

ondansetron (JAN)

オンダンセトロン

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤

239

【基本添付文書】ODフィルムはツキオカフィルム2018年12月作成、注射液は富士製薬2017年2月改訂、注シリンジは丸石2022年2月改訂

【製剤】規格等：(製) (処方) 《ゾフラン錠2・4 1994.01.19承認》

オンダンセトロン OD口腔内崩壊フィルム2・4mg (ツキオカフィルム・ミヤリヤン)

オンダンセトロン 注射液2・4mg (富士製薬)

オンダンセトロン 注射液4mg (サント)

オンダンセトロン 注シリンジ4mg (丸石)

【組成】オンダンセトロンとして

〔口腔内崩壊フィルム〕：1枚中2mg, 4mg

〔注射液〕：1アンプル(1mL, 2mL), 1mL中2mg。(富士製薬)pH：3.0～4.0 浸透圧比：約1

〔注シリンジ〕：1シリンジ(2mL)中4mg。pH：3.0～4.0 浸透圧比：0.9～1.1

オンダンセトロン塩酸塩水和物2.5mgはオンダンセトロン2mgに相当

【効能・効果】〔口腔内崩壊フィルム・注射液〕：抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)

〔注シリンジ〕：①抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐) ②術後の消化器症状(悪心、嘔吐)。効能関連注意 抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)：本剤は強い悪心・嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用する

【用法・用量】オンダンセトロンとして

〔口腔内崩壊フィルム〕：1日1回4mg経口投与(増減)。効果不十分な場合には、同用量の注射液を投与できる。用法関連注意 ①抗悪性腫瘍剤を投与する場合、その1～2時間前に投与する ②がん化学療法の方各ケルにおいて、本剤の投与期間は3～5日間を目安とする ③口腔内に崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能であるが、口腔粘膜から吸収されることはないため、水なしで服用した場合は唾液で飲み込む(適用上の注意の項参照)

〔注射液〕：1日1回4mg, 小児には2.5mg/m²を緩徐に静注(増減)。効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる

〔注シリンジ〕：①抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)：1日1回4mg, 小児には2.5mg/m²を緩徐に静注(増減)。効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる ②術後の消化器症状(悪心、嘔吐)：1回4mg, 小児には0.05～0.1mg/kg(最大4mg)を緩徐に静注(増減)。用法関連注意 術後の消化器症状(悪心、嘔吐)：患者背景や術式等を考慮し、術前から術後の適切なタイミングで投与する

【禁忌】本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

〔口腔内崩壊フィルム・注射液〕：【慎重投与】①薬物過敏症の既往歴のある患者 ②重篤な肝障害のある患者〔主として肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇するおそれがある〕 【重要な基本的注意】①強い悪心・嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用する ②消化管運動の低下が現れることがあるので、消化管通過障害の症状のある患者は、投与後観察を十分に行う

【相互作用】肝チトクロームP-450(CYP3A4, CYP2D6及びCYP1A2)で代謝される

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 ・フェニトイン ・カルバマゼピン ・リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある	併用薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤のクリアランスが増大し血中濃度が低下する可能性がある
トラマドール	本剤がトラマドールの鎮痛作用を減弱させるおそれがある	本剤との併用によりトラマドールの鎮痛作用が減弱するとの報告がある
セロトニン作用薬 ・選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)	セロトニン症候群(不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻	セロトニン作用が増強するおそれがある

・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)
・MAO阻害剤等

アポモルヒネ

脈、振戦、ミオクローヌス等)が現れるおそれがある

海外において、5-HT₃受容体拮抗剤との併用により、重度の血圧低下、失神/意識消失、徐脈、痙攣発作が発現したとの報告がある

機序は明らかではないが、アポモルヒネの副作用が増強されるおそれがある

【副作用】①使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない

②重大な副作用(頻度不明) ③ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止し適切な処置を行う ④てんかん様発作が現れることがあるので、異常が認められた場合には中止し適切な処置を行う

⑤その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う

	頻度不明
過敏症*	発疹、痒痒
精神神経系	ふるえ感、眠気、頭痛、頭重感
消化器	下痢、便秘
循環器	胸痛、徐脈、不整脈、低血圧、〔注射液〕動悸
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 γ -GTP、総ビリルビン値等の上昇
〔注射液〕注射部位	血管痛、発疹、蕁麻疹、痒痒、紅斑等の局所症状、静脈炎
その他	全身倦怠感、しゃっくり、顔面紅潮、発熱、熱感、不随意運動(眼球回転発作、ジストニー反応等の錐体外路様症状)、一過性の視覚障害(霧視、一過性盲等)、〔注射液〕発汗

*：このような場合には中止する

【高齢者への投与】高齢者の患者において、血漿クリアランスの減少及び半減期の延長が認められているが、安全性、有効性に65歳以下の患者と差がないことから、高齢者で用法・用量の調整は必要ないとの報告がある。なお、高齢者では生理機能が低下していることがあるので副作用が発現した場合には、副作用の程度と有効性を勘案し減量するなど適切な処置を行う

【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①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〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕 ②授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させる〔動物実験(ラット)において乳汁への移行が報告されている〕

【小児等への投与】①〔口腔内崩壊フィルム〕小児等に対する安全性は確立していない〔使用経験が少ない〕 ②〔注射液〕低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない〔使用経験が少ない〕 【過量投与】海外臨床試験において、オンダンセトロン32mgを15分かけて単回静注時、QTcF間隔の延長が認められ、最大平均変化量(90%信頼区間上限)は投与終了5分後に19.6(21.5)msecであった。また、海外において、小児が誤って過量服用し、セロトニン症候群が認められたとの報告がある

【適用上の注意】①〔口腔内崩壊フィルム〕③薬剤交付時：アルミ包装から取り出した後、直ちに服用するよう指導する ④服用時 ⑤ぬれた手で取り出さない ⑥舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、唾液のみ(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 ⑦寝たままの状態では水なしで服用させない ⑧〔注射液〕急速静注：急速に静注した場合、めまいを起こすことがあるので、緩徐に静注する

【取扱い上の注意】〔注射液〕保管中の品質の安定性のため遮光袋に包装してあるので、使用直前に遮光袋から取り出す(光により着色するので、着色したものは使用しない) 【保存等】遮光・室温保存(取扱い上の注意の項参照)

〔注シリンジ〕：【特定背景関連注意】①合併症・既往歴のある患者 ②薬物過敏症の既往歴のある患者 ③消化管通過障害の症状のある患者：投与後観察を十分に行う。消化管運動の低下が現れることがある ④肝機能障害患者 重篤な肝障害のある患者：本剤は主として肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇するおそれがある 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 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。動物実験(ラット)において乳汁への移行が報告されている ⑦小児等

2 オンタ

●抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)：低出生体重児、新生児、乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ●術後の消化器症状(悪心、嘔吐)：低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ●高齢者：血漿クリアランスの減少及び半減期の延長が認められているが、安全性、有効性に65歳以下の患者と差がないことから、高齢者で用法及び用量の調整は必要ないとの報告がある。なお、副作用が発現した場合には、副作用の程度と有効性を勘案し減量するなど適切な処置を行う。生理機能が低下していることがある

【相互作用】肝チトクロームP-450(CYP3A4, CYP2D6及びCYP1A2)で代謝される(薬物動態[®]参照)

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 ・フェニトイン ・カルバマゼピン ・リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある	併用薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤のクリアランスが増大し血中濃度が低下する可能性がある
トラマドール	本剤がトラマドールの鎮痛作用を減弱させるおそれがある	本剤との併用によりトラマドールの鎮痛作用が減弱するとの報告がある
セロトニン作用薬 ・選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) ・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ・MAO阻害剤等	セロトニン症候群(不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌ等)が現れるおそれがある	セロトニン作用が増強するおそれがある
アポモルヒネ	海外において、5-HT ₃ 受容体拮抗剤との併用により、重度の血圧低下、失神/意識消失、徐脈、痙攣発作が発現したとの報告がある	機序は明らかではないが、アポモルヒネの副作用が増強されるおそれがある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明) ③てんかん様発作(頻度不明)

②その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	痒痒
精神神経系		ふるえ感、眠気、頭痛、頭重感	
消化器循環器		下痢、便秘	
		動悸	胸痛、徐脈、不整脈、低血圧
肝臓	AST, ALT, LDH, γ -GTP, 総ビリルビン値等の上昇		
注射部位		血管痛	発疹、尋麻疹、痒痒、紅斑等の局所症状、静脈炎
その他		全身倦怠感、発汗、しゃっくり、顔面紅潮、発熱	熱感、不随意運動(眼球回転発作、ジストニー反応等の錐体外路様症状)、一過性の視覚障害(霧視、一過性盲等)

【過量投与】海外臨床試験において、オンダンセトロン32mgを15分かつて単回静注時、QTcF間隔の延長が認められ、最大平均変化量(90%信頼区間上限)は投与終了5分後に19.6(21.5)msec。また、海外において、小児が誤って過量服用し、セロトニン症候群が認められたとの報告がある 【適用上の注意】薬剤投与時の注意：急速に静注した場合、めまいを起こすことがあるので、緩徐に静注する 【取扱以上の注意】本剤は光により着色するので、使用直前に遮光袋から取り出す。着色したものは使用しない 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【口腔内崩壊フィルム】：【薬物動態】生物学的同源性試験：ODフィルムと標準製剤(錠剤)を、クロスオーバー法により1枚又は1錠(オンダンセト

ロンとして4mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同源性が確認された(血漿中濃度並びにAUC, C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数、時間等の試験条件によって異なる可能性がある)

	AUC ₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
水なし(19例)				
ODフィルム	98.9±39.7	13.8±4.5	2.3±0.7	4.8±1.3
標準製剤	102.5±44.0	14.5±5.2	2.1±0.6	4.9±1.3
水あり(20例)				
ODフィルム	93.2±26.9	12.9±3.4	2.1±0.6	5.2±0.5
標準製剤	95.8±29.6	13.5±4.2	2.2±0.7	5.3±0.4

【薬効薬理】作用機序：回腸の求心性迷走神経末端及び最後野のCTZ(chemoreceptor trigger zone)の5-HT₃受容体遮断により、嘔吐を抑制すると考えられる

【注シリンジ】：【薬物動態】①血中濃度：健康成人男子6例にオンダンセトロン塩酸塩水和物注射剤(オンダンセトロンとして4mg)を単回静注時、血漿中オンダンセトロン濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータはt_{1/2}(β) 5.13±1.50hr, AUC₀₋₂₄ 153.15±63.00ng・hr/mL ②分布 血漿蛋白結合率：*in vitro*におけるヒト血漿蛋白に対する結合率は、約88% ③代謝：肝チトクロームP-450(CYP3A4, CYP2D6及びCYP1A2)で代謝(相互作用参照) ④排泄：健康成人にオンダンセトロン塩酸塩水和物注射剤(オンダンセトロンとして8mg)を静注後24時間までの未変化体、水酸化体、並びに水酸化体のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の尿中排泄率は投与量の40% 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)：国内臨床試験

①シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率は70.9%(180/254例)、シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率は67.6%(23/34例) ②小児：シスプラチンを含む抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率は62.9%(22/35例)、シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対する抑制効果の有効率は77.1%(84/109例) 【薬効薬理】(オンダンセトロンとして) ①作用機序：延髄の最後野にあるCTZ(chemoreceptor trigger zone)や求心性迷走神経の5-HT₃受容体に作用し、嘔吐を抑制すると考えられている ②制吐作用：フェレットに本剤を静注あるいは経口投与後、抗悪性腫瘍剤であるシスプラチン10mg/kgを静注又は腹腔内投与時、誘発される嘔吐に対して本剤静注では0.01mg/kg以上、経口投与では5.0mg/kg以上で有意に嘔吐回数を減少させ、嘔吐発現時間を延長。また、フェレットに本剤を経口投与し、30分後に抗悪性腫瘍剤であるシクロホスファミド200mg/kgを腹腔内投与時、誘発される嘔吐に対して本剤は0.1mg/kgで有意に嘔吐回数を減少させ、嘔吐発現時間を延長 ③5-HT₃受容体拮抗作用 ④迷走神経の脱分極に対する作用：*in vitro*において、5-HT₃受容体を介した5-HTによるラット迷走神経の脱分極を強力かつ競合的に抑制 ⑤von Bezold-Jarisch反射に対する作用：麻酔ラットにおける5-HT₃受容体を介した5-HTによる反射性の徐脈に対し、静注又は経口投与により用量依存的に抑制 ⑥5-HT₃受容体への親和性：ラット最後野及び迷走神経のホモジネートをを用いた放射性リガンド結合試験において、5-HT₃受容体に対して高い親和性を示す ⑦その他の受容体に対する作用：*in vitro*(ネコ、イス、ウサギ、ラット、モルモット)において5-HT₁ like, 5-HT₂受容体、並びにアドレナリン、ムスカリン及びヒスタミン等の5-HT以外の各種受容体が介在する反応に対して、本剤は5-HT₃受容体拮抗作用を示す濃度の1,000倍以上を用いてもほとんど作用を示さない

【性状】オンダンセトロン塩酸塩水和物ondansetron hydrochloride hydrate(JAN)は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液(1→50)は旋光性を示さない。融点：170～174℃

granisetron hydrochloride (JAN)

グラニセトロン塩酸塩

5-HT₃受容体拮抗型制吐剤

239

基本添付文書 カイトリル細粒・錠2020年4月改訂、注・点滴静注バッグ2022年2月改訂、日医工の内服ゼリー2014年8月改訂

〔製品〕規制等：〔製〕〔処方〕《カイトリル注射液 1992.01.21承認》
 カイトリル Kyril 細粒0.4% (分包装0.5g) 錠1・2mg 注1・3mg 点滴
 静注バッグ3mg (50・100mL) (太陽ファルマ)
 グラニセトロン 内服ゼリー1mg (分包装1g)・2mg (分包装2g) 静注液
 1・3mg 点滴静注液バッグ3mg (100mL) (日医工—日本ケミ
 ファ)
 グラニセトロン 静注液1・3mg (東和薬品 富士製薬)
 グラニセトロン 静注液1・3mg 静注液シリンジ1・3mg (メデイ
 サー沢井)
 グラニセトロン 静注液1・3mg 静注液シリンジ1・3mg 点滴静注
 液バッグ3mg (100mL) (沢井—日本化薬)
 グラニセトロン 静注液1・3mg 点滴静注バッグ1mg (50mL)・3mg
 (50・100mL) (武田テバファーマ—武田薬品 光)
 グラニセトロン 静注液1・3mg 点滴静注バッグ3mg (50・100mL)
 (マイラン製薬—ファイザー)
 グラニセトロン 〔注〕静注液1・3mg 〔注〕点滴静注バッグ3mg
 (50・100mL) (大興—アルフレッサファーマ)
 グラニセトロン 静注液1・3mg 点滴静注バッグ1mg (50mL) 点滴
 静注液バッグ3mg (100mL) (共和クリティケア)
 グラニセトロン 静注液1・3mg 点滴静注液バッグ3mg (100mL)
 (Meiji Seika)
 グラニセトロン 点滴静注バッグ1mg (50mL)・3mg (50・100mL)
 (テルモ)
 グラニセトロン 点滴静注バッグ3mg (50・100mL) (高田—日本化
 薬)

〔組成〕グラニセトロンとして

〔細粒〕：0.4%

〔錠剤〕：1錠中1mg, 2mg

〔内服ゼリー〕：1包(1g, 2g), 1g中1mg

〔注射液〕：1アンプル(1mL, 3mL)又は1シリンジ(1mL, 3mL),
 1mL中1mg。1バッグ(50mL)中1mg, 3mg, (100mL)中3mg。(カイト
 リル)pH: 5.0~7.0 浸透圧比: 約1

