増加83.0%(137/165例)注5)、好中球数減少79.9%(131/164例)注6)、悪心79.5%(132/166例)、血小板数減少75.2%(124/165例)注5)、下痢73.3%(121/165例)注5)及び末梢性感覚ニューロパチー70.5%(117/166例)であった。[5.1.1参照]

注1)ホリナート400mg/m^{2}はレボホリナート200mg/m^{2}に相当
注2)Eastern Cooperative Oncology Group
注3)log-rank検定
注4)安全性解析対象集団167例のうち、有害事象が収集できなかった1例を除く166例による集計
注5)当該事象に関する安全性情報が収集できなかった1例を除く165例による集計
注6)当該事象に関する安全性情報が収集できなかった2例を除く164例による集計

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、レボホリナート200mg/m^2、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m^{2}を急速静脈内投与、本剤2400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)の有効性は次表のとおりであった。対象患者はECOG注1) Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

奏効率(有効例/適格例)
38.9%(14/36)

FOLFIRINOX法における副作用発現頻度は100%(36/36例)であった。主な副作用は、好中球数減少94.4%(34/36例)、白血球数減少91.7%(33/36例)、血小板数減少及び悪心 各88.9%(32/36例)、貧血及び食欲不振 各86.1%(31/36例)、下痢及びC-反応性タンパク増加 各83.3%(30/36例)、末梢性感覚ニューロパチー75.0%(27/36例)及びリンパ球数減少72.2%(26/36例)であった。[5.1.1参照]

注1)Eastern Cooperative Oncology Group

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。

他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボゾームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている[15,16]。

18.2 抗腫瘍性

NCI(National Cancer Institute,米国)抗癌剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した[17](マウス移植腫瘍でのデータ)。

実験腫瘍		投与経路	抗腫瘍効果		
			T/C(%)	効果	効果判定基準
腹水型腫瘍	Leukemia L1210(白血病)	腹腔内	180	2+	T/C≧125%
	Leukemia P388(白血病)	腹腔内	220	2+	≧120
	Melanoma B16(メラノーマ)	腹腔内	140	+	≧125
	Lewis Lung carcinoma(肺癌)	静脈内	150	+	≧140
	Colon 26(大腸癌)	腹腔内	200	2+	≧130
固形腫瘍	Colon 38(大腸癌)	皮 下	0	3+	≦ 42
	CD8F$_1$(乳癌)	皮 下	0	3+	≦ 42

効果 { +：やや有効 / 2+：有効 / 3+：著効 }　T/C { 腹水型腫瘍：生存日数の対control比 / 固形腫瘍：腫瘍重量の対control比 }

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

フルオロウラシル(Fluorouracil)

化学名

5-Fluorouracil

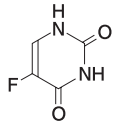
分子式

$C_4H_3FN_2O_2$

分子量

130.08

化学構造式



性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

溶解性

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点

約282℃(分解)

分配係数

$\log P'_{OCT} = -1.00$

(測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7.4緩衝溶液)

22. 包装

〈5-FU注250mg〉

5mL[10瓶]

〈5-FU注1000mg〉

20mL[5瓶]

23. 主要文献

1) 菊地金男ほか: 癌と化学療法. 1979; 6: 559-565
2) Christophidis N, et al.: Clinical Pharmacokinetics. 1978; 3: 330-336
3) 小池明彦ほか: 癌と化学療法. 1990; 17: 1309-1314
4) Chaudhuri NK, et al.: Biochem Pharmacol. 1959; 1: 328-341
5) 菊地金男ほか: 癌の臨床. 1967; 13: 670-676
6) 木村禧代二: 癌の臨床. 1968; 14: 184-191
7) 坂部孝ほか: 日大医学雑誌. 1970; 29: 352-366
8) 古江尚ほか: 癌の臨床. 1970; 16: 896-909
9) 田口鐵男ほか: 癌の臨床. 1973; 19: 105-109
10) 斉藤達雄ほか: 最新医学. 1973; 28: 903-911
11) 三浦健ほか: 癌と化学療法. 1974; 1: 595-613
12) 太田和雄ほか: 治療. 1974; 56: 888-894
13) Conroy T, et al.: N Engl J Med. 2011; 364: 1817-1825
14) 社内資料: 膵癌FOLFIRINOX法に関する海外臨床試験
15) Hartmann KU, et al.: J Biol Chem. 1961; 236: 3006-3013
16) Spiegelman S, et al.: Cancer. 1980; 45: 1129-1134
17) Goldin A, et al.: Eur J Cancer. 1981; 17: 129-142

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8　添付文書（案）

エンコラフェニブ（以下、本剤）は、日本において「ビラフトビ®カプセル 50mg」及び「ビラフトビ®カプセル 75mg」の販売名で製造販売承認されている。既承認の効能又は効果は、2019 年 1 月に製造販売承認された MEK 阻害剤であるビニメチニブとの併用療法における「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」、2020 年 11 月に製造販売承認事項一部変更承認（以下、一変承認）された抗 EGFR 抗体であるセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用療法、又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用療法における「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、並びに 2024 年 5 月に一変承認されたビニメチニブとの併用療法における「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌」及び「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」である。

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、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤を「*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して投与可能にすることを目的としている。添付文書（案）は、既存の添付文書［2024 年 5 月改訂（第 6 版）］を基に、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改訂がある項及びその設定根拠を示す。

1.8.1　効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

4.効能又は効果

〇*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

〇~~がん化学療法後に増悪した~~*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

〇がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌

〇*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

取消線部：削除

1.8.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠

「*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の効能又は効果（案）は、国際共同第III相試験（ONO-7702-03/C4221015 試験、以下、03 試験）の成績に基づき設定した。

03 試験の無作為化第III相（以下、P3）パートとして、BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん（以下、mCRC）の一次治療を対象に本剤、セツキシマブ及び mFOLFOX6（フルオロウラシル、ホリナート［レボホリナート］及びオキサリプラチンの併用療法）の併用療法（以下、EC＋mFOLFOX6）の対照群に対する有効性及び安全性を検討した。対照群は mFOLFOX6±ベバシズマブ、CAPOX（カペシタビン及びオキサリプラチンの併用療法）±ベバシズマブ、又は FOLFOXIRI（フルオロウラシル、ホリナート［レボホリナート］、オキサリプラチン及びイリノテカンの併用療法）±ベバシズマブのいずれかを治験責任医師が選択することとした。なお、同じ 03 試験のコホート 3 として、BRAF V600E 変異を有する mCRC の一次治療を対象に、本剤、セツキシマブ及び FOLFIRI（フルオロウラシル、ホリナート［レボホリナート］及びイリノテカンの併用療法）の併用療法（以下、EC＋FOLFIRI）の対照群（FOLFIRI±ベバシズマブ）に対する有効性及び安全性を評価中である。

本一変申請は、03 試験の P3 パートにおける EC＋mFOLFOX6 の結果に基づいている。

03 試験の P3 パートでは、2 つの主要評価項目を設定した。一つは EC＋mFOLFOX6 群及び対照群にそれぞれ最初に割付られた各 110 例（計 220 例）を解析対象集団（ORR Subset）とした盲検下独立中央判定（以下、BICR 判定）による奏効率（以下、ORR）であり、もう一つは EC＋mFOLFOX6 群に割付られた 236 例及び対照群に割付られた 243 例（計 479 例）を解析対象集団（FAS: Full Analysis Set）とした BICR 判定による無増悪生存期間（以下、PFS）である。BICR 判定による ORR 解析のデータカットオフ日（2023 年 12 月 22 日）は、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群に無作為に割り付けられた最初の各群 110 例が無作為割付後 8 カ月経過した時点、又は P3 パートへの被験者の登録が完了した時点のいずれか遅い時点とし、BICR 判定による PFS 解析のデータカットオフ日（2025 年 1 月 6 日）は、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群において PFS イベントが 230 件発生し、かつ P3 パートへの被験者の登録完了後 12 カ月経過した時点とした。

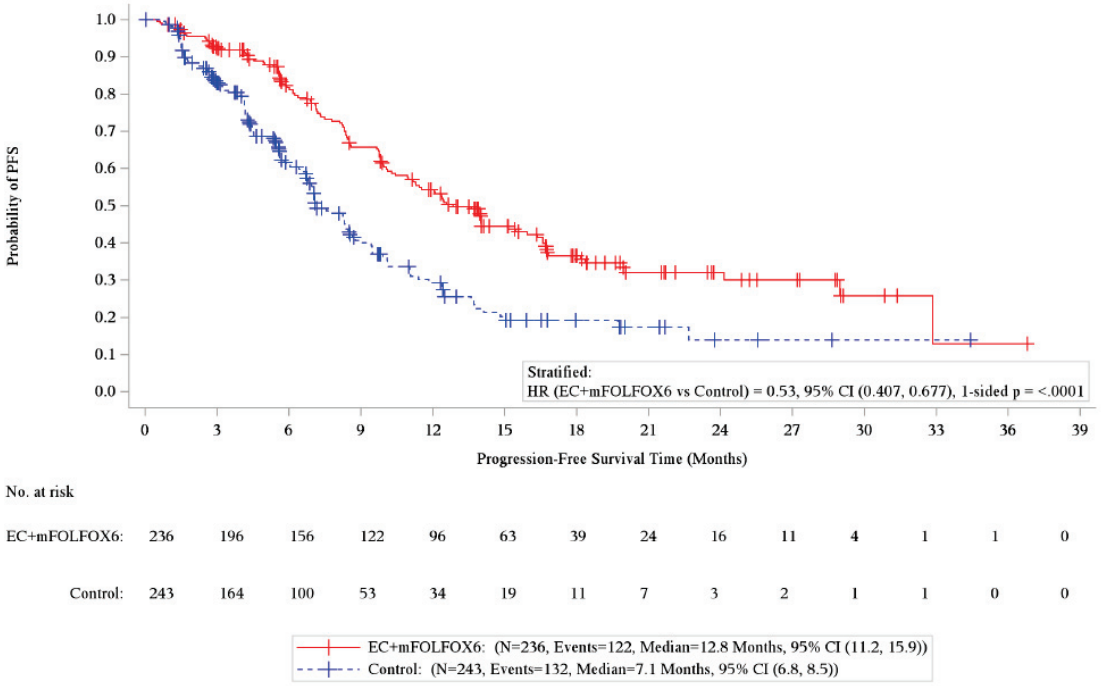
2023 年 12 月 22 日をデータカットオフ日とした主要評価項目の ORR（BICR 判定）は、EC＋mFOLFOX6 群で 60.9%（95%信頼区間［以下、CI］［51.6, 69.5］）及び対照群で 40.0%（95%CI［31.3, 49.3］）であり、EC＋mFOLFOX6 群の対照群に対する優越性が検証された（オッズ比：2.443、95%CI［1.348, 4.380］、99.8%CI［0.989, 6.089］、p 値［片側］：0.0008、有意水準［片側］：0.001）。

2025 年 1 月 6 日をデータカットオフ日とした PFS のイベント発生数は、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群においてそれぞれ 122 件（51.7%）及び 132 件（54.3%）であった。もう一つの主要評価項目の PFS（BICR 判定）の中央値は、EC＋mFOLFOX6 群で 12.8 カ月（95%CI

［11.2, 15.9］）及び対照群で 7.1 カ月（95%CI［6.8, 8.5］）であり、EC＋mFOLFOX6 群の対照群に対する優越性が検証された（ハザード比：0.53、95%CI［0.407, 0.677］、95.4%CI［0.405, 0.680］、p 値［片側］：0.0001 未満、有意水準［片側］：0.023）（図 1.8-1 参照）。

図 1.8-1　　PFS（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線：EC＋mFOLFOX6 群 vs 対照群（03 試験、P3 パート）

解析対象集団：Phase 3 EC+mFOLFOX6 and Control Arms Full Analysis Set



CI based on the Brookmeyer and Crowley method.
Stratified by ECOG PS and Region.
Hazard ratio based on Cox proportional hazards model; under proportional hazards, hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of EC+mFOLFOX6 compared to Control.
p-value based on stratified log-rank test.

2025 年 1 月 6 日をデータカットオフ日とした副次評価項目である全生存期間（以下、OS）のイベント発生数は、EC＋mFOLFOX6 群及び対照群においてそれぞれ 94 件（39.8%）及び 148 件（60.9%）、OS の中央値はそれぞれ 30.3 カ月（95%CI［21.7, NE］）及び 15.1 カ月（95%CI［13.7, 17.7］）であり、EC＋mFOLFOX6 群では対照群と比較して OS の有意な延長が示された（ハザード比 0.49、95%CI［0.375, 0.632］、p 値［片側］：0.0001 未満、有意水準［片側］：0.012）。なお、OS の解析は中間解析であり、最終解析に必要なイベント数の 81.5%のイベント数（242 イベント）で実施され、事前に規定した統計解析手順に従い有意水準［片側］を 0.012 として解析した。また、［2.7.3.6］に示したとおり、日本人集団におけるこれらの有効性評価項目はいずれも、全体集団と比較して大きな差異は認められなかった。FAS を解析対象集団とした ORR（BICR 判定）は、EC＋mFOLFOX6 群で 65.7%（95%CI［59.4, 71.4］）及び対照群で 37.4%（95%CI［31.6, 43.7］）であり、2023 年 12 月 22 日を

データカットオフ日とした主要評価項目（解析対象集団：ORR Subset）の ORR（BICR 判定）と一貫した結果であった。

以上のように、BRAF V600E 変異を有する mCRC の一次治療として、03 試験において EC＋mFOLFOX6 群は対照群と比較して優れた有効性を示したことから、本一変申請における効能又は効果（案）は、本剤の結腸・直腸がんに関する既承認の効能又は効果から「がん化学療法後に増悪した」を削除した「*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定した。

1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意（案）

5.効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

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

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈~~がん化学療法後に増悪した~~*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.4 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2、17.1.3 参照］

5.5 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。

~~5.6 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。~~

〈がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉

5.6 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。

5.7 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.4 参照］

取消線部：削除、下線部：追記／変更

1.8.1.4　　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

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

本剤の作用機序並びに 03 試験で対象とした被験者及びその臨床成績を踏まえ、本剤投与により期待される効果を得るためには、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 *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と同様に、BRAF 遺伝子変異陽性を適切な検査により確認することが重要であると考えた。なお、BRAF 遺伝子変異を検出する体外診断用医薬品については、既承認の MEBGEN RASKET™-B キット、therascreen BRAF V600E 変異検出キット RGQ「キアゲン」、Idylla™ RAS-BRAF Mutation Test「ニチレイバイオ」及び Guardant360 CDx がん遺伝子パネルを引き続き利用する計画であり、これらの検査を用いて患者を選択することが重要であると考え、当該注意喚起を設定した。

5.4（「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。）

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 *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と同様に、「*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対しても「17. 臨床成績」における記載事項を含め、本剤による治療のベネフィット／リスクを十分理解した上で適応患者を選択する必要があることから、当該注意喚起を設定した。

5.5（本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。）

BRAF 遺伝子変異を有する CRC における術後補助療法としての本剤の有効性及び安全性の成績は得られていないため、当該注意喚起を設定した。

5.6（本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。の削除）

1.8.1.2 に示したとおり、03 試験の P3 パートにおいて BRAF V600E 変異を有する mCRC の一次治療として、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性及び安全性が確認されたことから、当該注意喚起を削除した。

1.8.2　用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈~~がん化学療法後に増悪した~~*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

~~セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及び~~セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして300mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

取消線部：削除、下線部：追記

1.8.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の用法及び用量（案）は、03 試験の P3 パートの臨床成績に基づき設定した。

03 試験における本剤の用法及び用量は、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫又は BRAF V600 変異を有する mCRC を対象とした本剤単剤療法の第I相試験（以下、CLGX818X2101 試験）、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC を対象とした本剤及びセツキシマブ±PI3K 阻害剤であるアルペリシブ併用療法の第Ib／II相試験（以下、CLGX818X2103 試験）、並びに一次治療又は二次治療後に病勢進行した BRAF V600E 変異を有する mCRC を対象に、対照群に対する本剤、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法群（以下、3 剤群）又は本剤及びセツキシマブの 2 剤併用療法群（以下、2 剤群）の有効性及び安全性を検討した国際共同第III相試験（以下、ARRAY-818-302 試験）に基づいて設定した。

CLGX818X2101 試験において、用量制限毒性（以下、DLT）の発現頻度及び減量を必要とした患者数に基づき、本剤を単剤で用いた場合、300 mg 1 日 1 回経口投与（以下、QD）が推奨用法及び用量と判断された。

CLGX818X2103 試験の第Ib 相パートにおいて、セツキシマブ（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2 を毎週投与）に本剤 100 mg QD、200 mg QD、400 mg QD 及び 450 mg QD を併用した場合の忍容性及び安全性を検討した結果、いずれの併用用量においても本剤は最大耐用量には達しなかった。DLT の発現頻度、その他の安全性データ、薬物動態データを考慮し、

本剤及びセツキシマブの併用療法における本剤の推奨用法及び用量は 400 mg QD と結論付けられた。しかしながら、CLGX818X2101 試験において単剤投与時の本剤の推奨用法及び用量は 300 mg QD と判断されたこと、CLGX818X2103 試験においてセツキシマブ併用時の本剤の推奨用法及び用量は 400 mg QD と結論付けられたものの評価例数が限られていたことから、セツキシマブ併用時の安全性に配慮した結果、セツキシマブ併用時の本剤の用法及び用量は、400 mg QD ではなく 300 mg QD がより適切であると判断した。

ARRAY-818-302 試験において、3 剤群又は 2 剤群のいずれも本剤の用法及び用量は 300 mg QD と設定した。ARRAY-818-302 試験の結果、3 剤群及び 2 剤群のいずれも忍容であり、かつ対照群に対して有意な ORR の改善及び OS の延長を示したことにより、日本では「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能又は効果として本剤 300 mg QD とビニメチニブ及びセツキシマブとの併用療法、並びに本剤 300 mg QD とセツキシマブとの併用療法が承認されている（既提出の eCTD：受付番号 320206002）。

一方、EC＋mFOLFOX6 の被験者の忍容性に関する情報が得られていなかったため、03 試験では P3 パートの実施に先立ち、安全性導入（以下、SLI）パートを設定し、本剤の用法及び用量を 300 mg QD として EC＋mFOLFOX6 の忍容性を評価した。SLI パートの結果、EC＋mFOLFOX6 は忍容であると判断し、P3 パートでは SLI パートと同一の用法及び用量を用いた。

1.8.1.2 に示したとおり、03 試験の P3 パートでは、主要評価項目である BICR 判定による ORR 及び PFS において EC＋mFOLFOX6 群の対照群に対する優越性が検証され、副次評価項目の OS においても有意な延長が示された。

安全性については、EC＋mFOLFOX6 群 232 例及び対照群 229 例において、治験薬と関連のある有害事象は 100.0%（232 例）及び 94.8%（217 例）、治験薬と関連のある重篤な有害事象は 19.4%（45 例）及び 21.8%（50 例）に認められた。EC＋mFOLFOX6 群において 20%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、悪心 50.0%（116 例）、貧血 33.6%（78 例）、好中球数減少及び嘔吐各 33.2%（77 例）、食欲減退 32.3%（75 例）、下痢及び発疹各 27.6%（64 例）、末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー各 26.7%（62 例）、疲労 24.1%（56 例）、無力症及び好中球減少症各 23.7%（55 例）、脱毛症 22.8%（53 例）、血小板数減少 22.4%（52 例）、関節痛 20.3%（47 例）であった。EC＋mFOLFOX6 群において 1%以上に認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象は、貧血 2.6%（6 例）、嘔吐及び発熱各 2.2%（5 例）並びに、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.3%（3 例）であった。対照群と比較して、EC＋mFOLFOX6 群において発現頻度が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、貧血［EC＋mFOLFOX6 群：33.6%（78 例）、対照群：19.7%（45

例）、以下同順］、嘔吐［33.2%（77 例）、19.2%（44 例）］、食欲減退［32.3%（75 例）、20.5%（47 例）］、発疹［27.6%（64 例）、2.2%（5 例）］、無力症［23.7%（55 例）、13.5%（31 例）］、脱毛症［22.8%（53 例）、11.4%（26 例）］、関節痛［20.3%（47 例）、0%（0 例）］、ざ瘡様皮膚炎［18.5%（43 例）、0.4%（1 例）］、皮膚色素過剰［18.1%（42 例）、3.1%（7 例）］、リパーゼ増加［17.7%（41 例）、5.7%（13 例）］、皮膚乾燥［14.7%（34 例）、3.9%（9 例）］及び低マグネシウム血症［14.7%（34 例）、2.2%（5 例）］であった。

対照群と比較して EC＋mFOLFOX6 群において一部発現頻度の高い治験薬と関連のある有害事象が認められたものの、いずれも各薬剤において認められている既知の事象であったことから、EC＋mFOLFOX6 における新たな安全性上のリスクは認められなかった。また、［2.7.4.7］に示したとおり、日本人集団における安全性は、全体集団と比較して大きな差異は認められなかった。

以上より、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC に対する本剤の用法及び用量（案）として、「セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

1.8.2.3　用法及び用量に関連する注意（案）

7.用法及び用量に関連する注意

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

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

7.2 本剤単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1日1回450mg投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。ビニメチニブを休薬又は中止した場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。［17.1.1参照］