グラニセトロン塩酸塩1.2mgはグラニセトロン1mgに相当

〔効能・効果〕①抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与及び放射線照射に伴う
 消化器症状(悪心, 嘔吐) ②〔カイトリル注・点滴静注バッグは次
 を含む〕術後の消化器症状(悪心, 嘔吐)

〔効能関連注意〕①本剤を抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状(悪
 心, 嘔吐)に対して使用する場合は, 強い悪心, 嘔吐が生じる抗悪性
 腫瘍剤(シスプラチン等)の投与に限り使用する ②本剤を放射線照射
 に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)に対して使用する場合は, 強い悪心,
 嘔吐が生じる全身照射や上腹部照射等に限り使用する ③〔細粒・錠
 剤〕抗悪性腫瘍剤投与後, 本剤の効果が不十分で悪心, 嘔吐が発現し
 た場合には, 他の制吐療法(注射剤の投与等)を考慮する

〔用法・用量〕グラニセトロンとして

〔細粒・錠剤・内服ゼリー〕：1日1回2mg経口投与(増減)。用法関連注
 意 ①本剤を抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)に対
 して使用する場合は, 抗悪性腫瘍剤の投与1時間前に投与し, がん化
 学療法の各クールにおける投与期間は6日間を目安とする ②本剤を
 放射線照射に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)に対して使用する場合は,
 放射線照射の1時間前に投与する

〔注射〕：①抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪
 心, 嘔吐)：1日1回40μg/kg, 成人では静注又は点滴静注(増減), 小
 児では点滴静注(増減)。症状が改善されない場合には, 40μg/kgを1
 回追加投与できる ②放射線照射に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)：1
 回40μg/kgを点滴静注(増減)。ただし, 1日2回まで ③〔カイトリ
 ル〕術後の消化器症状(悪心, 嘔吐)：1回1mgを静注又は点滴静注(増
 減)。ただし, 1日3mgまで。用法関連注意 ①製剤共通：放射線照射
 に伴う消化器症状に対して使用する場合は, 放射線照射前に点滴静注
 する。なお, 造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射(TBI: Total
 Body Irradiation)に伴う消化器症状に対して使用する場合は, 投与

期間は4日間を目安とする ②〔カイトリル〕術後の消化器症状に対
 して使用する場合は, 患者背景や術式等を考慮し, 術前から術後の適
 切なタイミングで投与する ③バッグ：点滴静注する

〔禁忌〕本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔細粒・錠剤〕：【重要な基本的注意】抗悪性腫瘍剤投与後, 本剤の
 効果が不十分で悪心, 嘔吐が発現した場合には, 他の制吐療法(注射
 剤の投与等)を考慮する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等
 のある患者 ②フェニルケトン尿症の患者 〔細粒〕アスパルテーム
 (L-フェニルアラニン化合物)に関する注意：細粒剤はアスパルテーム
 (L-フェニルアラニン化合物)を含有する ③消化管通過障害の症
 状のある患者：投与後観察を十分に行う。本剤により消化管運動の低
 下が現れることがある ④妊婦：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。妊娠前及び妊娠初期投与(ラット,
 0.25~100mg/kg経口)試験では, 100mg/kg投与群で胎児の骨格異常
 の軽度増加及び雌で協調運動機能低下がみられたが, 親動物の生殖
 能, 次世代児の発育・生殖能及び第二世代児に対する影響はみられな
 かった。胎児の器官形成期投与(ラット, 0.25~125mg/kg経口), 周
 産期及び授乳期投与(ラット, 0.25~100mg/kg経口)の各試験におい
 て, 雌雄の生殖能, 次世代児の発育・生殖能に影響はなく, 催奇性も
 みられなかった ⑤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。授乳中のラットに¹⁴C-標識
 体3mg/kgを静注し, 乳児に哺乳させた際の乳児の胃(乳汁を含む内
 容物)中の放射能を測定したところ, 投与量の0.5%以下であった ④
 小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑤高齢者：
 一般に, 高齢者には副作用の発現に注意し, 慎重に投与する。なお,
 国内で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において, 65歳以上の高
 齢者での副作用発現は112例中3例(発熱1例, 頭痛2例)であった

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 ・選択的セロトニン再取り込み 阻害剤(SSRI) ・セロトニン・ノルアドレナ リン再取り込み阻害剤(SNRI) ・MAO阻害剤等	セロトニン症候群 (不安, 焦燥, 興奮, 錯乱, 発熱, 発汗, 頻脈, 振戦, ミオクロヌス等) が現れるおそれ がある	セロトニン作用が 増強するおそれ がある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ショック, アナフィラキシー(いずれも頻度不
 明)：ショック, アナフィラキシー(痒疹感, 発赤, 胸部苦悶感, 呼
 吸困難, 血圧低下等)が現れるとの報告がある

②その他の副作用

	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹
精神神経系	頭痛	
消化器	便秘	
肝臓		AST(GOT), ALT(GPT) 上昇等の肝機能検査値異常
その他		発熱

【その他の注意】がん原性：マウス及びラットに1, 5, 50mg/kgを2
 年間経口投与し対照群と比較した。マウスでは50mg/kg群の雄で肝
 細胞癌, 50mg/kg群の雌で肝細胞腺腫の増加がみられた。また,
 ラットでは5mg/kg以上群の雄及び50mg/kg群の雌で肝細胞腫瘍の増
 加がみられた。しかし, 1mg/kg群(臨床用量の25倍に相当する)で
 は, マウス及びラットとも肝細胞腫瘍の増加は認められなかった
 【保存等】室温保存。有効期間：〔細粒〕5年, 〔錠剤〕4年

〔内服ゼリー〕：【重要な基本的注意】①本剤により消化管運動の低
 下が現れることがあるので, 消化管通過障害の症状のある患者は, 投
 与後観察を十分に行う ②抗悪性腫瘍剤投与後, 本剤の効果が不十分
 で悪心, 嘔吐が発現した場合には, 他の制吐療法(注射剤の投与等)を
 考慮する

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 ・選択的セロトニン再取り込み 阻害剤(SSRI) ・セロトニン・ノルアドレナ	セロトニン症候群 (不安, 焦燥, 興奮, 錯乱, 発熱, 発汗, 頻脈, 振戦,	セロトニン作用が 増強するおそれ がある

2 クラニ

リン再取り込み阻害剤(SNRI) ・MAO阻害剤等	ミオクロース等) が現れるおそれがある
------------------------------	------------------------

【副作用】①使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない

②重大な副作用(頻度不明) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(痒疹感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等)が現れるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う

③その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、中止するなど、適切な処置を行う

	頻度不明
過敏症	発疹
精神神経系	頭痛
消化器	便秘
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常
その他	発熱

【高齢者への投与】一般に、高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に投与する 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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 ②ラットにおいて乳汁への移行がみられたとの報告があるので、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させる 【小児等への投与】小児等に対する安全性は確立していない[使用経験が少ない] 【適用上の注意】①投与経路：内服にのみ使用させる ②服用時：開封後は速やかに服用し、残液は廃棄させる ③薬剤交付時：包装のまま服用しないように指導する 【その他の注意】〔細粒・錠剤〕のその他の注意参照 【取扱い上の注意】①誤用を避けるため、他の容器に移しかえて保存しない ②小児の手のとどかないところに保管する ③高温になるところには保管しない ④上に重いものをのせない ⑤携帯するときは、折り曲げないように注意する 【保存等】室温保存(取扱い上の注意の項参照)

【注射】：【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②心臓、循環器系機能障害のある患者 〔バッグ〕生理食塩水液に関する注意：循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある ③消化管通過障害の症状のある患者：投与後観察を十分に行う。本剤により消化管運動の低下が現れることがある ④腎機能障害患者 〔バッグ〕生理食塩水液に関する注意：水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある ⑤妊婦：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。妊娠前及び妊娠初期投与(ラット、0.1～6.0mg/kg皮下)、胎児の器官形成期投与(ラット、0.3～9.0mg/kg静注、ウサギ、0.3～3.0mg/kg静注)、周産期及び授乳期投与(ラット、0.1～6.0mg/kg皮下)の各試験において、雌雄の生殖能、次世代児の発育・生殖能に影響はなく、催奇性もみられなかった ④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。授乳中のラットに¹⁴C-標識体3mg/kgを静注し、乳児に哺乳させた際の乳児の胃(乳汁を含む内容物)中の放射能を測定したところ、投与量の0.5%以下であった ⑤小児等 ⑥抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)：低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない ⑦放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)、術後の消化器症状(悪心、嘔吐)：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑧高齢者：副作用の発現に注意し、慎重に投与する

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 ・選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) ・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ・MAO阻害剤等	セロトニン症候群(不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクロース等)が現れるおそれがある	セロトニン作用が増強するおそれがある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

明)：ショック、アナフィラキシー(痒疹感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等)が現れるとの報告がある

②その他の副作用

	0.1～2%未満	頻度不明
過敏症	発疹	発赤
精神神経系	不眠	めまい、頭痛
循環器	頻脈	
消化器	便秘、胃もたれ感	下痢、腹痛
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常
その他	発熱、全身倦怠感	顔面潮紅

【適用上の注意】①〔バッグ〕薬剤調製時の注意 ②次の場合には使用しない ⑦外袋が破損しているときや内側に液滴が認められるとき ⑧内容液が着色又は混濁しているとき ⑨残液は使用しない ⑩容器の液目盛りはおよその目安として使用する ⑪薬剤投与時の注意 ⑫〔アンプル〕静注する場合は、緩徐に投与する ⑬〔バッグ〕患者の体重による適正な用量を遵守する 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報：〔細粒・錠剤〕のその他の注意参照 【取扱い上の注意】〔バッグ〕製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しない。また、開封後は速やかに使用する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

〔細粒・錠剤〕：【薬物動態】(投与量はグラニセトロンとして) ①血中濃度：健康成人男子20例に錠剤で2mg単回経口投与時の血漿中濃度は下表のとおり

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng・hr/mL)
1mg×2	1.85±0.59	9.91±3.33	5.05±2.11	79.48±48.83
2mg×1	2.05±0.69	9.05±3.52	5.29±3.34	79.61±50.00

②代謝 ③代謝部位：肝臓 ④代謝経路 ⑤主な代謝は、芳香環7位の水酸化(代謝物D)及びN-脱メチル化(代謝物A)。0.1mg/kg投与時の血漿中濃度は、投与後0.5時間で遊離型及び抱合型を含め、未変化体約49%、代謝物D約8%、代謝物A約5%、投与後24時間ではそれぞれ約16%、13%、6%。代謝物Bも認められたが、24時間時に約4% ⑥ヒト肝マイクロソームを用いた*in vitro*試験で、グラニセトロンの芳香環7位の水酸化及びN-脱メチル化の代謝にはP450(CYP3A)の関与が報告されている。各代謝物の構造式は添付文書参照 ⑦代謝物の活性の有無：5-HT₂受容体に対する作用の有無を検討したところ(*in vitro*及び*in vivo*)、代謝物D及びBは、本剤とはほぼ同等の5-HT₂受容体拮抗作用を示し、抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐にも制吐作用を示したが、他の代謝物では認められなかった。これらの代謝物は、ヒト血中での濃度が低いことから、本剤の制吐作用にはほとんど影響しないと考えられた。代謝物の構造式は添付文書参照 ⑧排泄 ⑨排泄部位：主な経路は腎臓 ⑩排泄率 ⑪日本人の成績：健康成人に、2mgを単回経口投与24時間後の尿中累積排泄率(平均値)は33.7% ⑫外国人の成績(参考)：健康成人(西欧人)に¹⁴C-標識体0.1mg/kgを経口投与168時間後の尿中及び糞中の累積排泄率はそれぞれ59%、38% 【臨床成績】(投与量はグラニセトロンとして) 有効性及び安全性に関する試験 二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要：抗悪性腫瘍剤投与1時間前に2mg投与時、有効率(有効以上)は83.7%(288/344)。特に、シスプラチン投与前投与では81.3%(217/267)、シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤投与前投与では92.2%(71/77)。剤別では、錠2mg(1mg 2錠及び2mg 1錠)で82.6%(251/304)、細粒2mgで92.5%(37/40) 【薬効薬理】①作用機序 ②各種受容体に対する親和性：ラット又はモルモット脳標本で、本剤は5-HT₂受容体に極めて高い親和性(K_i値0.26nmol/L)を示したが、5-HT₁(5-HT_{1A}、5-HT_{1B/C}、5-HT_{1C})、5-HT₂、ドパミンD₂、アドレナリンα₁、α₂及びβ、ベンゾジアゼピン、ピクロトキシン並びにヒスタミンH₁、オピオイドμ、κ及びδの各受容体に対する親和性はほとんど認められなかった(5-HT_{1C}以外の受容体：K_i値>1,000nmol/L、5-HT_{1C}受容体：IC₅₀値>10,000nmol/L) ③5-HT₂受容体に対する作用：麻酔ラットで5-HTによる5-HT₂受容体を介した一過性の徐脈(von Bezold-Jarisch reflex)に対し用量依存的に抑制 ④抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制 ⑤シスプラチン誘発嘔吐抑制試験：フェレットに本剤0.005mg/kg以上の経口投与15分後にシスプラチン10mg/kg静注で嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間が有意に延長 ⑥ドキシルビンとシクロホスファミド併用による誘発嘔吐に対する作用：フェレットにドキシルビン6mg/kgとシクロホスファミド80mg/kgを静注する15分前に本剤0.5mg/kg経口投与で、嘔吐回数が有意に減少、嘔吐潜伏時間が有意に延長

【注射】：【薬物動態】(投与量はグラニセトロンとして) ①血中濃度

③日本人の成績 ⑦単回点滴静注：健康成人男子6例に40 μ g/kgを30分かけて単回点滴静注時の薬物動態パラメータは、 C_{max} 19.48 $\pm$ 6.05ng/mL, $t_{1/2}$ β 3.14 $\pm$ 1.20時間, AUC 63.06 $\pm$ 36.54ng $\cdot$ hr/mL, Vd 3.30 $\pm$ 1.22L/kg。血漿中濃度は点滴終了時に最高値を示し、以後2相性に消失 ⑧単回静注：健康成人男子11例に40 μ g/kgを2分かけて静注時の薬物動態パラメータは、 C_{max} 42.77 $\pm$ 22.33ng/mL, $t_{1/2}$ 3.18 $\pm$ 1.57時間, AUC 64.99 $\pm$ 39.60ng $\cdot$ hr/mL, Vd 2.18 $\pm$ 0.60L/kg。血漿中濃度は投与後5分で最高値に達し、以後2相性に消失 ⑨外国人の成績(参考) 血中濃度：欧米人小児癌患者(2~16歳, 36例)に40 μ g/kgを30分かけて点滴静注終了時に最高値を示し、以後速やかに消失。薬物動態学的パラメータは次表のとおり

	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng $\cdot$ hr/mL)	Vd (L/kg)
中央値 (最小-最大)	43.1 (14.3-276)	5.63 (0.9-21.1)	185 (43.7-781)	1.34 (0.541-2.71)
症例数	36例	27例	22例	22例