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。

	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14日を超えて継続する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及びGrade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
心電図QT延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与~~再開すること~~。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、再発を繰り返す場合、1 段階減量して投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※1：Grade はNCI-CTCAEに準じる。

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

7.3 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にすること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※2	投与量
通常投与量	450mg1 日 1 回
1 段階減量	300mg1 日 1 回
2 段階減量	200mg1 日 1 回
3 段階減量	投与中止

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

〈がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

7.4 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にすること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※3	投与量
通常投与量	450mg1 日 1 回
1 段階減量	300mg1 日 1 回
2 段階減量	225mg1 日 1 回
3 段階減量	投与中止

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

〈~~がん化学療法後に増悪した~~*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

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

7.6 併用する全ての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。

~~7.6 ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。~~

~~7.7 セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。~~

7.7 併用する他の抗悪性腫瘍剤~~の選択に際して~~は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。~~関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。~~［17.1.2、17.1.3 参照］

7.8 化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。

7.9 がん化学療法後に増悪した患者に対して本剤を投与する場合には、関連学会の最新の

ガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※4	投与量
通常投与量	300mg1 日 1 回
1 段階減量	225mg1 日 1 回
2 段階減量	150mg1 日 1 回
3 段階減量	投与中止

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

副作用発現時の用量調節基準

（セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）及びビニメチニブとの併用時）

副作用	程度※5	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は 1 段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。7 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及びGrade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。
心電図QT延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc 値が 500ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与~~再開すること~~。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。

皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、再発を繰り返す場合、1 段階減量して投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※5：Grade は NCI-CTCAE に準じる。

副作用発現時の用量調節基準

（セツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時）

副作用	程度※6	処置
ぶどう膜炎	Grade 1	ぶどう膜炎に対する治療に反応しない場合、回復するまで休薬。42 日以内で回復し再開する場合、同量で投与。42 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 2	ぶどう膜炎に対する治療に反応しない場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。42 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。42 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。42 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。42 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2	28 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内で回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止を考慮。
	Grade 4	投与中止又は Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内で回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止。
心電図QT延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc 値が 500ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、2 回再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。

	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
悪心、嘔吐	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内で回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止を考慮。
	Grade 4	投与中止又は Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。28 日以内で回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止。

※6：Grade は NCI-CTCAE に準じる。

取消線部：削除、下線部：追記／変更

1.8.2.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

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

本剤は「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して既に承認されており、副作用発現時の用量調節基準はその承認の主たる評価資料である ARRAY-818-302 試験における本剤の用量調節基準に準じて設定されている。03 試験の本剤の用量調節基準は、BRAF V600E 変異を有する mCRC の一次治療を主な対象としていること、本剤及びセツキシマブの併用療法に化学療法（mFOLFOX6 又は FOLFIRI）を併用していることから、ARRAY-818-302 試験における本剤の用量調節基準とは一部異なっており、03 試験の用量調節基準により治験薬と関連のある有害事象を管理することが可能であった。したがって、03 試験で使用した用量調節基準に準じ、推奨される本剤の副作用発現時の用量調節基準を新たに設定した。なお、ARRAY-818-302 試験に準じて設定した用量調節基準と、03 試験に準じて設定した用量調節基準とを区別するため、それぞれの基準の冒頭に（セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）及びビニメチニブとの併用時）及び（セツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時）を追記した。

また、03 試験において本剤を減量して投与を継続する場合の投与量は、ARRAY-818-302 試験における投与量と同一であり、03 試験の用量調節基準を踏まえて投与量を調節することにより治験薬と関連のある有害事象を管理することが可能であった。したがって、本剤を減量して投与を継続する場合の投与量は、「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有

する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して設定していた基準と同一の基準を設定した。

7.6（併用する全ての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。）

BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者において、本剤と併用する全ての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した後に、本剤を単独で継続投与した場合の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

7.6（ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。の削除）

「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して本剤、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法を行う際の注意喚起として設定していた。本一変申請は、「*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して、本剤を他の抗悪性腫瘍剤との併用において投与可能にすることを目的としており、03 試験の臨床成績に基づき、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の一次治療に対して EC＋mFOLFOX6 を行う際についても同様に注意喚起する必要があること、7.6 として新たに「併用する全ての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。」を設定することに伴い、当該注意喚起は不要であると考え、削除した。

7.7（セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。の削除）

「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して本剤及びセツキシマブの 2 剤併用療法を行う際の注意喚起として設定していた。本一変申請は、「*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して、本剤を他の抗悪性腫瘍剤との併用において投与可能にすることを目的としており、03 試験の臨床成績に基づき、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の一次治療に対して EC＋mFOLFOX6 を行う際についても同様に注意喚起する必要があること、7.6 として新たに「併用する全ての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。」を設定することに伴い、当該注意喚起は不要であると考え、削除した。

7.7（併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。）

治療ラインによって使用される治療レジメンが異なることから、本剤、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法又は本剤及びセツキシマブの 2 剤併用療法、若しくは EC＋mFOLFOX6 のいずれを選択すべきか、患者の状態も考慮して適切に判断する必要があると考え設定した。なお、現行の当該注意喚起における「関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること」の記載は削除の上、後述のとおり 7.9 項にて当該内容を記載することとした。

7.8（化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。）

BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の一次治療については、03 試験の P3 パートにおける EC＋mFOLFOX6 の結果に基づいており、セツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

7.9（がん化学療法後に増悪した患者に対して本剤を投与する場合には、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。）

「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して、患者の状態に応じて本剤、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法又は本剤及びセツキシマブの 2 剤併用療法の適切な選択が行われるようにするため、「併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。」と設定していた。03 試験の臨床成績に基づき、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の一次治療として EC＋mFOLFOX6 が使用されることを踏まえ、治療ラインを明確にした上で設定した。

1.8.3　副作用（案）

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 皮膚悪性腫瘍

基底細胞癌（0.5%）、ケラトアカントーマ（0.5%）、新たな原発性悪性黒色腫（頻度不明）等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがある。［8.1参照］

11.1.2 眼障害

網膜障害（8.5%）、ぶどう膜炎（虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む）（1.0%）等の眼障害があらわれることがある。［8.3参照］

11.1.3 心機能障害

左室機能不全（0.3%）、駆出率減少（2.3%）等の心機能障害があらわれることがある。［8.5、9.1.1 参照］

11.1.4 肝機能障害

AST（5.4%）、ALT（6.8%）、γ-GTP（3.8%）、ビリルビン（1.0%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.5 横紋筋融解症（0.1%）

［8.6参照］

11.1.6 高血圧（2.1%）**、高血圧クリーゼ**（0.1%）

［8.7 参照］

11.1.7 出血

消化管出血（2.5%）等の出血があらわれることがある。

11.1.8 手掌・足底発赤知覚不全症候群（10.4%）

悪性黒色腫に対する本剤の単独投与時にビニメチニブとの併用投与時と比較して、手掌・足底発赤知覚不全症候群等の発現頻度が増加する傾向が認められているので、ビニメチニブを中止し本剤を継続する場合は、観察を十分に行い、これらの事象の発現に十分に注意すること。

11.1.9 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.8 参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少	リンパ球減少
心臓障害		動悸、期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症、心電図 QT 延長
耳及び迷路障害		耳鳴、回転性めまい
眼障害	霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症、視力障害、結膜

		炎
胃腸障害	下痢（31.4%）、悪心（34.8%）、嘔吐（22.2%）、腹痛、便秘、口内炎	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、膵炎、アミラーゼ増加
全身障害	疲労（24.8%）、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫（末梢性浮腫等）、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症、倦怠感
免疫系障害		過敏症
感染症及び寄生虫症		毛包炎、爪真菌症、咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎
代謝及び栄養障害	食欲減退、リパーゼ増加	高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛、血中 CK 増加	関節炎、背部痛、筋力低下、成長痛、筋骨格痛、四肢痛、頚部痛、四肢不快感、筋痙縮
精神・神経系障害	頭痛、味覚異常、末梢性ニューロパチー	顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯感覚、失神、傾眠、浮動性めまい
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水、発声障害
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎（26.0%）、発疹（湿疹、丘疹等）（27.8%）、脱毛症、皮膚乾燥、過角化、そう痒症、皮膚色素過剰	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘤、皮膚色素減少、脂肪織炎、紅斑、掌蹠角皮症、皮膚病変
血管障害		低血圧、ほてり
その他	体重減少	メラノサイト性母斑、体重増加、アクロコルドン、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌

下線部：追記／変更、下線点線部：移動

1.8.3.1　副作用（案）の設定根拠

「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の集計に、03 試験の P3 パートにおいて EC＋mFOLFOX6 の投与を受けた 232 例に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）を加え、設定した。

1.8.4　その他の注意（案）

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにおいて、臨床曝露量の 3.3 倍に相当する用量から雄性生殖器への影響（精細管変性、精子数減少等）が認められた。

15.2.2 カニクイザルにおいて、臨床曝露量の 1.5 倍に相当する用量で網膜への影響（黄斑部における網膜剥離）が認められた。

15.2.3 *In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。

15.2.4 変異型 RAS を伴う野生型 BRAF 細胞を BRAF 阻害剤で処理することにより、MAPK シグナル伝達の活性化が示されている[1,2]。

下線部：追記

1.8.4.1　その他の注意（案）の設定根拠

15.2.4（変異型 RAS を伴う野生型 BRAF 細胞を BRAF 阻害剤で処理することにより、MAPK シグナル伝達の活性化が示されている。）

非臨床試験において RAS 変異を有する野生型 BRAF 腫瘍細胞に本剤を含む BRAF 阻害剤を投与した場合、MAPK シグナル伝達が活性化することが報告されており[1) 2)]、RAS 変異を有する悪性腫瘍患者に対して本剤を投与することにより悪性腫瘍増悪のリスクが高まる可能性があることから設定した。

1.8.5　参考文献

1）　Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. Nature. 2010;464:427-30.

2）　Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. Nature. 2010;464:431-5.

1.8.6　添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

＊＊20〇年〇月改訂（第〇版、効能変更、用法変更）
＊20〇年〇月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：4年
劇薬、処方箋医薬品注）

－抗悪性腫瘍剤－
BRAF 阻害剤
エンコラフェニブカプセル

ビラフトビ®カプセル50mg
ビラフトビ®カプセル75mg

BRAFTOVI® Capsules

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 874291		
	ビラフトビ カプセル 50mg	ビラフトビ カプセル 75mg
承認番号	23100AMX00007000	30200AMX00747000
販売開始	2019 年 2 月	2020 年 11 月

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

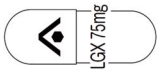
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	ビラフトビカプセル50mg	ビラフトビカプセル75mg
有効成分	1カプセル中 エンコラフェニブ50mg	1カプセル中 エンコラフェニブ75mg
添 加 剤	コポビドン、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む）、結晶セルロース、コハク酸、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	
	カプセルにゼラチン、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄を含有する。	

3.2 製剤の性状

販 売 名		ビラフトビカプセル50mg	ビラフトビカプセル75mg
剤　　形		硬カプセル剤	
外　　形			
号数		0 号	00 号
径（mm）		約 21.7	約 23.3
短径（mm）		約 7.3	約 8.2
質量（mg）		約 429.0	約 617.5
色調	頭部	赤褐色不透明	薄い黄赤色不透明
	胴部	薄い黄赤色不透明	白色不透明
識別コード		LGX 50mg	LGX 75mg

4. 効能又は効果

〇*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
〇~~がん化学療法後に増悪した~~*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
〇がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌
〇*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉
5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］
5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈~~がん化学療法後に増悪した~~*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
5.4 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2、17.1.3参照］
5.5 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。
~~5.6 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。~~

〈がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉
5.6 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。
5.7 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.4参照］

6. 用法及び用量

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉
ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈~~がん化学療法後に増悪した~~*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
~~セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及び~~セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして300mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、

*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

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

7.2 本剤単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1日1回450mg投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。ビニメチニブを休薬又は中止した場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。［17.1.1参照］

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※1	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14日を超えて継続する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
心電図QT延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与~~再開すること~~。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、再発を繰り返す場合、1 段階減量して投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※1：Grade はNCI-CTCAEに準じる。

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

7.3 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にすること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※2	投与量
通常投与量	450mg1 日 1 回
1 段階減量	300mg1 日 1 回
2 段階減量	200mg1 日 1 回
3 段階減量	投与中止

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

〈がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

7.4 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にすること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※3	投与量
通常投与量	450mg1 日 1 回
1 段階減量	300mg1 日 1 回
2 段階減量	225mg1 日 1 回
3 段階減量	投与中止

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

〈~~がん化学療法後に増悪した~~*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

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

7.6 併用する全ての抗悪性腫瘍剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。

~~7.6 ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。~~

~~7.7 セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。~~

7.7 併用する他の抗悪性腫瘍剤~~の選択に際しては~~、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。~~関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。~~［17.1.2、17.1.3 参照］

7.8 化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。

7.9 がん化学療法後に増悪した患者に対して本剤を投与する場合には、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※4	投与量
通常投与量	300mg1 日 1 回
1 段階減量	225mg1 日 1 回
2 段階減量	150mg1 日 1 回
3 段階減量	投与中止

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

副作用発現時の用量調節基準

（セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）及びビニメチニブとの併用時）

副作用	程度※5	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は 1 段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場

副作用	程度※5	処置
		合、1段階減量して投与。Grade 3が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST増加、ALT増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14日を超えて継続する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及びGrade 4	投与中止。
血清CK上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。
心電図QT延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14日を超えて継続する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発を繰り返す場合、1段階減量して投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬を考慮。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※5：GradeはNCI-CTCAEに準じる。

副作用発現時の用量調節基準

（セツキシマブ（遺伝子組換え）、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時）

副作用	程度※6	処置
ぶどう膜炎	Grade 1	ぶどう膜炎に対する治療に反応しない場合、回復するまで休薬。42日以内で回復し再開する場合、同量で投与。42日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 2	ぶどう膜炎に対する治療に反応しない場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。42日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。42日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。42日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。42日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST増加、ALT増加	Grade 2	28日を超えて継続する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止。
心電図QT延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。ただし、2回再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	14日を超えて継続する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
悪心、嘔吐	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	再発した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止を考慮。
	Grade 4	投与中止又はGrade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。ただし、再発した場合、投与中止。

※6：GradeはNCI-CTCAEに準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 皮膚悪性腫瘍があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.1参照]

8.2 皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

8.3 重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.2参照]

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を確認すること。[11.1.4参照]

8.5 心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を確認すること。[9.1.1、11.1.3参照]

8.6 横紋筋融解症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。[11.1.5参照]

8.7 高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。[11.1.6参照]

8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.5、11.1.3 参照]
9.3 肝機能障害患者
本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照]
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2日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。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。[9.5、10.2参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の27倍に相当する用量で胎児体重の低値、骨化遅延又は骨格変異、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の180倍に相当する用量で胎児体重の低値、骨化遅延が認められた。[9.4参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
本剤は主にCYP3A4により代謝される。また、本剤は、CYP3A4を誘導する。[16.4.1 参照]
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 リトナビル、 クラリスロマイシン、 ポサコナゾール、 ジルチアゼム等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
OATP1B1、OATP1B3 又はBCRP 基質 ロスバスタチン、 アトルバスタチン、 メトトレキサート等 [16.7.2 参照]	OATP1B1、OATP1B3又はBCRPの基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がOATP1B1、OATP1B3及びBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A 基質 ミダゾラム、 トリアゾラム、 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）等 [9.4、16.7.3 参照]	CYP3A の基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。

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

11.1 重大な副作用
11.1.1 皮膚悪性腫瘍
基底細胞癌（0.5%）、ケラトアカントーマ（0.5%）、新たな原発性悪性黒色腫（頻度不明）等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがある。[8.1参照]
11.1.2 眼障害
網膜障害（8.5%）、ぶどう膜炎（虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む）（1.0%）等の眼障害があらわれることがある。[8.3参照]
11.1.3 心機能障害
左室機能不全（0.3%）、駆出率減少（2.3%）等の心機能障害があらわれることがある。[8.5、9.1.1 参照]
11.1.4 肝機能障害
AST（5.4%）、ALT（6.8%）、γ-GTP（3.8%）、ビリルビン（1.0%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]
11.1.5 横紋筋融解症（0.1%）
[8.6参照]
11.1.6 高血圧（2.1%）、高血圧クリーゼ（0.1%）
[8.7 参照]
11.1.7 出血
消化管出血（2.5%）等の出血があらわれることがある。
11.1.8 手掌・足底発赤知覚不全症候群（10.4%）
悪性黒色腫に対する本剤の単独投与時にビニメチニブとの併用投与時と比較して、手掌・足底発赤知覚不全症候群等の発現頻度が増加する傾向が認められているので、ビニメチニブを中止し本剤を継続する場合は、観察を十分に行い、これらの事象の発現に十分に注意すること。
11.1.9 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）
異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8 参照]
11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少	リンパ球減少
心臓障害		動悸、期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症、心電図QT延長
耳及び迷路障害		耳鳴、回転性めまい
眼障害	霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症、視力障害、結膜炎
胃腸障害	下痢（31.4%）、悪心（34.8%）、嘔吐（22.2%）、腹痛、便秘、口内炎	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、膵炎、アミラーゼ増加
全身障害	疲労（24.8%）、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫（末梢性浮腫等）、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症、倦怠感
免疫系障害		過敏症
感染症及び寄生虫症		毛包炎、爪真菌症、咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎
代謝及び栄養障害	食欲減退、リパーゼ増加	高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛、血中CK増加	関節炎、背部痛、筋力低下、成長痛、筋骨格痛、四肢痛、頚部痛、四肢不快感、筋痙縮
精神・神経系障害	頭痛、味覚異常、末梢性ニューロパチー	顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯感覚、失神、傾眠、浮動性めまい
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿

	5%以上	5%未満
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水、発声障害
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎（26.0%）、発疹（湿疹、丘疹等）（27.8%）、脱毛症、皮膚乾燥、過角化、そう痒症、皮膚色素過剰	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘤、皮膚色素減少、脂肪織炎、紅斑、掌蹠角皮症、皮膚病変
血管障害		低血圧、ほてり
その他	体重減少	メラノサイト性母斑、体重増加、アクロコルドン、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 本剤は吸湿性があるので、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにおいて、臨床曝露量の3.3倍に相当する用量から雄性生殖器への影響（精細管変性、精子数減少等）が認められた。

15.2.2 カニクイザルにおいて、臨床曝露量の1.5倍に相当する用量で網膜への影響（黄斑部における網膜剥離）が認められた。

15.2.3 *In vitro*光毒性試験において陽性結果が得られた。

15.2.4 変異型RASを伴う野生型BRAF細胞をBRAF阻害剤で処理することにより、MAPKシグナル伝達の活性化が示されている[1,2]。

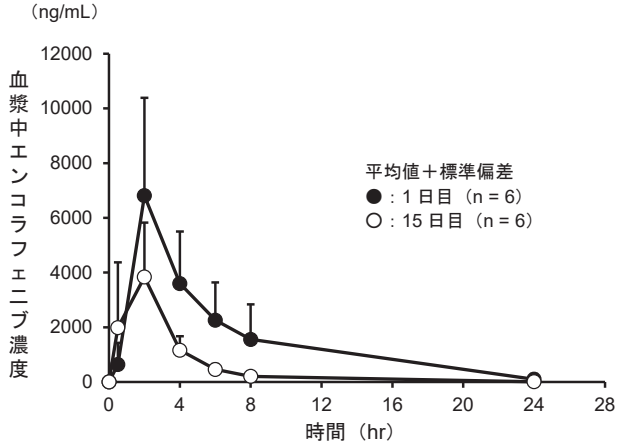
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者（6例）にエンコラフェニブ450mgを1日1回反復投与したときのエンコラフェニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。エンコラフェニブの血漿中濃度は15日以内に定常状態に達し、累積係数は0.438倍であった[3]（外国人データ）。



試験日（日）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	AUC_{tau}（ng·hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	$T_{1/2}$（hr）
1（n = 6）	6650 ± 3220	2（2, 2.33）	38500 ± 24100	39100 ± 25100	2.92（2.32, 4.98）
15（n = 6）	4330 ± 2070	2（0.5, 2）	13800 ± 5050	13900 ± 5050	3.19（2.82, 3.56）

平均値±標準偏差、Tmax及び$T_{1/2}$は中央値（最小値、最大値）

〈がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

*BRAF*遺伝子変異を有する結腸・直腸癌患者（37例、日本人を含む）にビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）及びビニメチニブとの併用でエンコラフェニブ300mgを1日1回反復投与したときのエンコラフェニブの薬物動態パラメータを以下に示す[4]。

試験日（日）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	AUC_{last}（ng·hr/mL）
1（n=34）	3950 ±2270	2（0.883, 6.25）	13100 ±7170
29（n=29）	3010 ±1750	2（0.950, 5.73）	7650 ±3980

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（最小値、最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（31例）にエンコラフェニブ100mgを空腹又は食後（高脂肪食）に単回投与[注]したとき、空腹時と比較して、食後投与時のエンコラフェニブのCmax及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ64.0及び95.9%であった[5]（外国人データ）。

16.3 分布

エンコラフェニブのヒト血漿中蛋白結合率は86.1%、ヒト血液/血漿中濃度比は0.75であった[6]（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 *In vitro*

エンコラフェニブの主な代謝経路はCYP3A4による*N*-脱アルキル化及びそれに続くグルクロン酸抱合であり、CYP2C19及びCYP2D6も一部関与する[7,8]。［10.参照］