②代謝 ③代謝部位：肝臓 ④代謝経路 ⑦水酸化及び脱メチル化の代謝を受け、主な代謝は芳香環7位の水酸化(代謝物D)で、グラニセトロン40及び80 μ g/kg投与時の血漿中代謝物Dの最高濃度(C_{max})は未変化体の C_{max} の1/6~1/8 ⑧ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、グラニセトロンの芳香環7位の水酸化及びN-脱メチル化の代謝にはP450(CYP3A)の関与が報告されている ⑨尿中代謝物：尿中代謝物排泄量は、いずれの投与量でも代謝物Dの遊離型及び抱合型が主で、40 μ g/kg投与時でそれぞれ投与量の14.5%及び6.4%。代謝物A及びBも認められたが、いずれも投与量の4%以下。尿中代謝物の存在比は各投与量間で差は認められなかった。代謝物の構造式は添付文書参照 ⑩代謝物の活性の有無：〔細粒・錠剤〕参照 ⑪排泄 ⑫排泄部位：主な排泄経路は腎臓 ⑬排泄率 ⑭単回点滴静注：健康成人男子6例に、40 μ g/kgを30分かけて単回点滴静注時、未変化体の平均排泄率は0~2時間7.6%, 2~4時間2.1%, 4~6時間1.9%, 6~12時間2.1%, 12~24時間1.8%, 24~48時間1.0% ⑮単回静注：健康成人男子11例に40 μ g/kgを約2分かけて静注時、48時間後までの尿中未変化体排泄率は11.04% 【臨床成績】(投与量はグラニセトロンとして40 μ g/kgを点滴静注) 有効性及び安全性に関する試験 ①抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制 ②成人の成績(二重盲検比較試験及び一般試験の概要)：抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与により発現した悪心、嘔吐での有効率(有効以上)は86.6%(71/82)。抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与30分前に点滴静注で83.3%(100/120) ③小児の成績(一般臨床試験の概要) ④抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与30分前に点滴静注での著効率(嘔吐なし)73.0%(119/163), 有効率(嘔吐2回以内)85.3%(139/163) ⑤副作用は、GOT上昇3件, GPT上昇2件, 肝機能異常, ビリルビン値上昇, 発疹及び便秘が各1件 ⑥放射線照射誘発嘔吐の抑制(一般臨床試験の概要) ⑦放射線全身照射30分前に点滴静注での著効率(嘔吐なし)54.4%(37/68), 有効率(嘔吐2回以内)77.9%(53/68) ⑧副作用は、血中ナトリウム低下, 好酸球増多, リンパ球減少, 単球減少, GOT上昇, GPT上昇及びビリルビン値上昇が各1件 【薬効薬理】①作用機序：〔細粒・錠剤〕参照 ②抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制 ③シスプラチン誘発嘔吐抑制：フェレットに本剤0.5mg/kg以上の静注15分後にシスプラチン10mg/kg静注で嘔吐回数を有意に減少及び嘔吐潜伏時間を有意に延長 ④シスプラチン誘発嘔吐に対する制吐作用：フェレットにシスプラチン10mg/kg静注で嘔吐を起こさせ、本剤0.5mg/kg静注後、60秒以内に抑制 ⑤ドキシソルビンとシクロホスファミド併用による誘発嘔吐に対する作用：フェレットにドキシソルビン6mg/kgとシクロホスファミド80mg/kgを静注する30分前及び30分後の2回、本剤0.5mg/kgを静注で、嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間を有意に延長 ⑥放射線照射誘発嘔吐の抑制 放射線全身照射誘発嘔吐に対する作用：フェレットに本剤静注15分後に放射線全身照射時、0.05mg/kg以上で嘔吐回数を有意に減少、嘔吐潜伏時間を有意に延長 (性状) グラニセトロン塩酸塩〔塩酸グラニセトロン(JAN別)〕は白色の粉末又は塊のある粉末である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点：約291℃(分解)

ciclosporin (JP)

シクロスポリン

免疫抑制剤

131,399

【基本添付文書】内服用はネオオラル2022年2月改訂、注射はサンディミュン2020年2月改訂、点眼液はパピロックミニ2018年7月改訂

【製品】規 制 等：(製) (処方) 《サンディミュン注射液・内用液 1985.11.05承認》

サンディミュン Sandimmun 内用液10% 点滴静注用(注射液)

250mg (ノバルティス)

シクロスポリン 細粒17% (分包0.3g) カプセル10・25・50mg (マイラン製薬—サンファーマ、ファイザー)

シクロスポリン カプセル10・25・50mg (サンド 東洋カプセル—沢井 東和薬品 日医工 ビオメディクス—日本ジェネリック、フェルゼン、富士製薬)

ネオオラル Neoral カプセル10・25・50mg 内用液10% (ノバルティス)

パピロックミニ Papilock Mini 点眼液0.1% (0.4mL) (参天)

【組成】〔細粒〕：17%

〔カプセル〕：1カプセル中10mg, 25mg, 50mg

〔内用液〕：1瓶(50mL)中5g。1mLはシクロスポリン100mgに相当

〔注射液〕：1アンプル(5mL)中250mg。(0.5mg/mL生理食塩液)pH：4.5～7.0 浸透圧比：約1

〔点眼液〕：0.1%。pH：6.5～7.5 浸透圧比：1.0～1.1

【効能・効果】〔内服用：ネオオラル、サンド・東洋カプセル・東和薬品・日医工・バイオメディクス・マイラン製薬製造販売品〕：①次の臓器移植における拒絶反応の抑制：腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植，小腸移植 ②骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ③パーチェット病(眼症状のある場合)，及びその他の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり，視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る) ④尋常性乾癬(皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，関節症性乾癬 ⑤再生不良性貧血，赤芽球癆 ⑥ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合) ⑦全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において，ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合) ⑧アトピー性皮膚炎(既存治療で十分な効果が得られない患者) ⑨〔内用液は次も含む〕川崎病の急性期(重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合) ⑩〔サンド製造販売品を除く〕細胞移植に伴う免疫反応の抑制。

【効能・効果】①再生不良性貧血：診療ガイドライン等の最新の情報を参考に，本剤が適切と判断される患者に投与する。また，寛解例で本剤中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については，十分な評価が確立していないので，患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与する ②ネフローゼ症候群：副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者，又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限る ③全身型重症筋無力症：本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない ④アトピー性皮膚炎：ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず，強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にする ⑤〔内用液〕川崎病の急性期 ⑥静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与する ⑦発病後7日以内に投与を開始することが望ましい

〔内服用：サンディミュン〕：①次の臓器移植における拒絶反応の抑制：腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植 ②骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ③パーチェット病(眼症状のある場合) ④尋常性乾癬(皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，関節症性乾癬 ⑤再生不良性貧血(重症)，赤芽球癆 ⑥ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)。【効能・効果】①再生不良性貧血：16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については，十分な評価が確立していないので，患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与する ②ネフローゼ症候群：副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者，又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限る

〔注射〕：①次の臓器移植における拒絶反応の抑制：腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植，小腸移植 ②骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

〔点眼液〕：春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)。【効能・効果】①眼結膜巨大乳頭の増殖が認められ抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合に使用する

〔用法・用量〕シクロスポリンとして

〔内服用：ネオオラル、サンド・東洋カプセル・東和薬品・日医工・バイオメディクス・マイラン製薬製造販売品〕：①腎移植：移植1日前から1日量9～12mg/kgを1日2回に分服し，以後1日2mg/kgずつ減量。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが，症状により適宜増減 ②肝移植：移植1日前から1日量14～16mg/kgを1日2回に分服。以後徐々に減量し，維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが，症状により適宜増減 ③心移植，肺移植，脾移植：移植1日前から1日量10～15mg/kgを1日2回に分服。以後徐々に減量し，維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが，症状により適宜増減 ④小腸移植：1日量14～16mg/kgを1日2回に分服。以後徐々に減量し，維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが，症状により適宜増減。ただし，移植1日前から注射剤で開始し，内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える ⑤骨髄移植：移植1日前から1日量6～12mg/kgを1日2回に分服し，3～6ヵ月間継続し，その後徐々に減量し中止 ⑥パーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎：1日量5mg/kgを1日2回に分服で開始し，以後1ヵ月ごとに1日1～2mg/kgずつ減量又は増量。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが，症状により適宜増減 ⑦乾癬：1日量5mg/kgを2回に分服。効果がみられた場合は1ヵ月ごとに1日1mg/kgずつ減量し，維持量は1日量3mg/kgを標準とする。症状により適宜増減 ⑧再生不良性貧血：1日量6mg/kgを1日2回に分服。患者の状態により適宜増減 ⑨ネフローゼ症候群：次の用量を1日2回に分服。症状により適宜増減 ⑩頻回再発型：成人1日量1.5mg/kg，小児1日量2.5mg/kg ⑪ステロイド抵抗性：成人1日量3mg/kg，小児1日量5mg/kg ⑫全身型重症筋無力症：1日量5mg/kgを1日2回に分服。効果がみられた場合は徐々に減量し，維持量は3mg/kgを標準とする。症状により適宜増減 ⑬アトピー性皮膚炎：1日量3mg/kgを1日2回に分服。症状により適宜増減するが，1日量5mg/kgを超えない ⑭〔内用液〕川崎病の急性期：1日量5mg/kgを1日2回に分服，原則5日間分服 ⑮〔サンド製造販売品を除く〕細胞移植に伴う免疫反応の抑制：再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。【用法・効果】①効能共通 ②サンディミュンから本剤に切り換えて投与する場合は，原則として1：1の比(mg/kg/日)で切り換えて投与するが，シクロスポリンの血中濃度(AUC, C_{max})が上昇して副作用を発現するおそれがあるので，切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査(血清クレアチニン，血圧等)を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し，必要に応じて投与量を調節する。ただし，通常の開始用量(初めてサンディミュンを服用する時の投与量)より高い用量を服用している患者で，一時的に免疫抑制作用が不十分となって病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では，切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし，血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節する(警告⑥，薬物動態⑩⑪⑫参照) ⑬投与にあたっては血中トラフ値(trough level)を測定し，投与量を調節する(重要な基本的注意⑩参照) ⑭臓器移植患者に投与する際には，過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため，血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い，その後は1ヵ月に1回を目安に測定し，投与量を調節する ⑮パーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎，乾癬，再生不良性貧血，ネフローゼ症候群，全身型重症筋無力症，アトピー性皮膚炎患者に投与する際には，副作用の発現を防ぐため，1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し，投与量を調節することが望ましい ⑯〔内用液〕急性期の川崎病患者に投与する際には，原則として投与3日目に血中濃度を測定し，投与量を調節することが望ましい(臨床成績⑩参照) ⑰臓器移植：3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には，初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが，移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節する ⑱再生不良性貧血：本剤の投与量及び投与期間について，診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし，効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮する ⑲ネフローゼ症候群 ⑳本剤の効果は，通常，1～3ヵ月で現れるが，3ヵ月以上継続投与しても効果が現れない場合には中止することが望ましい。また，効果がみられない場合には，その効果が維持できる用量

2 シクロ

まで減量することが望ましい ⑤本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せする。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤はいったん中止する ⑥アトピー性皮膚炎：投与期間はできる限り短期間にとどめる。投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行う。8週間の投与でも改善がみられない場合には中止する。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする ⑦〔内服用〕川崎病の急性期：5日間を超えて投与する場合には、CRP、体温及び患者の状態に応じてその必要性を慎重に判断する。5日間投与しても効果が認められない場合は漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を検討する

〔内服用：サンディミュン〕：①腎移植：移植1日前から1日量9～12mg/kgを1日1回又は2回に分服し、以後1日2mg/kgずつ減量。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減 ②肝移植：移植1日前から1日量14～16mg/kgを1日2回に分服。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減 ③心移植、肺移植、脾移植：移植1日前から1日量10～15mg/kgを1日2回に分服。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減 ④骨髄移植：移植1日前から1日量6～12mg/kgを1日1回又は2回に分服し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する ⑤パーチェット病：1日量5mg/kgを1日1回又は2回に分服で開始し、以後1ヵ月ごとに1日1～2mg/kgずつ減量又は増量。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減 ⑥乾癬：1日量5mg/kgを2回に分服。効果がみられた場合は1ヵ月ごとに1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。症状により適宜増減 ⑦再生不良性貧血：1日量6mg/kgを1日2回に分服。症状により適宜増減。罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい ⑧ネフローゼ症候群：次の用量を1日2回に分服。症状により適宜増減 ⑨頻回再発型：成人1日量1.5mg/kg、小児1日量2.5mg/kg ⑩ステロイド抵抗性：成人1日量3mg/kg、小児1日量5mg/kg。用法関連注意

①効能共通：投与にあたっては血中トラフ値(trough level)を測定し、投与量を調節する(重要な基本的注意②③参照) ②臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節する ③パーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい ④臓器移植：3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節する ⑤再生不良性貧血：投与期間は8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮する ⑥ネフローゼ症候群 ⑦本剤の効果は、通常、1～3ヵ月で現れるが、3ヵ月以上継続投与しても効果がみられない場合には中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい ⑧本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せする。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤は一旦中止する

〔注射〕：生理食塩液又はブドウ糖注射液で100倍に希釈して点滴静注。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える ①腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、脾移植：移植1日前から1日量3～5mg/kg投与 ②肝移植、小腸移植：移植1日前から1日量4～6mg/kg投与。用法関連注意 ③過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中トラフ値(trough level)の測定を頻回に行い、投与量を調節する ④臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節する

〔点眼液〕：1回1滴、1日3回点眼

警告 〔内服用〕：①臓器移植における投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う ②アトピー性皮膚炎における投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め

十分説明し、理解したことを確認した上で開始する(特定背景関連注意②③⑦参照) ③本剤はサンディミュン(内服用又はカプセル)と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度(AUC、C_{max})の上昇による副作用の発現に注意する。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意する。十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行う。一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わない。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある〔ネオオール〕用法関連注意②③、重要な基本的注意②③、薬物動態②③⑦④参照 〔注射〕：臓器移植における投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う

禁忌 〔内服用・注射〕：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②タクロリムス(外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、パニプレビル、グラゾプレビル、ベマフィブラートを投与中の患者(相互作用①参照) ③肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者(特定背景関連注意②③、相互作用②参照) ④生ワクチンを接種しない(相互作用②参照) 〔点眼液〕：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②眼感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある〕

〔内服用・注射〕：〔重要な基本的注意〕①効能共通 ②〔内服用〕本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定する〔サンディミュン〕用法関連注意②③、〔ネオオール〕用法関連注意②③参照 ③〔内服用〕ネオオールからサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは原則として行わない。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節する(警告③、薬物動態②③⑦④参照) ④〔内服用〕ネオオールはサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しており、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため、ネオオールとサンディミュンを同時に用いることは避ける(薬物動態②③⑦④参照) ⑤腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST、ALT、アミラーゼ、尿検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用①②③⑦⑧参照) ⑥感染症の発現又は増悪に十分注意する(重大な副作用②③⑧参照) ⑦他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意する(相互作用②、重大な副作用①②③参照) ⑧本剤により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行う ⑨血圧上昇が現れることがあり、可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇が現れた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行う(重大な副作用①②③参照) ⑩低マグネシウム血症により中枢神経系障害が現れることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行う ⑪〔注射〕まれにショック等の重篤な過敏反応の発現がみられるので、発現を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行う。少量注入開始後は、患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとる(重大な副作用①②⑦参照) ⑫投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察する ⑬本剤の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、留意する。また、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有する他の製剤で高脂血症がみられたとの報告がある ⑭〔内服用〕パーチェット病：神経パーチェット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察する(特定背景関連注意

①②、重大な副作用^⑨参照) ③〔内服用〕ネフローゼ症候群：特に腎機能検査値(クレアチニン、BUN等)の変動に注意する ④〔内服用〕アトピー性皮膚炎 ⑤リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい ⑥活動性単純ヘルペス感染は、投与前に治療しておくことが望ましい 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②〔注射〕本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者：(重大な副作用①②⑦参照) ③〔注射〕薬物過敏症の既往歴のある患者：(重大な副作用①②⑦参照) ④腎機能障害のある患者：腎機能が悪化するおそれがある ⑤高血圧症の患者：血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている ⑥感染症のある患者：免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある ⑦悪性腫瘍又はその既往歴のある患者：免疫抑制により進行又は再発するおそれがある ⑧〔内服用〕PUVA療法を含む紫外線療法中の患者：(相互作用^⑨参照) ⑨肝炎ウイルスキャリアの患者：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やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意する。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある ⑩〔内服用〕神経バチエット病の患者：治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない(重要な基本的注意^⑨参照) ⑪腎機能障害患者：腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与する。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しない(禁忌^⑨、相互作用^⑨参照) ⑫肝機能障害患者：肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがあるため、慎重に投与する。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しない(禁忌^⑨、相互作用^⑨参照) ⑬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。動物実験(ラット)で催奇形作用、また、難産及び産後死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響(低出生体重、先天奇形)の報告がある ⑭授乳婦：授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある ⑮小児等 ⑯〔内服用〕 ⑰アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による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。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない(警告^⑨参照)。川崎病の急性期患者のうち低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児へは本剤投与による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、患者の状態を十分に観察しながら投与する。低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察する。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない ⑱一般に小児での多毛の発現率(10～18%)は成人(2～6%)に比べ高い傾向がある ⑲小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意する。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度(35%前後)であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果(サンディミュン内用液及びカプセルでの成績)では成人(18～32%)に比べ小児(26～41%)で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛(10～18%)、AI-P上昇(7%前後)の発現が成人(多毛：2～3%、AI-P上昇：1%前後)に比べ高かった ⑳〔注射〕適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察する。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない ㉑高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下している

【相互作用】多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意する。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与する

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン ・乾燥弱毒生麻しんワクチン ・乾燥弱毒生風しんワクチン ・経口生ポリオワクチン ・乾燥BCG等 (禁忌 ^⑨ 参照)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しない	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を現す可能性がある
タクロリムス(外用剤を除く) (プログラフ) (禁忌 ^⑨ 参照)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用が現れやすくなるので併用しない	本剤の代謝が阻害されることが及び副作用が相互に増強されると考えられる
ビタバスタチン(リパロ) ロスバスタチン(クレストール) (禁忌 ^⑨ 参照)	これらの薬剤の血中濃度が上昇(ビタバスタチン：C _{max} 6.6倍、AUC 4.6倍、ロスバスタチン：C _{max} 10.6倍、AUC 7.1倍)し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇する
ボセンタン(トラクリア) (禁忌 ^⑨ 参照)	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる
アリスケレン(ラジレス) (禁忌 ^⑨ 参照)	アリスケレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスケレンのC _{max} が約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスケレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる
アスナプレビル(スンペブラ) (禁忌 ^⑨ 参照)	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある	本剤の有機アニオントランスポート阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる
パニプレビル(パニヘップ) グラゾプレビル(グラジナ) (禁忌 ^⑨ 参照)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	
ペマフィブラート(パルモディア) (禁忌 ^⑨ 参照)	ペマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある	本剤の有機アニオントランスポート及びCYP3A4阻害により、ペマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
〔内服用〕PUVA療法を含む紫外線療法(特定背景関連注意 ^{⑨⑩} 参照)	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察する	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある
免疫抑制剤 ・ムロモナブCD3 (OKT3) ・抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)製剤等 (重要な基本的注意 ^{⑨⑩} 参照)	過度の免疫抑制が起こることがある	ともに免疫抑制作用を有するため
ホスカルネット ・アムホテリシンB ・アミノグリコシド系抗生物質	腎障害が現れやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる

4 シクロ

・ゲンタマイシン ・トブラマイシン等 スルファメトキサゾール ・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ・ベザフィブラート ・フェノフィブラート等	者の状態を十分に観察する	
メルファラン注射剤		機序は不明である
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ・ジクロフェナク ・ナプロキセン ・スリンドク ・インドメタシン等	腎障害が現れやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察する	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる
	高カリウム血症が現れるおそれがあるので、血清カリウム値に注意する	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ・ジルチアゼム ・ニカルジピン ・バラパミル マクロライド系抗生物質 ・エリスロマイシン ・ジョサマイシン等 キシブリスチン・ダルホブリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 ・フルコナゾール ・イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 ・リトナビル ・サキナビル等 コピシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル ステリパントール メトクロプラミド	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節する。また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用が現れやすくなるので、患者の状態を十分に観察する	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる
		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる
〔注射〕胆汁酸製剤		本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる
アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロナダゾール		機序は不明である
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 ・フェノバルビタール ・フェニトイン ・カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節する。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意する	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる

プロブコール		
テルビナフィン		機序は不明である
エトラピリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与する	エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起ることがある
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	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意する	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある	相互に代謝を阻害すると考えられる
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節する	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある
レテルモビル		レテルモビルのCYP3A4阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の有機アニオントランスporter阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある
エゼチミブ		機序は不明である
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節する	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスporter阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスporter、乳糖耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる
コルヒチン (禁忌 [®] 、特定背景関連注意 [®] 参照)	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節する	機序は不明である
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察する。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しない	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある
トルバプタン チカグレロル レンパチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	本剤のP糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスporter阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある	P糖蛋白及び乳糖耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある
グレカプレビル・ピブレクタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある	本剤の有機アニオントランスporter、P糖蛋白及び乳糖耐性蛋白阻害により、これらの

		薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる
レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある	本剤が、レバグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レバグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST及びALTの増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮する	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによって考えられる
HMG-CoA還元酵素阻害剤 ・シンバスタチン ・プラバスタチン等	筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急性腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が現れやすいので、患者の状態を十分に観察する	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意する	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる
	高カリウム血症が現れるおそれがあるので、血清カリウム値に注意する	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある	機序は不明である
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節する	機序は不明である
不活化ワクチン ・不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある
ニフェジピン	歯肉肥厚が現れやすい	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる
カリウム保持性利尿剤 ・スピロノラクトン等 エブレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症が現れるおそれがあるので、血清カリウム値に注意する	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる
利尿剤 ・チアジド系利尿剤 ・フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風が現れやすいので、血中尿酸値に注意する	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる
プロナセンリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベ	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる

	ロリムスの用量調節も行う	機序は不明である
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	機序は不明である
外用活性型ビタミンD ₃ 製剤 ・タカルシトール ・カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある	本剤による腎機能低下が現れた場合に、活性型ビタミンD ₃ による血清カルシウム値上昇がより現れやすくなると考えられる
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告及び高値を示したとの報告がある	機序は不明である

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ③**効能共通** ⑦【注射】**ショック、アナフィラキシー**(頻度不明)：血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等が現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照)
 ④**腎障害**(5%以上)：腎機能障害は副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体ろ過値の低下がみられる。尿管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。また、器質的な腎障害(尿管細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)が現れることがある。移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは有毒性のある薬剤(相互作用^{①②}参照)との併用により起こりやすい。なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**肝障害、肝不全**(1～5%未満)：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全が現れることがあるので、AST、ALT、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**(1%未満)：全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状が現れた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**感染症**(1～5%未満)：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等)を併発することがある。(内服用は次を含む：アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールする)。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化が現れることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化する可能性がある(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**進行性多巣性白質脳症(PML)**(頻度不明)：治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状が現れた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、中止し、適切な処置を行う ④**BKウイルス腎症**(頻度不明) ②**急性肺炎**(1%未満)：初期症状として上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等が現れることがあるので、このような場合には減量又は中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照) ②**血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群(HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)(1%未満)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状(血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする)(頻度不明)等の血栓性微小血管障害が現れることがある ③**溶血性貧血、血小板減少**(各1%未満) ④**横紋筋融解症**(1%未満)：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が現

れることがあるので、このような場合には減量又は中止し、適切な処置を行う ②**悪性腫瘍**(1%未満): 他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)発現の可能性が高まることがある(重要な基本的注意^{①②}参照) ③〔内服用〕**パーチェット病 神経パーチェット病症状**(1~5%未満): 神経パーチェット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は中止するなど適切な処置を行う(重要な基本的注意^②参照) ④〔内服用〕**全身型重症筋無力症 クリーゼ**(頻度不明): 使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状が現れた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行う

⑤その他の副作用(ネオラル内服液・カプセル、サンディミュン内服液・カプセル・注射液に関する使用成績調査を含む)

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	
循環器		血圧上昇		
血液			貧血、白血球減少	
消化器		悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	
皮膚	多毛		脱毛、痤瘡	
精神神経系		振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
代謝異常		糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	
感覚器			耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系			ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
その他		歯肉肥厚	出血傾向(鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

【過量投与】①**症状**: 悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等 ②**処置**: [内服用] 服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない

【適用上の注意】〔注射〕薬剤投与時の注意 ①**輸液容器・輸液セットの使用時** ③ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液容器・輸液セットの使用は避ける。シクロスポリンはポリ塩化ビニル製の容器・器具に吸着し、また、本剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油によってポリ塩化ビニルの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート(DEHP)が溶出する ④ポリカーボネート製の輸液セットの使用はできるだけ避ける。使用する場合には、三方活栓や延長チューブ等のコネクター部の監視を十分にを行い、ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換する。本剤はポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノールを含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、通常の100倍希釈で、1日目よりそのコネクター部にひび割れが生じるおそれがある。これにより液漏れ等が発生し、必要な投与量が確保されない可能性がある。なお、濃度が高いほどひび割れは発生しやすく、また過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する要因となる ⑤**シリンジポンプ使用時**: 本剤をシリコンオイルが塗布されたシリンジ内で希釈しない。希釈液がシリコンオイルと接することで浮遊物がみられたとの報告がある ⑥**滴下制御方式の輸液ポンプ使用時**: 滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の流量が少なくなるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。本剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の

大きさが小さくなると考えられる 【その他の注意】①**臨床使用に基づく情報** ②**循環器障害**: 本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害が現れたとの報告がある ③〔内服用〕長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意する ④〔内服用〕海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい ⑤**血中濃度測定用採血**: 血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いる。骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある ⑥**非臨床試験に基づく情報**: ラットで、精細管障害を示す組織像(40mg/kg、経口投与)、精子運動能の低下(20mg/kg、経口投与)、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下(1mg/kg、皮下投与)が認められたとの報告がある 【**取扱い上の注意**】①〔内服液〕約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用する ②〔カプセル〕吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存する 【**保存等**】室温保存。有効期間: 3年

【**点眼液**】: 【**重要な基本的注意**】①本剤の使用は、春季カタルの治療法に精通している医師のもとで行う ②本剤により感染症が発現又は増悪するおそれがあり、他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用時には、その可能性が更に高まるおそれがあるため十分に注意する ③長期にわたり投与する場合には観察を十分にを行い、漫然と投与しないよう慎重に行う。また、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う

【**副作用**】①**承認時**: 総症例45例中、副作用が認められたのは9例(20.0%)であった。主な副作用は、眼刺激感5件(11.1%)、眼痒痒感2件(4.4%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例42例中2例(4.8%)であった ②**使用成績調査(再審査終了時)**: 2006年から2008年までの使用成績調査2,647例中、副作用が認められたのは197例(7.4%)であった。主な副作用は眼刺激感67件(2.5%)、角膜炎・角膜潰瘍等34件(1.3%)、眼痒痒感18件(0.7%)、流涙12件(0.5%)、眼炎11件(0.4%)等であった。また、6ヵ月を超える長期投与726例において、副作用発現頻度の上昇及び種類の変化は認められなかった。副作用が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
眼	眼膜炎、刺激感、痒痒感、眼痛、流涙、角膜炎・角膜潰瘍等、結膜充血	乾燥感、角膜浮腫、前房のフレア、前房内細胞
感染症	ヘルペス性角膜炎、麦粒腫、細菌性結膜炎、細菌性角膜潰瘍	
その他		ALT(GPT)上昇、LDH上昇、BUN上昇、CK(CPK)上昇、尿ケトン体陽性、Mg上昇

【**高齢者への投与**】一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意する 【**妊婦・産婦・授乳婦等への投与**】①**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〔動物実験(ラット: 経口)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている〕②**授乳中の女性**には投与しない。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させる〔授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない。母乳中へ移行するとの報告がある〕【**小児等への投与**】①**低出生体重時**、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない〔低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない〕②**経口投与**において一般に小児での多毛の発現率(10~18%)は成人(2~6%)に比べ高い傾向がある 【**適用上の注意**】①**投与経路**: 点眼用にのみ使用する ②**投与時** ③**点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり**、患眼を開眼させ結膜囊内に点眼し、1~5分間閉眼して涙液を圧迫させた後開眼する ④**点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は**、すぐにふき取るよう指導する ⑤**点眼のとき**、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導する ⑥**使用の際は**、最初の1~2滴は点眼せずに捨てるよう指導する(開封時の容器破片除去のため) ⑦**二次汚染防止の保存剤を含有しない**、一回使い捨てるの無菌ディスポザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄する

【その他の注意】有色ウサギに1日10回、1週間点眼したところ、一過性に前房内フレア値の増加が認められた。また、臨床試験において前房内細胞及びフレアが各45例中1例認められた 【取扱い上の注意】
 ①アルミピロ包装開封後は、遮光、室温保存し、6ヵ月以内に使用する。添付の遮光用透明投薬袋に入れて2〜8℃に保存した場合には、1年以内に使用する(光及び酸素により分解される)。なお、アルミピロ包装を開封した製品から先に使用する ②液が白濁した場合は使用しない ③品質保証上、アルミピロ包装に脱酸素剤を封入してあるので、誤飲に注意する 【保存等】遮光・室温保存(取扱い上の注意の項参照)

〔内服・注射〕:【薬物動態】①血中濃度 ②〔内服〕 ③移植後腎機能の安定した18例の腎移植患者に、それぞれ服用していたサンディミュンと同量の本剤(ネオオール;以下同様)又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与時(1日2回12時間ごと)、全血中シクロスポリン濃度をRIA法で測定し比較した結果、単位投与量あたりの薬物動態パラメータは次表の通り(警告⑥、用法関連注意⑩⑪、重要な基本的注意⑩⑪⑫参照)

パラメータ	本剤	サンディミュン	変化率(%)
AUC _{0-12h} /Dose (ng・hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
T _{max} (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

④サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それぞれ服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与時(1日2回12時間ごと)、全血中シクロスポリン濃度をRIA法で測定し比較した結果、単位投与量あたりの薬物動態パラメータは次表のとおり(吸収不良例:dose normalized AUC_{0-12h}が10ng・hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定)(警告⑥、用法関連注意⑩⑪、重要な基本的注意⑩⑪⑫参照)

パラメータ	本剤	サンディミュン	変化率(%)
AUC _{0-12h} /Dose (ng・hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
T _{max} (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