16.4.2 *In vivo*

健康成人（4例）に^{14}C-エンコラフェニブ100mgを単回投与[注]したとき、投与後24時間までの血漿中において、主に未変化体、M12.8（*N*-脱アルキル化及び加水分解を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体）及びM42.5A（*N*-脱アルキル化体）が検出された（血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ27.5、23.0及び15.5%）[9]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人（4例）に^{14}C-エンコラフェニブ100mgを単回投与[注]したとき、投与後144時間までに投与放射能量の47.2%が糞中に、47.2%が尿中に排泄された。尿中には投与後48時間までに投与放射能の1.8%が未変化体として排泄された[9]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度肝機能障害患者（6例、Child-Pughスコア5～6）又は肝機能正常者（6例）にエンコラフェニブ50mgを単回投与[注]したとき、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害患者の血漿中非結合形エンコラフェニブのCmax及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ1.21及び1.55倍であった[10]（外国人データ）。［9.3参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ポサコナゾール及びジルチアゼムとの併用

健康成人（16例）にポサコナゾール400mgの1日2回9日間反復投与時にエンコラフェニブ50mgを併用投与[注]したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブのCmax及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ168.4及び283.4%であった。また、健康成人（16例）にジルチアゼム240mgの1日1回4日間反復投与時にエンコラフェニブ50mgを併用投与[注]したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブのCmax及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ144.7及び183.0%であった[11]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 ロスバスタチンとの併用

悪性腫瘍患者（10例）にエンコラフェニブ450mgを1日1回とビニメチニブ45mgを1日2回反復投与時にロスバスタチン10mgを併用投与（1日目、14日目）したとき、ロスバスタチ

ン単独投与時と比較して、1 日目のロスバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 434%及び 279%、14 日目のロスバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 268%及び 157%であった（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 ミダゾラムとの併用

悪性腫瘍患者（19 例）にエンコラフェニブ 450mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45mg を 1 日 2 回反復投与時にミダゾラム（CYP3A 基質）2mg を併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時と比較して、ミダゾラムの Cmax 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 25.8%及び 17.5%であった（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 その他

(1) ラベプラゾールとの併用

健康成人（11 例）にエンコラフェニブ 100mg をラベプラゾール 20mg と併用[注] したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ はそれぞれ 94.2 及び 96.6%であり、ラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇はエンコラフェニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった[12]（外国人データ）。

(2) エンコラフェニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A を可逆的に阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 22、1、20～30、5、50、25 及び 8～15 μmol/L であった（*in vitro*）。また、エンコラフェニブは CYP3A を時間依存的に阻害し、K_I 値は 20.5 μmol/L、k_{inact} 値は 0.0527 min^{-1} であった[13]（*in vitro*）。エンコラフェニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 を誘導した[14]（*in vitro*）。エンコラフェニブは CYP3A4 を誘導し、EC_{50} 値は 10.2 μmol/L、Emax 値は 169 倍であった[15]（*in vitro*）。

(3) エンコラフェニブは UGT1A1 を阻害し、IC_{50} 値は 1～7μmol/L であった[16]（*in vitro*）。なお、エンコラフェニブは UGT1A1 の基質であるビニメチニブの薬物動態に大きな影響を与えなかった（*in vivo*）。

(4) エンコラフェニブは P-gp の基質である[17]。エンコラフェニブは BCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 10～25、12.7、5.35、6.16、2.05、4.20 及び 0.92 μmol/L であった[18～21]（*in vitro*）。

(5) モダフィニルとの併用

悪性腫瘍患者（11 例）にエンコラフェニブ 450mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45mg を 1 日 2 回反復投与時にモダフィニル（中等度の CYP3A 誘導剤）400mg を 1 日 1 回併用投与したとき、モダフィニル非併用投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 79.8%及び 76.2%であった（外国人データ）。

(6) カフェインとの併用

悪性腫瘍患者（15 例）にエンコラフェニブ 450mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45mg を 1 日 2 回反復投与時にカフェイン（CYP1A2 基質）50mg を併用投与したとき、カフェイン単独投与時と比較して、カフェインの Cmax 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 113%及び 127%であった（外国人データ）。

(7) オメプラゾールとの併用

悪性腫瘍患者（19 例）にエンコラフェニブ 450mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45mg を 1 日 2 回反復投与時にオメプラゾール（CYP2C19 基質）20mg を併用投与したとき、オメプラゾール単独投与時と比較して、オメプラゾールの Cmax 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 101%及び 82.7%であった（外国人データ）。

(8) ロサルタンとの併用

悪性腫瘍患者（19 例）にエンコラフェニブ 450mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45mg を 1 日 2 回反復投与時にロサルタン（CYP2C9 基質）25mg を併用投与したとき、ロサルタン単独投与時と比較して、ロサルタンに対する代謝物の尿中排泄量の比は 72.3%であった（外国人データ）。

(9) デキストロメトルファンとの併用

悪性腫瘍患者（19 例）にエンコラフェニブ 450mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45mg を 1 日 2 回反復投与時にデキストロメトルファン（CYP2D6 基質）30mg を併用投与したとき、デキストロメトルファン単独投与時と比較して、デキストロメトルファンに対する代謝物の尿中排泄量の比は 105%であった（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。

〈~~がん化学療法後に増悪した~~*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

~~セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及び~~セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして300mgを1日1回経口投与する。

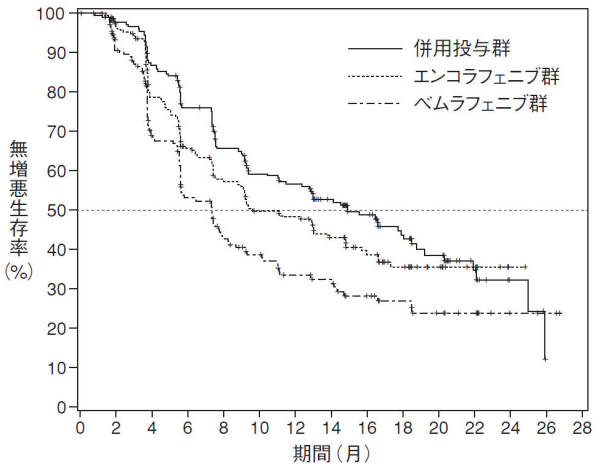
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）

BRAF V600E/K 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 577 例（日本人患者 11 例を含む。本剤とビニメチニブの併用投与群 192 例、ベムラフェニブ群 191 例、本剤単独投与群 194 例）を対象に、ベムラフェニブを対照として本剤（450mg※1 を 1 日 1 回）とビニメチニブ（1 回 45mg を 1 日 2 回）を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）の主要解析結果は、本剤とビニメチニブ併用投与群で 14.9［11.0～18.5］ヵ月、ベムラフェニブ群で 7.3［5.6～8.2］ヵ月であり、本剤とビニメチニブの併用投与はベムラフェニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.54［95%信頼区間：0.41～0.71］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2016 年 5 月 19 日データカットオフ）[22]。また、安全性評価対象となった 192 例中 169 例（88.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心 59 例（30.7%）、下痢 52 例（27.1%）、疲労 48 例（25.0%）、血中 CK 増加 41 例（21.4%）であった。［5.2、7.2 参照］



at risk数

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

※1：本剤単独投与時の忍容性を検討した国際共同第 I 相試験の結果、1日1回450mg投与で認められた用量制限毒性に基づき、次相以降の本剤単独投与の推奨用量は1日1回300mg投与と決定された一方、CMEK162B2301試験では、ビニメチニブを休薬又は中止した場合にも本剤は減量せずに継続することが可能な規定とされた。

〈~~がん化学療法後に増悪した~~*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）

一次治療又は二次治療後に増悪したBRAF V600E変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者665例（日本人患者20例を含む）を対象に、FOLFIRI※2及びセツキシマブ※3の併用投与又はイリノテカン※4及びセツキシマブ※3の併用投与（対照群）を対照として①本剤※5、ビニメチニブ※6及びセツキシマブ※3の併用投与（3剤群）又は②本剤※5及びセツキシマブ※3の併用投与（2剤群）の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間及び奏効率の結果※7を以下に示す。対照群に対して3剤群及び2剤群は、全生存期間を統計学的に有意に延長し、奏効率は統計学的に有意に高値であった（2019年2月11日データカットオフ）[4)]。また、3剤群及び2剤群においてそれぞれ安全性評価対象となった222例中208例（93.7%）及び216例中191例（88.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、3剤群で下痢118例（53.2%）、ざ瘡様皮膚炎107例（48.2%）、悪心79例（35.6%）、疲労61例（27.5%）、嘔吐57例(25.7%)、2剤群でざ瘡様皮膚炎60例(27.8%)、疲労49例（22.7%）、悪心44例（20.4%）であった。[5.4参照]

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

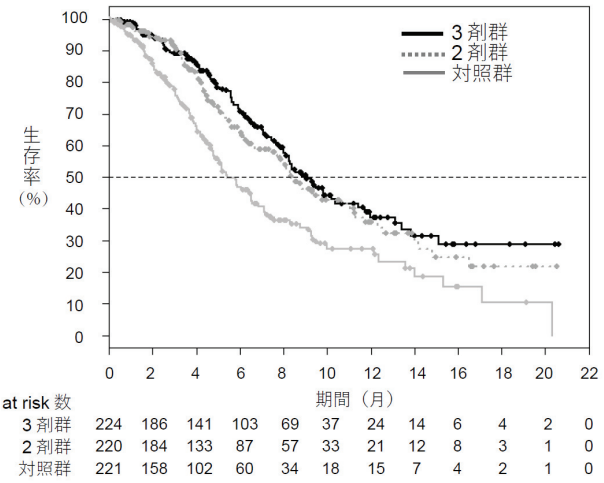
※3：初回のみ400mg/m²を120分かけて、その後250mg/m²を60分かけて毎週静脈内投与

※4：2週間を1サイクルとして、第1日目に180mg/m²を90分かけて静脈内投与

※5：300mgを1日1回投与

※6：1回45mgを1日2回投与

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



		3剤群	2剤群	対照群
全生存期間	症例数	224例	220例	221例
	中央値（月） [95%信頼区間]	9.0 [8.0, 11.4]	8.4 [7.5, 11.0]	5.4 [4.8, 6.6]
	ハザード比※8 [95%信頼区間] p値※9	0.52 [0.39, 0.70] <0.0001	0.60 [0.45, 0.79] 0.0002	-
奏効率※10	症例数※11	111例	113例	107例
	奏効率（%） [95%信頼区間]	26.1 [18.2, 35.3]	20.4 [13.4, 29.0]	1.9 [0.2, 6.6]
	p値※12	<0.0001	<0.0001	-