①〔注射〕重症腎不全患者4例に1回点滴静注し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法で測定した結果、全血中濃度は注入終了時に最高値769〜2,331ng/mL(3.5mg/kgを投与した3例の平均1,801ng/mL)。平均全血中半減期は、 α 相0.10、 β 相1.08、 γ 相15.8時間(外国人データ) ②〔内服〕吸収:本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事の影響を受けにくいとの報告がある ③代謝(外国人データ):主としてチトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体 ④〔内服〕排泄(外国人データ):主として胆汁を介して排泄。腎機能保持患者への³H-標識体経口投与時、尿中排泄率6%、未変化体として0.1%(96時間間) 【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ②腎移植:国内臨床試験 ③〔内服〕新規投与例(生体腎47例、死体腎15例)での1年生存率及び生存率(Kaplan-Meier法)は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%。拒絶反応が発現した症例は、生体腎で51.1%(24/47)、死体腎で53.3%(8/15)。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持 ④〔注射〕腎移植患者において本剤群238例(生体腎145例、死体腎93例・94移植腎)に対し、他の免疫抑制剤の投与を受けた既存対照群283例(生体腎199例、死体腎84例)と比較検討した結果、本剤群の1年生存率は死体腎(79.2%)、生体腎(93.2%)共に対照群に比し有意に高い成績が得られた。また、本剤により副作用皮膚ホルモンの減量及び入院日数の短縮等がみられ本剤の有用性が示された ⑤肝移植:国内臨床試験 ⑥〔内服〕サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験の結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床問題となる所見はなかった ⑦〔注射〕海外で肝移植を受け帰国した24例に対し有効性及び安全性について評価を行った結果、1年及び2年生存率はともに95.7%、3年生存率は82.0% ⑧心移植:外国臨床試験 ⑨本剤とサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験での移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会(ISHLT)の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、本剤群42.6%(80/188)、サンディミュン群41.7%(80/192)。生存率は本剤群93.1%(175/188)、サンディミュン群92.7%(178/192)。移植後6ヵ月までに7.1%(27/380)の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器

廃絶(12例)、敗血症(4例)、悪性腫瘍(2例) ⑩心移植患者139例の3剤併用療法(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回(患者当たり0.18回)と従来の治療法(シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回)に比べ発現頻度は減少。また、1年生存率92%、3年生存率85%、5年生存率78%。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率が低下 ⑪肺移植:外国臨床試験 ⑫片肺移植73例及び両肺移植58例の計131例での1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%。入院中に8%(11/131)の患者が死亡したが、その原因は敗血症(3例)、心臓病(3例)、アスペルギルス感染(2例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群(2例)、気道合併症(1例) ⑬片肺又は両肺移植患者44例をATG(抗胸腺細胞免疫グロブリン)群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%(5/22)、非ATG群で55%(12/22)とATG群で有意($p=0.03$)に少なかった。1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様 ⑭腎移植:外国臨床試験 ⑮腎臓同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%。移植腎の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%。移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害(46%)、敗血症(16%)、悪性腫瘍(13%) ⑯腎臓同時移植患者50例をATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植腎に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%(9/25)、非ATG群76%(19/25)とATG群で有意($p<0.01$)に少なかった ⑰小腸移植 外国臨床試験 海外で、小腸移植での拒絶反応の抑制効果に関して報告されている ⑱骨髄移植:国内臨床試験 ⑲〔内服〕新規投与例に、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応(GVHD)の累積発症率(Kaplan-Meier法)は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7% ⑳〔注射〕骨髄移植患者21例に対し予防的投与を行い検討した結果、生着は全例にみられ、急性GVHDのみれなかったものは52.4%(11/21)、グレード1以下では81.0%(17/21)、グレード以上のものはなかった。GVHD患者11例(急性4例、慢性7例)に対し治療的投与を行い検討結果、有効率63.6%(7/11)、やや有効以上72.7%(8/11) ㉑〔内服〕パーチェット病 国内臨床試験:新規投与例(16例)では、改善率(改善以上)は81.3%(13/16) ㉒〔内服〕乾癬 国内臨床試験:新規投与例(16例)の全例で皮疹の改善効果。サンディミュンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持 ㉓〔内服〕再生不良性貧血、赤芽球癆 ⑳国内臨床試験:重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善。サンディミュンからの切り換え例(19例)では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持 ㉔国内第Ⅱ/Ⅲ相試験:中等症以上のATG未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験で、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの3剤を併用した結果、奏効率は70.0%(7例/10例)。なお、奏効率は寛解(輸血非依存かつ血球数の改善)が得られた患者の割合と定義 ㉕国内第Ⅱ/Ⅲ相試験:中等症以上かつ血小板数30,000/ μ L未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験で、シクロスポリン投与中の患者の75.0%(6/8)に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善〔血小板数が $\geq 20,000/\mu$ L増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が $\geq 1.5g/dL$ 増加(投与前値が $9g/dL$ 未満の場合)又は赤血球輸血量の減少、好中球数が $\geq 100\%$ (投与前値が $500/\mu$ L未満の場合)又は $\geq 500/\mu$ L増加のうち、1つ以上該当)を認めた患者の割合と定義 ㉖〔内服〕ネフローゼ症候群 国内臨床試験:新規投与例では、頻回再発型患者で改善率(改善以上)69.2%(9/13)、ステロイド抵抗性患者で改善率75.0%(9/12)。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持 ㉗〔内服〕アトピー性皮膚炎 国内第Ⅲ相試験:成人の最重症アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤3mg/kg/日(2〜5mg/kg/日)を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施。本剤群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。検証結果は次のとおり ㉘重症度スコア〔4項目の臨床所見(紅斑・浮腫(浸潤)、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化)を8ヵ所の身体部分ごとに4段階(0-3)で点数化(最大値96)。本剤群(44例)、プラセボ群(45例)の順〕:ベースライン[54.0±16.30, 51.1±16.13]、ベースラインからの変化率[-63.0±

8 シクロ

3.43, -32.6±4.18], 最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差(本剤群-プラセボ群)の平均値(95%信頼区間)は-30.3%(-41.1%~-19.6%)で、投与群間に有意差が認められた($p<0.001$, 対応のないt検定) ①罹病範囲スコア〔8カ所の身体部分(全身に対する比率)ごとに4段階(0, 1/3, 2/3, 3/3)で点数化(最大値100)。本剤群(44例), プラセボ群(45例)の順〕: ベースライン[74.2±14.60, 69.0±12.75], ベースラインからの変化率[-41.4±4.08, -19.5±3.71], 最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差(本剤群-プラセボ群)の平均値(95%信頼区間)は-21.8%(-32.8%~-10.9%)で、投与群間に有意差が認められた($p<0.001$, 対応のないt検定) ②〔内服〕川崎病の急性期: 国内第Ⅲ相試験 ③川崎病の静注用免疫グロブリン不応予測患者を対象に、免疫グロブリンの静注とアスピリンの経口投与の併用群(IVIG群)と、IVIG群の治療に加えて、本剤5mg/kg/日(原則として投与3日目の1回目投与直前に血中トラフ値を測定し、60~200ng/mLを目標として投与量の調節を可能とした)を1日2回に分けて5日間経口投与する群(本剤群)との非盲検比較試験を実施。主要評価項目である冠動脈病変の合併割合は、IVIG群の31.0%(27/87)に対し、本剤群は14.0%(12/86)で、本剤群で有意に低かった(Mantel-Haenszel検定, $p=0.0101$)。初期治療反応例のうち再燃例の割合は、IVIG群13.0%(7/54), 本剤群32.4%(23/71)。*: IVIG投与の開始時点から48時間後に体温37.5℃未満となった後、再び川崎病の主要症状の発現とともに発熱し、他の発熱性疾患が否定的であった場合 ④副作用発現頻度は、本剤群では13.8%(12/87)。主な副作用は、本剤群では尋麻疹3.4%(3/87), 及び川崎病3.4%(3/87)(用法関連注意⑩⑪参照) ⑤〔内服〕製造販売後調査等: 腎移植 特別調査: サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%(13/276)で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日(3.18±0.07mg/kg/日)から165.55±2.78mg/日(3.00±0.05mg/kg/日)と有意に低下($p<0.001$)。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した($p<0.05$)が、AUC、C_{max}に有意差は認められなかった。また、切り換え症例での移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%(275/276)

項目 (症例数)	切り換え前 (平均値±S.E.)	切り換え後 (平均値±S.E.)
血中トラフ値(ng/mL)(262例)	97.80±2.56	91.96±2.51*
C _{max} (ng/mL)(41例)	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC(ng·hr/mL)(10例)	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

*: $p<0.05$ (t検定: 切り換え前と切り換え後の比較)

【薬効薬理】①作用機序: 直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。T細胞でシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害することにより、脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生を抑制 ②マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用: 種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制(マウス脾細胞: *in vitro*) ③インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用: T細胞増殖因子のインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制(マウス脾細胞: *in vitro*, *ex vivo*) ④ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用: 主としてヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しない(ヒト末梢血リンパ球: *in vitro*) ⑤移植モデルへの作用: 動物で、腎(ウサギ, イス), 肝(イス), 骨髄(ウサギ, ラット), 心(ブタ), 肺(イス), 脾(イス), 小腸(イス)の同種移植片の生着又は生存期間を延長, 骨髄移植の移植片対宿主反応の予防(ウサギ)及び治療(ラット)効果 ⑥〔内服〕実験的自己免疫性ブドウ膜炎(EAU)への作用: 網膜可溶性抗原(S抗原)によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎(EAU)の発症及び免疫反応を抑制(ラット) ⑦〔内服〕乾癬患者皮膚移植スードマウスへの作用: 乾癬患者の皮膚をスードマウスに移植時、非投与対照マウスでは鱗角化, 表皮肥厚, 乳頭腫症など乾癬特有の組織所見を示すが、本剤投与マウスではこれら組織学的特徴を示さない ⑧〔内服〕再生不良性貧血改善作用: 再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の*in vitro*におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和 ⑨〔内服〕抗GBM腎炎モデルへの作用: 抗糸球体基底膜(GBM)抗体投与により作成した腎炎モデルラットで尿中蛋白排泄, 尿中NAG活性, 血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善。この作用は白血球サブセットの糸

球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることを示唆 ⑩〔内服〕アトピー性皮膚炎モデルへの作用: アトピー性皮膚炎モデルマウス(NC/Ngaマウス)への経口投与試験で、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値。また、痒痒行動回数は対照群と比較すると本剤群で低値を示す傾向。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度

【点眼液】: 【薬物動態】①血中濃度 ②健康成人に0.1%(本剤)あるいは0.5%シクロスポリン点眼液を1回1滴, 1日3回, 片眼に点眼(各6例)時の最終点眼1, 18時間後の血中シクロスポリン濃度はいずれも定量下限値(25ng/mL)以下。また、別の健康成人(6例)に0.5%シクロスポリン点眼液を1回1滴, 1日3回, 7日間片眼に連続点眼時の3, 5日目の最終点眼1時間後, 及び7日目の最終点眼1, 18時間後の血中濃度も同様に定量下限値(25ng/mL)以下 ③(参考; ラット)両眼に0.1% ³H-標識点眼液を単回点眼時の全血中AUC_{0-∞}と静注時AUC_{0-∞}との比較より算出した点眼時の血中移行率は11.3% ④動物における眼組織内移行(参考; 白色ウサギ): 0.05% ³H-標識点眼液を単回点眼時, 角膜, 結膜等の外眼部組織に高度に分布し、房水, 虹彩・毛様体, 水晶体, 硝子体等の内眼部組織への移行はわずく。0.05% ³H-標識点眼液を1日3回, 7日間反復点眼時, 10回までの点眼で眼組織中濃度はほぼ定常状態 ⑤代謝: 主として代謝酵素チトクロームP450 3A(CYP3A)系で代謝。本酵素で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある ⑥動物における排泄(参考; ラット): 0.1% ³H-標識点眼液を単回点眼後96時間までに尿中に3.1%及び糞中に92.1%が排泄。また、胆管にカニキュレーションを施したラットに0.1% ³H-標識点眼液を点眼後72時間までに胆汁中に11.7%, 尿中に3.3%及び消化管内容物を含めた糞中に74.9%が排泄 【臨床成績】①単剤による試験(非盲検試験): 春季カタル患者(9~33歳)に実施した前期第Ⅱ相試験での改善率〔全般改善度(改善)以上〕は57.1%(8/14) ②第Ⅱ/Ⅲ相試験(抗アレルギー点眼液への上乘プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験): 抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタル患者(7~39歳)に実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験(抗アレルギー点眼液併用条件下)で、プラセボ群に比べ有意な眼結膜乳頭所見スコアの改善が認められた 【薬効薬理】①サイトカイン産生抑制作用: *in vitro*でヒト末梢血由来単核球からのサイトカイン(IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ)産生を抑制(IC₅₀値: 0.021~0.173 μ mol/L) ②実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用 ③本剤の点眼は、即時型アレルギー性結膜炎モデルで0.1%以上の濃度で結膜組織からのヒスタミン遊離を抑制(モルモット) ④本剤の点眼は、遅延型アレルギー性結膜炎モデルで0.05%以上の濃度で結膜組織への好中球浸潤を抑制(モルモット)

【性状】シクロスポリンは白色の粉末である。アセトニトリル, メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく, ジエチルエーテルに溶けやすく, 水にほとんど溶けない

cyclophosphamide hydrate (JP)

シクロホスファミド水和物

ナイトロジェンマスタード系抗悪性腫瘍剤

421

基本添付文書 エンドキサン原末・注射用2021年8月改訂, 錠2022年2月改訂

製薬 規制等: (製) (処方), (保険通知)

エンドキサン(®) Endoxan 錠50mg (塩野義)

エンドキサン Endoxan 経口用原末 注射用100・500mg (塩野義)

(組成) [原末]

〔錠剤〕: 1錠中無水物50mg相当

〔注射用〕: 1バイアル中無水物100mg, 500mg相当。(20mg/mL生理食塩液)pH: 4.0~6.0 浸透圧比: 1.1~1.4

シクロホスファミド水和物106.9mgは無水物100mgに相当

(効能・効果) [原末・錠剤]: ①次の疾患の自覚的並びに他覚的症候の緩解
 腫瘍 ②多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫(ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 乳癌 ③急性白血病, 真性多血症, 肺癌, 神経腫瘍(神経芽腫, 網膜芽腫), 骨髄腫 ④ただし, 次の疾患については, 他の抗腫瘍剤と併用することが必要である: 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 肝癌, 結腸癌, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 嚢腫腫瘍, 絨毛性疾患(絨毛癌, 破壊胎状奇胎, 胎状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫 ②〔錠剤〕細胞移植に伴う免疫反応の抑制
 ③〔錠剤〕全身性ALアミロイドーシス ④治療抵抗性の次のリウマチ性疾患: 全身性エリテマトーデス, 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎, 多発血管炎性肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 高安動脈炎等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, 及び血管炎に伴う難治性リウマチ性疾患 ⑤ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る)。効能関連注意 ネフローゼ症候群: 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に, 本剤が適切と判断される患者に投与する

〔注射〕: ①次の疾患の自覚的並びに他覚的症候の緩解 ②多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫, 肺癌, 乳癌, 急性白血病, 真性多血症, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 神経腫瘍(神経芽腫, 網膜芽腫), 骨髄腫 ④ただし, 次の疾患については, 他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である: 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 肝癌, 結腸癌, 嚢腫腫瘍, 絨毛性疾患(絨毛癌, 破壊胎状奇胎, 胎状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫 ②次の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法: 乳癌(手術可能例における術前, あるいは術後化学療法) ③褐色細胞腫 ④次の疾患における造血幹細胞移植の前治療: 急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 重症再生不良性貧血, 悪性リンパ腫, 遺伝性疾患(免疫不全, 先天性代謝障害及び先天性血液疾患: Fanconi貧血, Wiskott-Aldrich症候群, Hunter病等) ⑤腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置 ⑥全身性ALアミロイドーシス ⑦治療抵抗性の次のリウマチ性疾患: 全身性エリテマトーデス, 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎, 多発血管炎性肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 高安動脈炎等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, 及び血管炎に伴う難治性リウマチ性疾患。効能関連注意 遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療: それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応する

(用法・用量) シクロホスファミド(無水物換算)として

〔原末・錠剤〕: 原末は溶解する ①自覚的並びに他覚的症候の緩解 ②単独で使用: 1日100~200mg経口投与(増減) ③他の抗腫瘍剤と併用: 単独で使用する場合に準じ, 適宜減量 ②〔錠剤〕細胞移植に伴う免疫反応の抑制: 再生医療等製品の用法・用量又は使用方法に基づき使用する ③〔錠剤〕全身性ALアミロイドーシス: 他の薬剤との併用において, 週1回300mg/m²(体表面積)を経口投与。投与量の上限は, 1回量として500mgとする ④治療抵抗性のリウマチ性疾患: 1日50~100mg経口投与(増減) ⑤ネフローゼ症候群 ⑥成人には1日50~100mgを8~12週間経口投与(増減) ⑦小児には1日2~3mg/kgを8~12週間経口投与(増減)。1日100mgまでとする。原則として, 総投与量は300mg/kgまでとする ⑥〔原末〕(参考: 経口液剤の調製法)100mgあたり5mLの精製水等を, シリンジを用いてバイアル内に注入し, 薬剤を溶解させる。シリンジを用いて薬液を回収し, 投薬瓶

に移した後, 単シロップで10mLに調製する(適用上の注意の項参照)。用法関連注意 ①〔原末〕本剤の曝露を最小限とするため, 慎重に液剤調製を行うとともに, 錠剤での投与が困難な患者のみに使用する(適用上の注意の項参照) ②ネフローゼ症候群: 投与スケジュールについて, 国内のガイドライン等の最新の情報を参考にする

〔注射〕: ①自覚的並びに他覚的症候の緩解 ②単独で使用: 1日1回100mgを連日静注し, 患者が耐えられる場合は1日200mgに増量。総量3,000~8,000mgを投与するが, 効果が認められたときは, できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は2~3日おきに投与し, 正常の1/2以下に減少したときは一時休薬し, 回復を待って再び継続投与。間欠的には300~500mgを週1~2回静注。必要に応じて筋肉内, 胸腔内, 腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入。また, 病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200~1,000mgを急速に, あるいは持続的に点滴注入するか, 体外循環を利用して1回1,000~2,000mgを局所灌流により投与してもよい(増減) ③他の抗悪性腫瘍剤と併用: 単独で使用する場合に準じ, 適宜減量。悪性リンパ腫に用いる場合, 1日1回750mg/m²(体表面積)を間欠的に静注(増減) ④乳癌(手術可能例における術前, あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 ⑤ドキシソルビン塩酸塩との併用において, 標準的な本剤の投与量及び投与方法は, 1日1回600mg/m²(体表面積)を静注後, 20日間休薬。これを1クールとし, 4クール繰り返す。適宜減量 ⑥エビルビン塩酸塩との併用において, 標準的な本剤の投与量及び投与方法は, 1日1回600mg/m²(体表面積)を静注後, 20日間休薬。これを1クールとし, 4~6クール繰り返す。適宜減量 ⑦エビルビン塩酸塩, フルオロウラシルとの併用において, 標準的な本剤の投与量及び投与方法は, 1日1回500mg/m²(体表面積)を静注後, 20日間休薬。これを1クールとし, 4~6クール繰り返す。適宜減量 ⑧褐色細胞腫: ピンクリスチン硫酸塩, ダカルバジンとの併用において, 1日1回750mg/m²(体表面積)を静注後, 少なくとも20日間休薬。これを1クールとし, 投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量 ④造血幹細胞移植の前治療 ⑤急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群: 1日1回60mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し, 連日2日間投与 ⑥重症再生不良性貧血: 1日1回50mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し, 連日4日間投与 ⑦悪性リンパ腫: 1日1回50mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し, 連日4日間投与。患者の状態, 併用する薬剤により適宜減量 ⑧遺伝性疾患(免疫不全, 先天性代謝障害及び先天性血液疾患: Wiskott-Aldrich症候群, Hunter病等): 1日1回50mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し, 連日4日間又は1日1回60mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し, 連日2日間投与するが, 疾患及び患者の状態により適宜減量。Fanconi貧血に投与する場合には, 細胞の脆弱性により, 移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので, 総投与量40mg/kg(5~10mg/kgを4日間)を超えない ⑨腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置: 再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用 ⑩全身性ALアミロイドーシス: 他の薬剤との併用において, 週1回300mg/m²(体表面積)を静注。投与量の上限は, 1回量として500mgとする ⑦治療抵抗性のリウマチ性疾患 ⑧成人: 1日1回500~1,000mg/m²(体表面積)を静注。原則として投与間隔を4週間とする(増減) ⑨小児: 1日1回500mg/m²(体表面積)を静注。原則として投与間隔を4週間とする(増減)。用法関連注意 ①造血幹細胞移植の前治療 ②肥満患者には, 投与量が過多にならないように, 標準体重から換算した投与量を考慮する ③泌尿器障害の発現抑制のため, 投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように, 1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用する。患者の年齢及び状態を考慮し, 輸液の量を調節する(重要な基本的注意^⑨), 重大な副作用^⑨(参照) ④褐色細胞腫: 本剤を含む化学療法施行後に高血圧クローゼを含む血圧変動が報告されていることから, 本剤を含む化学療法開始前にα-遮断薬等を投与する ⑤悪性リンパ腫: 本剤の投与量, 投与スケジュール等については, 関連学会のガイドライン等, 最新の情報を参考に投与する

警告 ①効能共通 ②本剤とベントスタチンを併用しない。外国においてシクロホスファミドとベントスタチンとの併用により, 心毒性が発現し死亡した症例が報告されている(〔錠剤・注射〕禁忌^①, 相互作用^②(参照)) ③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。適応患者の選択にあたっては, 各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意する。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 ②〔注射〕造血幹細胞移植の前治療 ③造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行う ④強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので、次につき十分注意する ⑤重症感染症を合併している患者には投与しない(禁忌※参照) ⑥本剤投与後、患者の観察を十分にを行い、感染症予防のための処置(抗感染薬の投与等)を行う ⑦禁忌、重要な基本的注意、特定背景関連注意を参照し、慎重に投与する ⑧〔錠剤・注射〕全身性ALアミロイドーシス：緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性ALアミロイドーシス治療の経験を持つ医師のもとで使用する ⑨治療抵抗性のリウマチ性疾患：緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行う ⑩〔原末・錠剤〕ネフローゼ症候群：緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行う

〔禁忌〕①ベントスタチンを投与中の患者〔〔原末〕相互作用の項、〔錠剤・注射〕警告⑩⑪、相互作用⑩参照〕 ②本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 ③重症感染症を合併している患者〔〔注射〕特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的なことがある(警告⑩⑪⑫参照)〕

〔原末〕：【慎重投与】①肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある〕 ②腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある〕 ③骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある〕 ④感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある〕 ⑤水痘患者〔致命的な全身障害が現れることがある〕 ⑥高齢者(高齢者への投与の項参照) 【重要な基本的注意】①骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、尿検査、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。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。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図る。また、使用が長期間にわたると副作用が強く現れ、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行う ②感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意する ③小児等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 ④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。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある ⑤二次性悪性腫瘍(急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等)が発生したとの報告があるため、投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意する。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある

【相互作用】主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6も本剤の代謝に関与していることが報告されている

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベントスタチン(コホリン)	骨髄移植の患者で、本剤投与中にベントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験(マウス)においてベントスタチン(臨床用量の10倍相当量)とシクロホスファミド(LD ₅₀ 前後)又はその類縁薬であるイホスファミド(LD ₅₀ 前後)を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ベントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている

②併用注意

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 アロプリノール	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減	共に骨髄抑制作用を有する

放射線照射	量、休薬等の適切な処置を行う	
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある	機序は不明
パソプレシン	パソプレシンの作用が減弱されることがある	本剤がパソプレシンの排泄を増加させる
アントラサイクリン系薬剤 ・ドキシソリン ・エピルビン ・エピルビン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意する	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する
脱分極性筋弛緩剤 ・スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遅延性無呼吸を起こすおそれがある	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている

【副作用】①エンドキサンP錠〔エンドキサン錠(本剤と同一有効成分の経口製剤)の旧販売名)の承認時における安全性評価対象例42例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は32例(76%)に認められた

②重大な副作用 ③ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーが現れることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ④骨髄抑制(頻度不明)：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血が現れることがあるので、投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行う ⑤出血性膀胱炎、排尿障害(頻度不明)：出血性膀胱炎、排尿障害が現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、減量、休薬等の適切な処置を行う(重要な基本的注意の項参照) ⑥イレウス、胃腸出血(0.1～5%未満)：イレウス、胃腸出血が現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、中止するなど適切な処置を行う ⑦間質性肺炎、肺線維症(0.1～5%未満)：間質性肺炎、肺線維症が現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、中止するなど適切な処置を行う ⑧心筋障害、心不全(0.1～5%未満)：心筋障害、心不全が現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、中止するなど適切な処置を行う ⑨抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が現れることがあるので、このような場合には中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行う 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)(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群が現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中止し、適切な処置を行う ⑪肝機能障害、黄疸(頻度不明)：肝機能障害、黄疸が現れることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う ⑫急性腎不全(頻度不明)：急性腎不全等の重篤な腎障害が現れることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う ⑬横紋筋融解症(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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が現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、中止し、適切な処置を行う

⑭その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は中止するなどの適切な処置を行う

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害、黄疸、コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇、蛋白尿、浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、味覚異常、口渇、潰瘍性口内炎、胸やけ、おくび、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛、眩暈、不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症、卵巣機能不全、無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱、創傷の治癒遅延、高血糖、CK (CPK) 上昇	

【高齢者への投与】高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用が現れやすいので、用量並びに投与間隔に留意する 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また、妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導する。妊娠中に本剤を使用するか、使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明する[催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験では、2.5mg/kgを投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている。5.1mg/kgを投与した雄ラットを、投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある] ②授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させる[乳汁中に分泌されることが報告されている] ③授乳中の女性にシクロホスファミドを静注時に、新生児、乳児に好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少が現れたとの報告がある 【小児等への投与】①自覚的並びに他覚的症狀の寛解、治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(重要な基本的注意の項参照) ②ネフローゼ症候群の場合：低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(重要な基本的注意の項参照) 【過量投与】①徴候、症状：過量投与による主な副作用として、骨髄抑制、急性腎不全、出血性膀胱炎、排尿障害、心筋障害、心不全、肝中心静脈閉塞症、口内炎等が起こり得る(副作用の項参照) ②処置：本剤は特有の解毒剤を有していないが、血液透析により除去されたとの報告がある。過量投与が疑われた場合は中止し、中毒症状の出現など患者の状態により血液透析を考慮するとともに、輸血、血液造血因子の投与等の対症療法を行う 【適用上の注意】①調製時 ②細胞毒性を有するため、調製時には手袋等を着用し、安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び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 ③本剤はバイアル入りの散剤である。調製する際は、バイアルを開栓せずに溶解する ④バイアルに精製水等を注入する際及び溶解時は、できる限り泡立たないように注意する ⑤溶解後、単シロップ等で経口液剤を調製する ⑥薬剤交付時 ③経口液剤に調製後、速やかに交付する ⑦時間とともに有効成分の含量が低下するおそれがあるので、経口液剤は冷蔵庫で保管するよう指導する。また、調製後4週間以内に服用させる ⑧経口液剤が皮膚及び粘膜等についた場合は、流水でよく洗い流すよう指導する 【保存等】2～8℃(冷蔵庫)保存

【錠剤・注射】：【重要な基本的注意】①効能共通 ②骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、尿検査、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。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図る。

また、使用が長期間にわたると副作用が強く現れ、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行う(特定背景関連注意①②③、重大な副作用④⑤⑥参照) ⑤感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意する(特定背景関連注意①②③参照) ⑥二次性悪性腫瘍(急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等)が発生したとの報告があるため、投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意する。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある ⑦〔注射〕造血幹細胞移植の前治療 ⑧出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるなどの報告があるため、頻回に臨床検査(尿検査等)を行う(用法関連注意①②、重大な副作用③参照) ⑨肝中心静脈閉塞症(hepatic veno-occlusive disease：VOD)の発現に注意する。初期の症状として体重増加、肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるため、体重、肝腫等に注意する(VODの適切な治療法は確立されていない) ⑩〔注射〕褐色細胞腫：関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物(褐色細胞腫[傍神経節細胞腫を含む]」)等を熟読する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②効能共通 ③骨髄抑制のある患者：骨髄抑制が増強するおそれがある(重要な基本的注意①②、重大な副作用③参照) ④感染症を合併している患者：骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある(重要な基本的注意①②参照) ⑤水痘患者：致命的な全身障害が現れることがある ⑥〔注射〕造血幹細胞移植の前治療 ⑦膀胱に障害のある患者：膀胱の障害が悪化するおそれがある ⑧Fanconi貧血の患者：細胞の脆弱性が報告されており、副作用が強く発現するおそれがある ⑨腎機能障害患者：腎障害が増悪するおそれがある ⑩肝機能障害患者：肝障害が増悪するおそれがある ⑪生殖能を有する者 ⑫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。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある ⑬妊娠する可能性のある女性には、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(特定背景関連注意③参照) ⑭パートナーが妊娠する可能性のある男性には、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。5.1mg/kgを投与した雄ラットを、投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある ⑮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。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明する。催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験では、2.5mg/kgを投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている(特定背景関連注意③④参照) ⑯授乳婦 ⑰授乳を避けさせる。乳汁中に分泌されることが報告されている ⑱授乳中の女性にシクロホスファミドを静注時に、新生児、乳児に好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少が現れたとの報告がある ⑳小児等 ㉑副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する ㉒小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉓高齢者：用量並びに投与間隔に留意する。生理機能が低下していることが多く、副作用が現れやすい

【相互作用】主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6も本剤の代謝に関与していることが報告されている(薬物動態③④参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン(コホリン)(警告①②、禁忌①参照)	〔錠剤〕骨髄移植の患者で、〔注射〕造血幹細胞移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験(マウス)においてペントスタチン(臨床用量の10倍相当量)とシクロホスファミド(LD ₅₀ 前後)又はその類縁薬であるイホスファミド(LD ₅₀ 前後)を同時に単回投与時、それぞれを単独投与時に比べて死亡率の増加が認められた	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている

②併用注意

4 シクロ

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 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、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	共に骨髄抑制作用を有する
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある	機序は不明である
パソプレシン	パソプレシンの作用が減弱されることがある	本剤がパソプレシンの排泄を増加させる
〔注射〕チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある	本剤の活性化を抑制するとの報告がある
アントラサイクリン系薬剤 ・ドキソルビシン塩酸塩 ・エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意する	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する
脱分極性筋弛緩剤 ・スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用**：〔注射〕造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意する ②**ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）：血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等が現れることがある ③**骨髄抑制**（頻度不明）：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血が現れることがあるので、投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行う（重要な基本的注意①④、特定背景関連注意①④⑦参照） ④**出血性膀胱炎、排尿障害**（いずれも頻度不明）：（重要な基本的注意①④、〔注射〕用法関連注意①④、重要な基本的注意④⑨参照）。*：〔注射〕造血幹細胞移植の前治療に、メスナ未使用で本剤を投与した場合、出血性膀胱炎の発現頻度が35%（肉眼的血尿）であったとの報告がある ⑤**イレウス、胃腸出血**（〔錠剤〕0.1～5%未満*、〔注射〕5%未満*） ⑥**間質性肺炎、肺線維症**（〔錠剤〕0.1～5%未満*、〔注射〕いずれも頻度不明） ⑦〔錠剤〕**心筋障害、心不全**（0.1～5%未満*） ⑧〔注射〕**心筋障害、心不全**（5%未満*）、**心タンポナーデ、心膜炎**（いずれも頻度不明）：心筋障害、心不全、心タンポナーデ、心膜炎、心嚢液貯留が現れることがある。特に本剤を高用量で投与する場合（造血幹細胞移植の前治療等）は、十分に注意する ⑨**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）が現れることがあるので、このような場合には中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行う 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**肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）：（重要な基本的注意①④参照） ⑫**急性腎障害**（頻度不明）：急性腎障害等の重篤な腎障害が現れることがある（重要な基本的注意①④⑨参照） ⑬**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を特徴とする横紋筋融解症が現れることがある。*：再評価結果に基づく

②その他の副作用 ③〔錠剤〕

種類／頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
-------	------------	----------	--------

肝臓		肝障害、黄疸、コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇、蛋白尿、浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、味覚異常、口渇、潰瘍性口内炎、胸やけ、おくび、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛、眩暈、不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症、卵巣機能不全、無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱、創傷の治療遅延、高血糖、CK上昇	

⑤〔注射〕 ⑦再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類／頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常、黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿、浮腫	
消化器	悪心・嘔吐(20.7%)	口渇、潰瘍性口内炎、腹痛、便秘、下痢	食欲不振、味覚異常、胸やけ、おくび、腹部膨満感
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛(24.3%)	皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛、眩暈、不眠、運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫、鼻道刺激感
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症、卵巣機能不全
その他		発熱、注射時熱感、局所痛、CK上昇	創傷の治療遅延、高血糖、低ナトリウム血症

④造血幹細胞移植の前治療に対する第Ⅱ相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類／頻度	5%以上	5%未満
血液		血清FDP増加、AT-3減少、播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST上昇(23.9%)、ALT(38.8%)上昇、ビリルビン値上昇、Al-P上昇、LDH上昇	
腎臓		クレアチニン上昇、BUN上昇
消化器	悪心・嘔吐(91.0%)、下痢(62.7%)、口内炎(62.7%)、便秘	胃痛
皮膚	脱毛(56.7%)	痒疹、色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常、不整脈
その他	発熱(34.3%)、感染(37.3%)、血清ナトリウム低下	咽頭炎、咽頭痛、疼痛、ウイルス性脳炎、血清カリウム上昇、血清クローロ低下、血清総蛋白減少、血清マグネシウム低下

【適用上の注意】〔注射〕①薬剤調製時の注意 ②シクロホスファミド(無水物換算)100mgあたり5mLの生理食塩液、注射用水等を加えて溶解する ③静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しない ④溶解後速やかに使用する ⑤薬剤投与時の注意：筋注にあたっては、次の点に注意する ⑥筋注はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行う。同一部位への反復注射は行わない。特に小児等には注意する ⑦注射部位に疼痛、硬結をみることがある 【保存等】〔錠剤〕室温保存、〔注射〕2～8℃で保存。有効期間：3年

【薬物動態】(シクロホスファミドとして) ①〔注射〕血中濃度(外国人データ) ②各種の悪性腫瘍患者8例に20mg/kg(活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与)静注時の血漿中活性代謝物(4-ヒドロキシシクロホスファミド+アルドホスファミド)の薬物動態パラメータ(測定法：蛍光法)は C_{max} 1.31±0.73μg/mL, AUC_{0-12} 4.66±1.20μg・hr/mL ③造血幹細胞移植の前治療時のシクロホスファミドの薬物動態パラメータは次のとおり

半減期(hr) : Day 1	半減期(hr) : Day 2	P値
7.1	5.5	p<0.0005
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001

②分布 ③〔注射〕分布容積は0.763±0.161L/kg(外国人データ) ④血漿蛋白結合率は12～24%(外国人データ) ⑤〔注射〕マウスに¹⁴C-標識シクロホスファミド500mg/kgを腹腔内又は皮下投与時の組織内濃度は、血液、肝では投与後1時間で最高濃度を示し、腸を除く他の組織では、2時間まで増加し、その後減少。腸では4時間で最高濃度を示した ⑥代謝 ⑦主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され、活性化される。また、CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6も代謝に関与していることが報告されている(*in vitro*)〔錠剤・注射〕相互作用参照 ⑧代謝物は4-ヒドロキシシクロホスファミド、アルドホスファミド、ホスファミドマスタード(以上活性代謝物)、アクロレイン、4-ケトシクロホスファミド、カルボキシホスファミド ⑨排泄(外国人データ) ⑩各種悪性腫瘍患者26例に、¹⁴C-標識シクロホスファミド6.8～80mg/kgを静注時〔原末〕一部承認外の高用量を含む、〔錠剤〕成人に対する承認用法・用量は1日最高200mg(全身性ALアミロイドーシスでは週1回最高500mg)を経口投与、〔注射〕承認用量とは異なる、尿中には約62%が2日以内に、約68%が4日以内に排泄。また、糞便中には約1.8%が、呼気中には約0.9～1.4%が4日以内に排泄 ⑪大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され、活性代謝物の尿中排泄率は12時間で約1%、未変化体の尿中排泄率は24時間で約10% 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔注射〕自覚的並びに他覚的症狀の緩解 治療成績：再評価結果における自覚的並びに他覚的症狀の緩解による有効性評価対象例(本剤の単独投与例)4,976例の疾患別有効率(有効例数/有効性評価対象例数)は、次のとおり。多発性骨髄腫43.9%(159/362)、悪性リンパ腫58.1%(616/1,060)、肺癌28.3%(152/537)、乳癌36.2%(364/1,005)、急性白血病35.1%(134/382)、真性多血症-(2/3)、子宮癌20.7%(63/304)、卵巣癌46.4%(166/358)、神経腫瘍50.0%(42/84)、骨髄癌45.9%(28/61)、慢性白血病48.2%(92/191)、咽頭癌60.7%(17/28)、胃癌21.1%(57/270)、膀胱癌23.8%(5/21)、肝癌39.4%(13/33)、結腸癌23.5%(31/132)、率丸腫瘍63.0%(17/27)、絨毛性疾患64.1%(25/39)、横紋筋固縮64.7%(22/34)、悪性黒色腫24.4%(11/45) ②〔注射〕造血幹細胞移植の前治療 国内第Ⅱ相試験：急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血の有効性評価対象66例の患者に対して、他の前治療の併用下で、本剤1日50～60mg/kgを2～4日点滴静注し、その後造血幹細胞移植を実施し、前治療薬剤の評価を実施 ③本剤の骨髄抑制効果ありは98.5%(65/66例)、移植骨髄生着あり97.0%(64/66例)、前治療の総合効果は95.5%(63/66例)で、優れた有効性を示した。本剤は白血球数を速やかに減少(300/mm³未満、平均7.5日)させ、その後白血球数1,000/mm³以上に比較的早く回復(移植後平均16.5日)させることから、造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた ④副作用発現頻度は97.0%(65例/67例)。主な副作用は悪心・嘔吐91.0%(61/67例)、下痢及び口内炎各62.7%(42/67例)、脱毛56.7%(38/67例) ⑤〔錠剤・注射〕全身性ALアミロイドーシス 国際共同第Ⅲ相試験：未治療の全身性ALアミロイドーシスを有する18歳以上の患者388例(日本人28例を含む)を対象にシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法(CyBorD療法)とダラツマブを上乗せしたDCyBorD療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施。いずれの療法も28日間を1サイクルとし、CyBorD群ではシクロホスファミド300mg/m²(無水物換算、経口又は静脈内)*、ボルテゾミブ1.3mg/m²(皮下)及びデキサメタゾン40mg(経口)を1週間間隔で投与し、最大6サイクル

まで施行。DCyBorD群ではCyBorDに上乗せシダラツマブ1,800mg(皮下)をサイクル1～2は1週間隔、サイクル3～6は2週間隔、サイクル7以降は4週間隔で投与し、最大24サイクルまで施行。各薬剤は症状に応じ適宜減量した。*:シクロホスファミドの最大絶対週間投与量は被験者の体表面積にかかわらず500mg(無水物換算)とした。また、経口投与(錠剤)時には1回用量を50mg単位で切り捨てた。静注時にはマニトールを併用した ⑥有効性主要評価項目である血液学的完全奏功(CR)率はDCyBorD群(195例)53.3%(95%信頼区間：46.1-60.5)、CyBorD群(193例)18.1%(95%信頼区間：13.0-24.3)であり、両群間のオッズ比は5.13(95%信頼区間：3.22-8.16)、p<0.0001でありDCyBorD群が統計的に有意に高かった(層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準0.04999)。日本人サブグループ解析においても全体と同様の傾向 ⑦安全性評価対象例(DCyBorD群193例)の副作用発現率は90.2%。主な副作用は末梢性感覚ニューロパチー27.5%、便秘20.7%、疲労20.2%、下痢19.7%、不眠症18.1%、貧血16.6%、リンパ球減少症16.1%、血小板減少症15.5%、悪心15.0%及び末梢性浮腫14.5%。DCyBorD群の72.5%がベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全8.3%、動悸5.7%、心房細動5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全6.2%、心停止3.6%、心房細動2.1%。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験ではMayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期stage Ⅲb(NT-proBNP>8,500pg/mL)、NYHA分類クラスⅢB又はⅣの患者は除外された 【薬効薬理】①作用機序：生体内で活性化後、腫瘍細胞のDNA合成を阻害し、抗腫瘍作用を現す ②マウスEhrlich癌(腹水型)に75mg/kg腹腔内投与し、腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ、DNA及びRNAの合成を共に抑制したが、DNAをより著明に抑制 ③マウスEhrlich癌(腹水型)に30, 60, 120mg/kg腹腔内投与時、いずれも、腫瘍細胞分裂周期のG₂期(分裂前期)に作用、M期(分裂期)移行を遅らせた結果、細胞増殖を抑制。120mg/kg投与群ではS期(DNA合成期)にも作用 ④抗腫瘍効果 ⑤動物移植性腫瘍に対する効果(*in vivo*)：マウスのEhrlich癌、Bashford癌、ラットの吉田肉腫、Walker癌、Jensen肉腫等に対し明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し、マウスL1210白血病、ラット腹水肝癌AH13等のほか多くの動物移植性腫瘍に対し延命効果 ⑥細胞学的効果(*in vitro*)：ラット吉田肉腫の試験で、短時間内に分裂像減少、異常分裂像、細胞膨化、核崩壊、細胞質融解を認めた

〔性状〕シクロホスファミド水和物〔CPA, CPM〕は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。酢酸(100)に極めて溶けやすく、エタノール(95)、無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。融点：45～53℃

〈保険通知〉平成24年6月22日0622保険発第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 経口用エンドキサン原末100mg 本製剤の使用上の注意において、「本剤の曝露を最小限とするため、慎重に本剤の液剤調製を行うとともに、錠剤での投与が困難な患者のみに使用すること」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること

selpercatinib (JAN)

セルペルカチニブ

抗悪性腫瘍剤 RET受容体型チロシンキナーゼ阻害剤 429

基本添付文書 レットヴィモカプセル2022年2月改訂

製品 規制等: (製) (処方), (保険通知) 《レットヴィモカプセル40・80mg 2021.09.27承認 2021.11.25薬価収載》
レットヴィモ Relevmo カプセル40・80mg (日本イーライリリー)

組成〔カプセル〕：1カプセル中40mg，80mg

効能・効果 ①RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ②RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌 ③RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

効能関連注意 ①RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ②十分な経験を有する病理医又は検査施設により，RET融合遺伝子陽性が確認された患者に投与する。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 ③臨床成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し，適応患者の選択を行う(臨床成績①参照) 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 ⑤RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌 ⑥十分な経験を有する病理医又は検査施設により，RET融合遺伝子陽性が確認された患者に投与する。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 ⑦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 ⑧RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌 ⑨十分な経験を有する病理医又は検査施設により，RET遺伝子変異が確認された患者に投与する。生殖細胞系列のRET遺伝子変異が陰性又は不明の場合は，承認された体外診断用医薬品又は医療機器*を用いて検査を行う ⑩臨床成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し，適応患者の選択を行う(臨床成績①参照)。*：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，PMDAのウェブサイトから入手可能である

RET : rearranged during transfection

用法・用量 セルペルカチニブとして ①RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：1回160mgを1日2回経口投与。なお，患者の状態により適宜減量 ②RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌，RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌 ③成人には1回160mgを1日2回経口投与。なお，患者の状態により適宜減量 ④12歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(1回約92mg/m²)を1日2回経口投与。体表面積：1回投与量は，1.2m²未満：80mg，1.2m²以上1.6m²未満：120mg，1.6m²以上：160mg。なお，患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない ②本剤により副作用が発現した場合には，次の基準を考慮して，休薬・減量・中止する

《成人の場合：本剤の減量の目安》

減量レベル	投与量
通常投与量	1回160mg 1日2回
1段階減量	1回120mg 1日2回
2段階減量	1回80mg 1日2回
3段階減量	1回40mg 1日2回

《小児の場合：本剤の減量の目安》

体表面積	減量レベル	投与量
1.2m ² 未満	通常投与量	1回80mg 1日2回
	1段階減量	1回40mg/1回80mg 1日2回(1日量120mg)
	2段階減量	1回40mg 1日2回
	3段階減量*	1回40mg 1日1回
1.2m ² 以上 1.6m ² 未満	通常投与量	1回120mg 1日2回
	1段階減量	1回80mg 1日2回
	2段階減量	1回40mg/1回80mg 1日2回(1日量120mg)
	3段階減量*	1回40mg 1日1回
1.6m ² 以上	通常投与量	1回160mg 1日2回
	1段階減量	1回120mg 1日2回

2段階減量	1回80mg 1日2回
3段階減量*	1回40mg 1日2回

*：過敏症発現時のみ(過敏症以外で2段階減量において忍容性が得られない場合，中止)

《副作用に対する休薬，減量及び中止基準》

副作用	程度*	処置
ALT又はAST増加	グレード3又は4	グレード1以下に回復するまで休薬し，回復後は2段階減量して再開できる再開後に2週間以上再発しない場合には，1段階増量することができる。更に4週間以上再発しない場合には，もう1段階増量することができる減量した用量で投与中に再発した場合には，中止
QT間隔延長	QTc間隔>500msec	QTc間隔<470msecに回復するまで休薬し，回復後は1段階減量して再開できる2段階減量した用量で投与中に再発した場合には，中止
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	中止
高血圧	グレード3又は4	回復するまで休薬し，回復後は1段階減量して再開できる
過敏症(アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く)(重大な副作用⑤参照)	グレード1～4	回復するまで休薬し，副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら3段階減量して再開できる再開後に7日以上再発しない場合には，1段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に7日以上再発しない場合には，副腎皮質ステロイドを漸減する
間質性肺炎患	グレード2	回復するまで休薬し，回復後は1段階減量して再開できる
	グレード3又は4	中止
前記以外の副作用	グレード3又は4	回復するまで休薬し，回復後は1段階減量して再開できる

*：グレードはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる

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，本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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