※8：層別Cox比例ハザードモデル（対照群との比較）

※9：層別log-rank検定（対照群との比較）

※10：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

※11：本試験に最初に登録された331例が解析対象とされた

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

なお、部分集団解析による2剤群に対する3剤群のハザード比［95%信頼区間］※13は、ECOG PS1の集団（3剤群109例、2剤群107例）で0.71［0.51, 0.99］、転移臓器数≧3の集団（3剤群111例、2剤群103例）で0.63［0.45, 0.90］、CRP値＞1mg/dLの集団（3剤群95例、2剤群79例）で0.65［0.46, 0.92］、原発巣が未切除又は不完全切除の集団（3剤群91例、2剤群97例）で0.55［0.38, 0.79］であり、3剤群でOSが良好な傾向が認められた。一方、ECOG PS 0の集団（3剤群115例、2剤群113例；0.99［0.66, 1.47］）、転移臓器数≦2の集団（3剤群113例、2剤群117例；1.04［0.72, 1.50］）、CRP値≦1 mg/dLの集団（3剤群122例、2剤群139例）；1.02［0.71, 1.46］）、原発巣が完全切除の集団（3剤群133例、2剤群123例）；1.00［0.71, 1.41］）では、2剤群と3剤群のOSは同程度であった（2019年8月15日データカットオフ）。

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

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-7702-03/C4221015試験）

化学療法歴のないBRAF V600E変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者637例（日本人患者70例を含む。本剤※14、セツキシマブ※15及びFOLFOX※16の併用投与［FOLFOX併用投与群］236例、本剤※14とセツキシマブ※15の併用投与群158例、治験担当医師により無作為化前に選択された化学療法（FOLFOX※16、CAPOX※17、FOLFOXIRI※18、FOLFOX※16及びベバシズマブ※19の併用投与、CAPOX※17及びベバシズマブ※19の併用投与又はFOLFOXIRI※18及びベバシズマブ※19の併用投与）［対照群］243例）を対象とした第Ⅲ相パートにおいて、対照群に対するFOLFOX併用投与群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である独立中央判定による無増悪生存期間及び奏効率の結果を以下に示す。対照群に対してFOLFOX併用投与群は、無増悪生存期間を統計学的に有意に延長し（2025年1月6日データカットオフ）、奏効率は統計学的に有意に高値であった（2023年12月22日データカットオフ）[23)]。また、FOLFOX併用投与群において安全性評価対象となった232例中232例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心116例（50.0%）、貧血78例（33.6%）、好中球数減少77例（33.2%）、嘔吐77例(33.2%)、食欲減退75例(32.3%)、下痢64例(27.6%)、発疹64例（27.6%）、末梢性ニューロパチー62例（26.7%）、末梢性感覚ニューロパチー62例(26.7%)、疲労56例(24.1%)、好中球減少症55例（23.7%）、無力症55例（23.7%）、脱毛症53例(22.8%)、血小板数減少52例(22.4%)、関節痛47例(20.3%)であった。[5.4参照]

※14：300mgを1日1回投与

※15：2週間を1サイクルとして、第1日目に500mg/m²を120分かけて静脈内投与

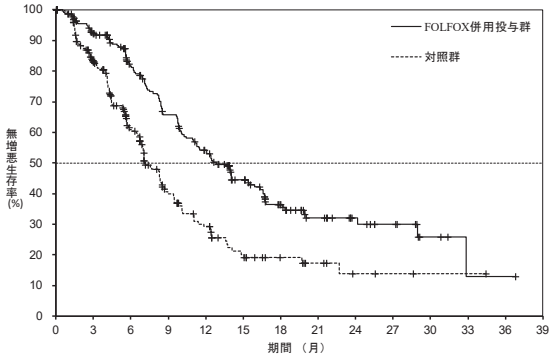
※16：4週間を1サイクルとして、第1日目及び第15日目に①ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200 mg/m²を120分かけて静脈内投与、②オキサリプラチン85mg/m²を120分かけて静脈内投与、③フルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与した後、フルオロウラシル2,400mg/m²を46～48時間かけて静脈内投与

※17：3週間を1サイクルとして、第1日目にオキサリプラチン130mg/m²を120分かけて静脈内投与、第1日目から第14日目に

カペシタビン 1,000mg/m²を 1 日 2 回経口投与

※18：4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目及び第 15 日目に①イリノテカン 165mg/m²を 90 分かけて静脈内投与、②ホリナート 400mg/m²又はレボホリナート 200mg/m²を 120 分かけて静脈内投与、③オキサリプラチン 85mg/m²を 120 分かけて静脈内投与、④フルオロウラシル 2,400mg/m²又は 3,200 mg/m²を 46～48 時間かけて静脈内投与

※19：用法・用量は各国・地域の添付文書に従うこととされた



at risk数

FOLFOX併用投与群	236	196	156	122	96	63	39	24	16	11	4	1	1	0
対照群	243	164	100	53	34	19	11	7	3	2	1	1	0	0

		FOLFOX 併用投与群	対照群
無増悪生存期間	症例数※20	236 例	243 例
	中央値（月） ［95%信頼区間］	12.8 ［11.2, 15.9］	7.1 ［6.8, 8.5］
	ハザード比※21 ［95%信頼区間］ ［95.4%信頼区間］	0.53 ［0.41, 0.68］ ［0.41, 0.68］	－
	p 値（片側）※22	＜0.0001	－
奏効率※23	症例数※24	110 例	110 例
	奏効率（%） ［95%信頼区間］	60.9 ［51.6, 69.5］	40.0 ［31.3, 49.3］
	オッズ比※25 ［95%信頼区間］ ［99.8%信頼区間］	2.44 ［1.35, 4.38］ ［0.99, 6.01］	－
	p 値（片側）※25	0.0008	－

※20：各群に無作為化された全症例が解析対象とされた

※21：層別Cox比例ハザードモデル（対照群との比較）

※22： 層別log-rank検定（対照群との比較）、有意水準（片側）0.023

※23：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定による CR 又は PR

※24：各群に最初に登録された各 110 例が解析対象とされた

※25：Cochran-Mantel-Haenszel検定（対照群との比較）、有意水準（片側）0.001

〈がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験（ONO-7702/7703-03 試験）

VEGFR-TKIに不応、不耐又は不適応※26のBRAF V600遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者22例（分化型甲状腺癌（いずれも乳頭癌）患者17例［VEGFR-TKIに対する不適応例1例含む］、甲状腺未分化癌患者5例［VEGFR-TKIに対する不適応例1例含む］）を対象に、本剤（450mgを1日1回）とビニメチニブ（1回45mgを1日2回）を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全体集団における奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又はPR）は54.5%（95%信頼区間：32.2～75.6%）であった（2022年10月26日データカットオフ）[24]。また、安全性評価対象となった22例中20例（90.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心10例（45.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群6例（27.3%）、食欲減退6例（27.3%）、漿液性網膜剥離5例（22.7%）、疲労5例（22.7%）であった。［5.7参照］

	全体 (n=22)	分化型甲状腺癌 (n=17)	甲状腺未分化癌 (n=5)
完全奏効（CR）	0	0	0
部分奏効（PR）	12（54.5%）※27	8（47.1%）	4（80.0%）
安　　定（SD）	10（45.5%）	9（52.9%）	1（20.0%）
進　　行（PD）	0	0	0

※26：1 剤以上の VEGFR-TKI（レンバチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ等）に対して不応若しくは不耐となった、又は VEGFR-TKI による治療が不適応と判断された患者が対象とされた。また、VEGFR-TKI による治療が不適応の分化型甲状腺癌患者では、放射性ヨウ素による治療歴がある、又はヨウ素の取込みが認められず放射性ヨウ素による治療に不適応であることが必須とされた。

※27：VEGFR-TKI に対して不適応と判断された分化型甲状腺癌患者 1 例及び甲状腺未分化癌患者 1 例を含む。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エンコラフェニブは、ヒト BRAF V600E のキナーゼ活性を阻害した[25]。また、エンコラフェニブは、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株において、MAPK 経路のシグナル伝達分子（MEK 及び ERK）のリン酸化を阻害した[26,27]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

エンコラフェニブは、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株及び BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌由来細胞株（COLO 205、HT-29 等）の増殖を抑制した[28,29]。また、エンコラフェニブと MEK 阻害剤であるビニメチニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800 等）、BRAF V600K 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 IGR-1 細胞株、BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌由来細胞株（COLO 205、HT-29 等）に対する増殖抑制作用が増強した[30,31]。

18.2.2 *In vivo*

エンコラフェニブは、A375 細胞株及び COLO 205 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[32,33]。また、エンコラフェニブとビニメチニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫患者由来 HMEX1906 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した[34]。さらに、①エンコラフェニブとセツキシマブとの併用、並びに②エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用により、①セツキシマブ単独及び②エンコラフェニブ又はセツキシマブ単独と比較して、HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用がそれぞれ増強した[35]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エンコラフェニブ（Encorafenib）

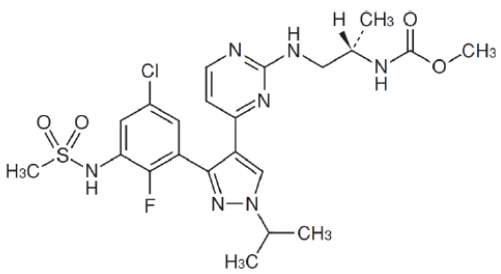
化学名：Methyl *N*-{(2*S*)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl}carbamate

分子式：$C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$

分子量：540.01

性　状：本品は白色～ほとんど白色の粉末であり、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包　　装

〈ビラフトビカプセル 50mg〉

42 カプセル［6 カプセル（PTP）×7］

60 カプセル［6 カプセル（PTP）×10］

〈ビラフトビカプセル 75mg〉

42 カプセル［6 カプセル（PTP）×7］

23. 主要文献

1) Poulikakos PI. et al. : Nature, 2010;464:427-430

2) Hatzivassiliou G. et al. :Nature, 2010;464:431-435

3) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CLGX818X2101）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.10、CTD2.7.2.2.1.2）

4) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ARRAY-818-302）試験成績（社内資料；2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.6.6、CTD2.7.2.2.3.1）

5) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（ARRAY-818-102）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.1、CTD2.7.1.2）

6) 小野薬品工業：*In vitro* 血漿蛋白結合及び血球移行性（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）

7) 小野薬品工業：*In vitro* 代謝（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2、CTD2.7.2.3）

8) 小野薬品工業：代謝酵素の推定（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2、CTD2.7.2.3）

9) 小野薬品工業：海外マスバランス（CLGX818A2101）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.6）

10) 小野薬品工業：肝機能障害患者における海外第Ⅰ相（ARRAY-818-101）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.13、CTD2.7.2.2.1.2）

11) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（ARRAY-818-105）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.18、CTD2.7.2.2.1.2）

12) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（ARRAY-162-105）試験成績（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.15、CTD2.7.2.2.1.2）

13) 小野薬品工業：CYP 阻害作用（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）

14) 小野薬品工業：CYP 誘導作用(1)（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）

15) 小野薬品工業：CYP 誘導作用(2)（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）

16) 小野薬品工業：UGT1A1 阻害作用（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）

17) 小野薬品工業：トランスポーター基質検討（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）

18) 小野薬品工業：排出トランスポーター阻害作用（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）

19) 小野薬品工業：肝取込みトランスポーター阻害作用(1)（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）

20) 小野薬品工業：肝取込みトランスポーター阻害作用(2)（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）

21) 小野薬品工業：腎取込みトランスポーター阻害作用（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）

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

23) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-7702-03/C4221015）試験成績（社内資料）

24) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-7702/7703-03）試験成績（社内資料）

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

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

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

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

29) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞の増殖に対する抑制作用（社内資料；2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）

30) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞の増殖に対するビニメチニブとの併用効果（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）

31) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞の増殖に対するビニメチニブとの併用効果（社内資料；2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）

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

33) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果（社内資料；2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）

34) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおけるビニメチニブとの併用効果（社内資料；2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）

35) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞移植マウスにおけるビニメチニブ及びセツキシマブとの併用効果（社内資料；2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社　くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

26.2 提携

ARRAY

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

平成 30 年 2 月 22 日付薬生薬審発 0222 第 3 号「医薬品の一般的名称について」により、以下のように通知された。

（1）　医薬品一般的名称

日本名：エンコラフェニブ

英　名：Encorafenib

（2）　化学名

日本名：N-{(2S)-1-[(4-{3-[5-クロロ-2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル}カルバミン酸メチル

英　名：Methyl N-{(2S)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl}carbamate

1.9.2　INN

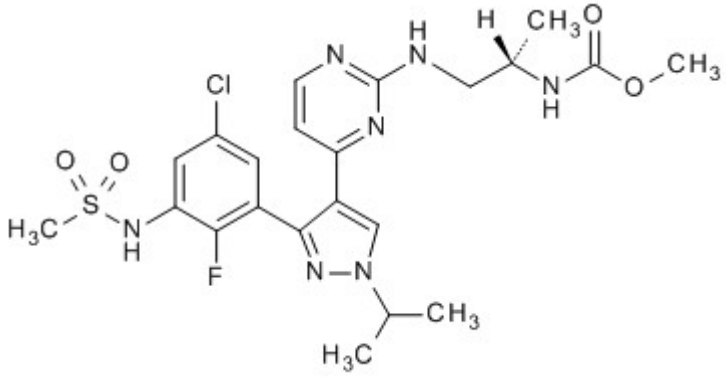
International Nonproprietary Name (r-INN)として、以下のように掲載されている。

r-INN：encorafenib

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

1.9.3　構造式

化学構造式



化学式

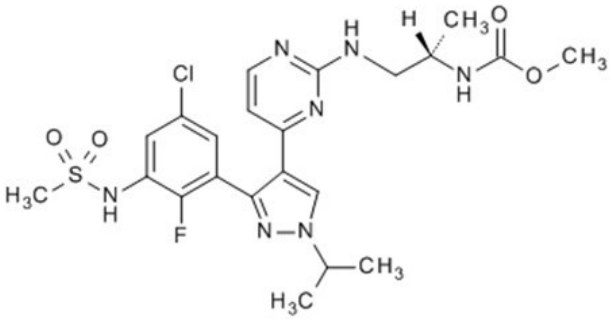
$C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	*N*-{(2*S*)-1-[(4-{3-[5-クロロ-2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]-1-(プロパン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル}カルバミン酸メチル
構造式	
効能・効果	○*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ○がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌 ○*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌
用法・用量	**〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉** ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 **〈がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉** セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	劇薬
市販名及び有効性成分・分量	原体：エンコラフェニブ 製剤：ビラフトビカプセル 50 mg（1 カプセル中にエンコラフェニブを 50 mg 含有） ビラフトビカプセル 75 mg（1 カプセル中にエンコラフェニブを 75 mg 含有）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
エンコラフェニブ　mCRC 一次治療

<table>
<tr><td rowspan="11">毒性</td><td colspan="5">単回</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>概略の LD_{50} (mg/kg)</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂</td><td>200, 1000, 2000</td><td>2000＜</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>経口</td><td>♂</td><td>50, 100, 200</td><td>200＜</td></tr>
<tr><td colspan="5">反復</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路
期間</td><td>性</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>経口
1 カ月間</td><td>♂,
♀</td><td>20, 100, 400</td><td>20 mg/kg 以上：体重増加抑制、皮膚の扁平上皮過形成、過角化及び炎症細胞浸潤、精巣の精細管変性及び空胞化、精巣上体の重量低値を伴う精子減少 100 mg/kg 以上：好中球数、リンパ球数及び好酸球数の高値、前胃の扁平上皮過形成及び過角化
400 mg/kg：自発運動減少、削痩、摂餌量の低値や体重減少などを伴った死亡例及び切迫剖検例

無毒性量：20 mg/kg 未満</td></tr>
<tr><td>経口
3 カ月間</td><td>♂,
♀</td><td>6, 20, 60</td><td>6 mg/kg 以上：体重増加抑制、好酸球数の高値、皮膚の扁平上皮過形成及び過角化、精巣の精細管変性及び精巣上体の精子減少
20 mg/kg 以上：摂餌量の低値、精巣上体重量の低値、前胃の扁平上皮過形成及び過角化
60 mg/kg：好中球数の高値及び精巣重量の低値

無毒性量：6 mg/kg 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="2">サル</td><td>経口
1 カ月間</td><td>♂,
♀</td><td>5, 20, 100</td><td>100 mg/kg：軟便、下痢、血便、嘔吐などの消化器症状、摂餌量の低値及び体重減少

無毒性量：20 mg/kg</td></tr>
<tr><td>経口
3 カ月間</td><td>♂,
♀</td><td>20, 60</td><td>60 mg/kg：嘔吐及び流涎、体重減少、網膜黄斑部の滲出性網膜剥離

無毒性量：20 mg/kg</td></tr>
</table>

副作用	国際共同第III相試験（CMEK162B2301 試験）の本剤とビニメチニブの併用投与群において安全性評価対象となった 192 例中 169 例（88.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心 59 例（30.7%）、下痢 52 例（27.1%）、疲労 48 例（25.0%）、血中 CK 増加 41 例（21.4%）であった。 国際共同第III相試験（ARRAY-818-302 試験）の本剤、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用投与（3 剤群）、並びに本剤及びセツキシマブの併用投与（2 剤群）においてそれぞれ安全性評価対象となった 222 例中 208 例（93.7%）及び 216 例中 191 例（88.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、3 剤群で下痢 118 例（53.2%）、ざ瘡様皮膚炎 107 例（48.2%）、悪心 79 例（35.6%）、疲労 61 例（27.5%）、嘔吐 57 例（25.7%）、2 剤群でざ瘡様皮膚炎 60 例（27.8%）、疲労 49 例（22.7%）、悪心 44 例（20.4%）であった。 国内第II相試験（ONO-7702/7703-03 試験）の本剤とビニメチニブを併用投与したときの安全性評価対象となった 22 例中 20 例（90.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心 10 例（45.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 6 例（27.3%）、食欲減退 6 例（27.3%）、漿液性網膜剥離 5 例（22.7%）、疲労 5 例（22.7%）であった。		
会社	小野薬品工業株式会社	製剤	輸入・製造

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
エンコラフェニブ　mCRC 一次治療

（今回追加変更：下線部及び取り消し線部）

化学名・別名			
構造式			
効能・効果	○*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ○~~がん化学療法後に増悪した~~ *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌 ○*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌		
用法・用量	**〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉** ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 **〈~~がん化学療法後に増悪した~~ *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉** ~~セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及び~~セツキシマブ（遺伝子組換え）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
劇薬等の指定			
市販名及び有効性成分・分量			
毒性			
副作用	国際共同第III相試験（ONO-7702-03/C4221015 試験）の本剤とセツキシマブ及び mFOLFOX6 の併用投与群において安全性評価対象となった 232 例中 232 例（100.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心 116 例（50.0%）、貧血 78 例（33.6%）、好中球数減少 77 例（33.2%）、嘔吐 77 例（33.2%）、食欲減退 75 例（32.3%）であった。		
会社		製剤	

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
M3							
本申請に際し、新たに提出する品質に関する文書はない。							

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
M4							
本申請に際し、新たに提出する非臨床試験報告書はない。							

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2-1	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
該当なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
該当なし								
5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
該当なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	Quantitation of LGX818 and NVP-LHY746-NX-2 in Human Plasma via LC-MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	The Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of Encorafenib (LGX818) and LHY746 in Human K2EDTA Plasma	Pfizer Inc.	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	The Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of Encorafenib (LGX818) and LHY746 in Human K2EDTA Plasma Cross validation between [redacted] and [redacted]	Pfizer Inc.	20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
該当なし								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
該当なし								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
該当なし								
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
該当なし								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当なし								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
該当なし								
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当なし								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	An Open-label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of First line Encorafenib Plus Cetuximab With or Without Chemotherapy Versus Standard of Care Therapy With a Safety Lead-in of Encorafenib and Cetuximab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic *BRAF* V600E Mutant Colorectal Cancer (Phase 3 ORR PCD)	Pfizer Inc.	2024年5月	海外	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	An Open-label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of First line Encorafenib Plus Cetuximab With or Without Chemotherapy Versus Standard of Care Therapy With a Safety Lead-in of Encorafenib and Cetuximab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic *BRAF* V600E Mutant Colorectal Cancer (Phase 3 PFS PCD)	Pfizer Inc.	2025年3月	海外	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2非対照試験報告書								
該当なし								
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
該当なし			－	－	－	－	－	－
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
該当なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 9 for ACTIVE SUBSTANCE: Encorafenib	Pfizer Inc.	2024年8月	－	－	－	参考	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	副作用一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-2	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-3	臨床検査値異常変動一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.4 参考文献								
5.4-1	令和2年（2020）患者調査（確定数）の概況	厚生労働省	－	－	－	https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002480	－	－
5.4-2	BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer.	Yokota T, Ura T, Shibata N, et al.	－	－	－	Br J Cancer. 2011;104:856-62.	－	－
5.4-3	A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer.	Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, et al.	－	－	－	BMC Cancer. 2015;15:258.	－	－
5.4-4	Clinical usefulness of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations as predictive markers of cetuximab efficacy in irinotecan- and oxaliplatin-refractory Japanese patients with metastatic colorectal cancer.	Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, et al.	－	－	－	Int J Clin Oncol. 2013;18:670-7.	－	－
5.4-5	大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版	大腸癌研究会 編	2024年7月			金原出版株式会社	－	－
5.4-6	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®) Colon cancer. version 1.2025.	National Comprehensive Cancer Network®	－	－	－	－	－	－
5.4-7	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®) Rectal cancer. version 1.2025.	National Comprehensive Cancer Network®	－	－	－	－	－	－
5.4-8	Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up.	Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al.	－	－	－	Ann Oncol. 2023;34:10-32.	－	－

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-9	Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies.	Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al.	—	—	—	Clin Cancer Res. 2014;20:5322-30.	—	—
5.4-10	Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial.	Qin S, Li J, Wang L, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2018;36:3031-9.	—	—
5.4-11	Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials.	Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2012;48:1466-75.	—	—
5.4-12	Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer.	Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2013;369:1023-34.	—	—
5.4-13	Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study.	Goey KKH, Elias SG, van Tinteren H, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2017;28:2128-34.	—	—
5.4-14	Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study.	Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2017;79:50-60.	—	—
5.4-15	FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study.	Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2015;16:1306-15.	—	—
5.4-16	BRAF V600E mutation in first-line metastatic colorectal cancer: an analysis of individual patient data from the ARCAD database.	Cohen R, Liu H, Fiskum J, et al.	—	—	—	J Natl Cancer Inst. 2021;113:1386-95.	—	—
5.4-17	大腸癌取扱い規約第9版	大腸癌研究会 編	2018年7月	—	—	金原出版株式会社	—	—

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-18	International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2022.	The Global Cancer Observatory	—	—	—	https://gco.iarc.fr/en (Accessed on August 2nd, 2024)	—	—
5.4-19	大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス	日本臨床腫瘍学会 編	2023年3月	—	—	金原出版株式会社	—	—
5.4-20	Cancer genome landscapes.	Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al.	—	—	—	Science.2013;339:1546-58.	—	—
5.4-21	BRAF mutation and its importance in colorectal cancer.	Luu LJ, Price TJ.	—	—	—	DOI: 10.5772/intechopen.82571.	—	—
5.4-22	Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer.	Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2019;381:1632-43.	—	—
5.4-23	Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study.	Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2021;39:273-84.	—	—
5.4-24	Antitumor efficacy of dual blockade with encorafenib + cetuximab in combination with chemotherapy in human BRAFV600E-mutant colorectal cancer.	Napolitano S, Woods M, Lee HM, et al.	—	—	—	Clin Cancer Res. 2023;29:2299-309.	—	—
5.4-25	Breakwater safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + Cetuximab (C) + Chemotherapy (Chemo) for BRAF V600E metastatic colorectal cancer (mCRC).	Tabernero J, Yoshino T, Kim TW, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2022;33:s1392-3.	—	—
5.4-26	LBA26 - BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + cetuximab (C) + chemotherapy (chemo) for BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC).	Tabernero J, Yoshino T, Kim TW, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2022;33:S808-69.	—	—

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-27	O-10 ANCHOR CRC: Results from a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2021;32:S222.	Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2021;32:S222.	—	—
5.4-28	ECOG performance score 0 versus 1: impact on efficacy and safety of first-line 5-FU-based chemotherapy among patients with metastatic colorectal cancer included in five randomized trials.	Abdel-Rahman O.	—	—	—	Int J Colorectal Dis. 2019;34:2143-50.	—	—
5.4-29	Disparities in the use of chemotherapy and monoclonal antibody therapy for elderly advanced colorectal cancer patients in the community oncology setting.	McKibbin T, Frei CR, Greene RE, et al.	—	—	—	Oncologist. 2008;13:876-85.	—	—
5.4-30	Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer.	Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, et al.	—	—	—	Anticancer Res. 2010;30:653-60.	—	—
5.4-31	Baseline and on-treatment markers determining prognosis of first-line chemotherapy in combination with bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer.	Quidde J, Denne L, Kutscheidt A, et al.	—	—	—	Oncol Res Treat. 2017;40:21-6.	—	—
5.4-32	Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer.	Loupakis F, Yang D, Yau L, et al.	—	—	—	J Natl Cancer Inst. 2015;107:dju427.	—	—
5.4-33	Clinical characteristics and prognosis of different primary tumor location in colorectal cancer: a population-based cohort study.	Zheng C, Jiang F, Lin H, et al.	—	—	—	Clin Transl Oncol. 2019;21:1524-31.	—	—
5.4-34	A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival.	Clancy C, Burke JP, Barry M, et al.	—	—	—	Ann Surg Oncol. 2014;21:3900-8.	—	—
5.4-35	Real-world treatment and outcomes of patients with metastatic BRAF mutant colorectal cancer.	Xu T, Li J, Wang Z, et al.	—	—	—	Cancer Med. 2023;12:10473-84.	—	—

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-36	Significance of markers of systemic inflammation for predicting survival and chemotherapeutic outcomes and monitoring tumor progression in patients with unresectable metastatic colorectal cancer.	Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al.	—	—	—	Anticancer Res. 2015;35:5037-46	—	—
5.4-37	BRAF V600E expression by immunohistochemistry in colon cancer and clinico-pathologic features associated with BRAF-mutated colonic cancers in Mexican patients.	González-Colunga KJ, Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, Ruiz-García EB, Zepeda-Najar C.	—	—	—	J Gastrointest Cancer. 2020;51:35-40.	—	—
5.4-38	BRAF-mutated colorectal cancer exhibits distinct clinicopathological features from wild-type BRAF-expressing cancer independent of the microsatellite instability status.	Jang MH, Kim S, Hwang DY, et al.	—	—	—	J Korean Med Sci. 2017;32:38-46.	—	—
5.4-39	新臨床腫瘍学（改訂第7版）	日本臨床腫瘍学会 編	2024年2月	—	—	南江堂	—	—
5.4-40	Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer, association with systemic inflammatory response and RAS and BRAF mutation status.	Thomsen M, Guren MG, Skovlund E, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2017;81:26-35.	—	—
5.4-41	Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.	US Food and Drug Administration.	December 2018.	—	—		—	—
5.4-42	Quality of life (QoL) and content validity in objective tumor response.	Twelves C, Awada A, Kaufman PA, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2013;31(supplement 15) abstract 1055.	—	—
5.4-43	Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer.	Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, Zee B, Day A.	—	—	—	J Clin Oncol. 2000;18:2395-405.	—	—
5.4-44	Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial.	Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al.	—	—	—	JAMA. 2003;290:2149-58.	—	—
5.4-45	Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer.	Modi S, Panageas KS, Duck ET, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2002;20:3665-73.	—	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-46	Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer.	Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 1999;17:3270-5.	—	—
5.4-47	EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.	Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2008;26:2311-9.	—	—
5.4-48	Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study.	Mayrbaurl B, Giesinger JM, Burgstaller S, Piringer G, Holzner B, Thaler J.	—	—	—	Support Care Cancer. 2016;24:667-74.	—	—
5.4-49	FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: A systematic review and pooled analysis.	Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S.	—	—	—	JAMA Oncol. 2017;3:e170278.	—	—
5.4-50	Triplet chemotherapy (FOLFOXIRI) plus bevacizumab versus doublet chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) plus bevacizumab in conversion therapy for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis.	Shui L, Wu YS, Lin H, Shui P, Sun Q, Chen X.	—	—	—	Cell Physiol Biochem. 2018;48:1870-81.	—	—
5.4-51	FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study.	Tournigand C, André T, Achille E, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2004;22:229-37.	—	—
5.4-52	Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741.	Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2005;16:425-9.	—	—
5.4-53	Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy.	Bismuth H, Adam R, Levi F, et al.	—	—	—	Ann Surg. 1996;224:509-20.	—	—
5.4-54	BRAF V600E mutation as a negative prognostic determinant in resected colorectal liver metastases.	Moretto R, Cremolini C, Falcone A.	—	—	—	JAMA Surg. 2018;153:1162-4.	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-55	Correlation between progression free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma.	Louvet C, de Gramont A, Tournigand C, Artru P, Maindrault-Goebel F, Krulik M.	—	—	—	Cancer. 2001;91:2033-8.	—	—
5.4-56	Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis.	Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P.	—	—	—	Lancet. 2000;356:373-8.	—	—
5.4-57	Magnitude of advantage in tumor response contributes to a better correlation between treatment effects on overall survival and progression-free survival: a literature-based meta-analysis of clinical trials in patients with metastatic colorectal cancer.	Yoshida Y, Kaneko M, Narukawa M.	—	—	—	Int J Clin Oncol. 2020;25:851-60.	—	—
5.4-58	New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1).	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al	—	—	—	Eur J Cancer. 2009;45:228-47.	—	—
5.4-59	Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin.	Láng I, Köhne CH, Folprecht G, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2013;49:439-48.	—	—
5.4-60	A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity.	Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2005;16:282-8.	—	—
5.4-61	Relationship between tumor response and tumor-related symptoms in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses from 3 panitumumab trials.	Taieb J, Geissler M, Rivera F, et al.	—	—	—	Clin Colorectal Cancer.2019;18:245-56.	—	—
5.4-62	Association of disease progression with health-related quality of life among adults with breast, lung, pancreatic, and colorectal cancer.	Marschner N, Zacharias S, Lordick F, et al.	—	—	—	JAMA Netw Open. 2020;3:e200643	—	—

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-63	Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomized phase 3 trial of panitumumab.	Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, et al.	―	―	―	Br J Cancer. 2007;97:1469-74.	―	―
5.4-64	抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課課長通知	2021年3月	―	―	薬生薬審発0331第1号	―	―
5.4-65	Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer.	Petrelli F, Barni S.	―	―	―	Ann Oncol. 2013;24:186-92.	―	―
5.4-66	Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study.	Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al.	―	―	―	J Clin Oncol. 2008;26:2013-9.	―	―
5.4-67	Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study.	Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al.	―	―	―	J Clin Oncol. 2010;28:4697-705.	―	―
5.4-68	Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.	Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al.	―	―	―	N Engl J Med. 2009;360:1408-17.	―	―
5.4-69	アービタックス®注射液100mg, 500mg, 添付文書	―	2025年1月	―	―	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291415	―	―

1.12 添付資料一覧
エンコラフェニブ　mCRC一次治療

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内,海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-70	5-FU注250mg, 1000mg, 添付文書	－	2024年6月	－	－	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4223401	－	－
5.4-71	アイソボリン®点滴静注用25mg, 100mg, 添付文書	－	2023年3月	－	－	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3929407	－	－
5.4-72	エルプラット®点滴静注液50mg, 100mg, 200mg, 添付文書	－	2024年4月	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 9 for ACTIVE SUBSTANCE: Encorafenib	－	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291410	－	－
5.4-73	Empowering clinical decision making in oligometastatic colorectal cancer: the potential role of drug screening of patient-derived organoids.	Mauri G, Durinikova E, Amatu A, et al.	－	－	－	JCO Precis Oncol. 2021;5: https://doi.org/10.1200/PO.21.00143	－	－