禁忌 本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①肝機能障害が現れることがあるので，投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態に十分に観察する(重大な副作用⑤参照) ②QT間隔延長が現れることがあるので，投与開始前には患者のQTc間隔が470msec以下であることを確認するとともに血清電解質検査(カリウム，マグネシウム等)を行う。心電図及び血清電解質検査を投与開始後1週間時点及び投与開始後6ヵ月間は毎月1回行い，以降も必要に応じて行う。また，必要に応じて電解質補正を行う(重大な副作用⑤，臨床成績③参照) ③高血圧が現れることがあるので，投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認する。投与中は定期的に血圧を測定する ④間質性肺疾患が現れることがあるので，投与にあたっては，初期症状(呼吸困難，咳嗽，発熱等)の確認及び胸部画像検査の実施等，患者の状態に十分に観察する。また，患者に副作用について説明するとともに，間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には，速やかに医療機関を受診するよう説明する(特定背景関連注意①②，重大な副作用⑤参照) 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者：QT間隔延長が発現するおそれがあ

2 セルヘ

る。先天性/後天性QT延長症候群又はその他不整脈の要因になる病態を有する患者には慎重に投与する(重大な副作用^②参照、臨床成績^②参照) ⑤高血圧症の患者：高血圧が悪化するおそれがある(重大な副作用^②参照) ⑥間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある(重要な基本的注意^④、重大な副作用^②参照) ⑦肝機能障害患者 重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C)：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。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある(薬物動態^{⑦⑧}参照) ⑧生殖能を有する者 ⑨妊娠可能な女性には、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(特定背景関連注意^⑨参照) ⑩パートナーが妊娠する可能性のある男性には、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(その他の注意^{⑩⑪}参照) ⑪成長期にある若年男性又は男児に投与する場合には、造精機能の低下が現れる可能性があることを考慮する。幼若ラットにおいて、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子枯渇、精子運動率低下、異常形態精子比率高値及び受胎能の低下が認められ、精巣及び精巣上体の所見に回復性は認められていない ⑫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。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量(AUC)と同程度の曝露量が胎児死亡及び奇形が認められている(特定背景関連注意^{⑫⑬}参照) ⑬授乳婦：授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性はある ⑭小児等 ⑮効能共通：成長期にある若年者においては骨端線に異常がないか十分に観察する。骨端線に異常が認められた場合には、投与継続の可否を慎重に判断する(その他の注意^{⑮⑯}参照) ⑯RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑰RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌：12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】主にCYP3A4によって代謝され、CYP2C8及び3Aの阻害作用を示す。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下する併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8の基質となる薬剤 ・レパグリニド ・ピオグリタゾン ・モンテルカスト等 (薬物動態 ^{⑭⑮} 参照)	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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	本剤がCYP2C8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可能性がある
CYP3Aの基質となる薬剤 ・ミダゾラム ・トリアゾラム ・ロミタビド等 (薬物動態 ^{⑭⑮} 参照)	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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	本剤がCYP3A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可能性がある
CYP3A阻害剤 ・イトラコナゾール ・クラリスロマイシン ・エリスロマイシン等 (薬物動態 ^{⑭⑮⑯} 参照)	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避ける。やむを得ず併用する場合には、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	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
CYP3A誘導剤 ・リファンピシン ・フェニトイン ・ボセンタン等 (薬物動態 ^{⑭⑮⑯} 参照)	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮する	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある
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)含有製品	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意する	
プロトンポンプ阻害剤 ・オメプラゾール ・ランソプラゾール ・エソメプラゾール等 (薬物動態 ^{⑭⑮} 参照)	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避ける。やむを得ず併用する場合には、本剤とともに	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある

	食後に投与する
H ₂ 受容体拮抗剤 ・ラニチジン ・ファモチジン ・シメチジン等 (薬物動態 ^{⑭⑮} 参照)	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避ける。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらす(ラニチジンを本剤投与10時間前及び2時間後に投与したときの血中濃度への影響は限定的であった)
制酸剤 ・炭酸カルシウム ・水酸化マグネシウム ・水酸化アルミニウム等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避ける。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらす(制酸剤を本剤投与2時間前又は2時間後に投与したときの血中濃度への影響は限定的であった)

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②肝機能障害(30.8%)：(重要な基本的注意^①参照) ③QT間隔延長(14.5%)：(重要な基本的注意^②、特定背景関連注意^{⑩⑪}、臨床成績^②参照) ④過敏症(5.3%)：発疹、発熱等の症状を伴う遅発性の過敏症が現れることがある(用法関連注意^②参照) ⑤高血圧(31.8%)：(特定背景関連注意^{⑩⑪}参照) ⑥間質性肺疾患(0.8%)：(重要な基本的注意^④、特定背景関連注意^{⑩⑪}参照)

②その他の副作用

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
消化器	口内乾燥(35.3%)、下痢	便秘、悪心、腹痛	嘔吐
一般・全身及び投与部位反応	疲労、浮腫	発熱	
呼吸器			鼻出血
代謝・栄養障害		食欲減退	
精神神経系		頭痛	浮動性めまい
皮膚		発疹	
血液		血小板減少、好中球減少	貧血
臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	リンパ球減少症、低マグネシウム血症

【その他の注意】①非臨床試験に基づく情報 ②本剤は、ラット小核試験において、臨床用量160mg 1日2回で得られるC_{max}の5.2倍に相当する用量で遺伝毒性が陽性であった(特定背景関連注意^{⑭⑮}参照) ③動物試験(成長板が閉鎖していない幼若ラット、若齢ラット及び若齢ミニブタ)において、本剤の反復投与により骨端成長板の異常(骨端軟骨の肥大、過形成及び異形成)が、ヒトに160mg 1日2回の用量で投与したときの臨床曝露量よりも低い曝露量で認められている。また、幼若ラットにおいて、骨端成長板の変化に関連して、骨密度及び大腿骨長の低値が、ヒトに160mg 1日2回の用量で投与したときの臨床曝露量のそれぞれ0.8倍及び1.9倍で認められている(特定背景関連注意^{⑭⑮}参照) ④(保険給付上の注意)：本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2022年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている 【保存等】室温保存。有効期間：24ヵ月 【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】①血中濃度：単回及び反復投与 ②進行固形癌患者94例に160mgを単回経口投与後(第1サイクル第1日目)の血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータ〔幾何平均値及び変動係数^①、t_{max}は中央値(最小値-最大値)〕は次のとおり(外国人データ)。C_{max}(ng/mL) 1,120(85.7)、t_{max}(hr) 1.96(0.50-7.83)、AUC_{0-∞}(ng・hr/mL) 7,430^②(67.5)。r：

投与間隔(12時間)。*: 71例 ⑤日本人の進行固形癌患者58例に160mgを1日2回反復経口投与後(第1サイクル第8日目)の定常状態における血漿中濃度推移は添付文書参照, 薬物動態パラメータ〔幾何平均値及び変動係数%, $t_{max,ss}$ は中央値(最小値-最大値)〕は次のとおり。 $C_{max,ss}$ (ng/mL) 4,060(34.4), $t_{max,ss}$ (hr) 2.08(0.00-8.10), $AUC_{\tau,ss}$ (ng・hr/mL) 37,100(39.3), CL_{ss}/F (L/hr) 4.31(39.3)。*: 投与間隔(12時間)。血漿中濃度は反復投与後8日までに定常状態に到達。また, 160mgを1日2回反復経口投与時の投与8日目における蓄積率は3.40 ②吸収(外国人データ) ③絶対的バイオアベイラビリティ: 健康成人6例に160mgを単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は73.2% ④食事の影響: 健康成人20例に160mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与時, 空腹時投与に対する食後投与における C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ0.862及び1.09 ⑤分布(*in vitro*) ⑥蛋白結合率: ヒト血漿蛋白結合率は約96%で, 濃度依存性は認められなかった ⑦血液/血漿中濃度比: 血液/血漿中濃度比は約0.7 ⑧代謝: 主としてCYP3A4により代謝(*in vitro*)。健康成人6例に ^{14}C -標識160mgを単回経口投与168時間後までの血漿中には主に未変化体を検出(血漿中総放射性に対する割合は, 86.2%(外国人データ)) ⑨排泄: 健康成人6例に ^{14}C -標識160mgを単回経口投与432時間後までに投与した放射性の約69%(未変化体は約14%)が糞便中に排泄され, 約24%(未変化体は約11.5%)が尿中に排泄(外国人データ) ⑩特定の背景を有する患者(外国人データ) ⑪腎機能障害患者: 160mgを単回経口投与時, 腎機能正常被験者(10例)に対する非結合形セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比について, 軽度腎機能障害患者(8例)ではそれぞれ1.30及び1.07, 中度腎機能障害患者(8例)ではそれぞれ1.67及び1.89, 重度腎機能障害患者(7例)ではそれぞれ1.04及び1.54。血液透析の有無によらず, 末期腎不全患者に関するデータはない ⑫肝機能障害患者: 160mgを単回経口投与時, 肝機能正常被験者(12例)に対する非結合形セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比について, 軽度肝機能障害患者(8例)ではそれぞれ1.78及び1.33, 中度肝機能障害患者(8例)ではそれぞれ0.989及び0.991, 重度肝機能障害患者(8例)ではそれぞれ2.32及び3.28(特定背景関連注意⑩参照) ⑬小児: 国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)に組み入れられた722例(12歳以上の小児患者3例を含む)のデータを使って構築された母集団薬物動態モデルを用いて, 仮想患者の体表面積及び体重情報に基づく薬物動態シミュレーションを実施した結果, (1)体表面積1.2m²未満の患者に80mg, (2)体表面積1.2m²以上1.6m²未満の患者に120mg, (3)体表面積1.6m²以上の患者に160mgをそれぞれ1日2回反復経口投与時の, 定常状態における本剤の C_{max} (ng/mL)及び AUC_{0-24} (ng・hr/mL)の中央値は, (1)2,410及び43,700, (2)2,320及び45,000並びに(3)2,590及び51,800と推定 ⑭薬物相互作用 ⑮イトラコナゾール(外国人データ): 健康成人12例にイトラコナゾール(強いCYP3A阻害剤)200mgを1日1回反復経口投与し, 本剤160mgを単回経口投与時, 本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, 1.30及び2.33(相互作用参照) ⑯フルコナゾール, ジルチアゼム: 生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて, 本剤(160mgを単回経口投与)単独投与時に対するフルコナゾール(中程度のCYP3A阻害剤)(200mgを1日1回反復経口投与)併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, それぞれ1.20及び2.48と推定。本剤(160mgを単回経口投与)単独投与時に対するジルチアゼム(中程度のCYP3A阻害剤)(60mgを1日3回反復経口投与)併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, それぞれ1.17及び2.18と推定(相互作用参照) ⑰リファンピシン(外国人データ): 健康成人12例にリファンピシン(強いCYP3A誘導剤)600mgを1日1回反復経口投与し, 本剤160mgを単回経口投与時, 本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, 0.301及び0.133(相互作用参照) ⑱ボセンタン, モダフィニル: 生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて, 本剤(160mgを単回経口投与)単独投与時に対するボセンタン(中程度のCYP3A誘導剤)(125mgを1日2回反復経口投与)併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, それぞれ0.71及び0.53と推定。本剤(160mgを単回経口投与)単独投与時に対するモダフィニル(中程度のCYP3A誘導剤)(200mgを1日1回7日間経口投与後に400mgを1日1回反復経口投与)併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, それぞれ0.86及び0.64と推定(相互作用参照) ⑲ミダゾラム(外国人データ): 健康成人16例に本剤160mgを1日2回反復経口投与し, ミダゾラム(CYP3Aの基質)2mgを単回経口投与時, ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, 1.39及び1.54(相互作用参照) ⑳レバグリニド(外国人データ): 健康成人16例に本剤160mgを1日2回反復経口投与し, レバグリニド(CYP2C8の基質)0.5mgを単回経口投与時, レバグリニド単独投与時に対する本剤併用投与時のレバグリニドの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何

平均値の比は, 1.91及び2.88(相互作用参照) ㉑オメプラゾール(外国人データ): 健康成人20例にオメプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)40mgを1日1回反復経口投与し, 本剤160mgを空腹時に単回経口投与時, 本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, 0.123及び0.313。また, オメプラゾールを反復経口投与し, 本剤160mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与時, 本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, 0.586及び0.938。オメプラゾールを反復経口投与し, 本剤160mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与時, 本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, 0.782及び1.00(相互作用参照) ㉒ラニチジン(外国人データ): 健康成人20例にラニチジン(H_2 受容体拮抗剤)150mgを1日2回反復経口投与し, 本剤160mgをラニチジン投与10時間後及び2時間前に空腹時に単回経口投与時, 本剤単独投与時に対するラニチジン併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, 0.818及び0.932(相互作用参照) ㉓その他 ㉔本剤はMATE1を阻害(*in vitro*) ㉕健康成人12例にリファンピシン(P-gp阻害剤)600mgを単回経口投与し, 本剤160mgを単回経口投与時, 本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は, それぞれ1.19及び1.06(外国人データ) 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験: 国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験) ②(1)化学療法歴のあるRET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者134例(日本人患者25例を含む)及び(2)化学療法歴のないRET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者35例(日本人患者1例を含む)に1回160mgを1日2回経口投与。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立評価委員会判定による奏効率(95%信頼区間)は, それぞれ(1)55.2%(46.4-63.8)及び(2)71.4%(53.7-85.4) ③12歳以上の(3)化学療法歴のあるRET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者10例*(日本人患者1例を含む), (4)化学療法歴のないRET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者12例*, (5)化学療法歴のあるRET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者97例(日本人患者1例を含む)及び(6)化学療法歴のないRET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者90例に1回160mg**を1日2回経口投与。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立評価委員会判定による奏効率(95%信頼区間)は, それぞれ(3)50.0%(18.7-81.3), (4)100%(73.5-100), (5)68.0%(57.8-77.1)及び(6)63.3%(52.5-73.2)(効能関連注意⑩⑪⑫参照)。*: 未分化癌2例, 低分化癌2例を含む。*: 低分化癌1例を含む。*: 12歳以上の小児に対する承認用法・用量は, 体表面積1.2m²未満の患者に80mg, 体表面積1.2m²以上1.6m²未満の患者に120mg, 体表面積1.6m²以上の患者に160mgをそれぞれ1日2回経口投与 ㉖安全性評価対象ALT値に認められた主な副作用は, 口内乾燥(35.3%), 高血圧(31.8%), ALT増加(28.0%), AST増加(26.8%), 疲労(25.3%)等 ㉗その他(外国人データ) QT間隔に対する影響: 健康成人32例に本剤320又は640mg(成人に対する承認用法・用量は160mgの1日2回経口投与)を単回経口投与時, QTc間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差における90%信頼区間の上限値は, それぞれ11.87及び12.47msec(重要な基本的注意⑩, 特定背景関連注意⑩, 重大な副作用⑩参照) 【薬効薬理】 ①作用機序: 本剤は, RET, 血管内皮増殖因子受容体(VEGFR), 線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)等のキナーゼ活性を阻害。RET融合蛋白等のリン酸化を阻害し, 下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより, 腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている ②抗腫瘍効果: 本剤は, *in vitro*で, RET融合蛋白を発現するヒト非小細胞肺癌由来LC-2/ad細胞株及びヒト甲状腺癌由来TPC-1細胞株並びに変異型RET(C634W及びM918T)をそれぞれ発現するヒト甲状腺癌由来TT及びMZ-CRC1細胞株に対して増殖抑制作用を示した。また, *in vivo*で, LC-2/ad細胞株, RET融合蛋白を発現する非小細胞肺癌患者由来CTG-0838腫瘍組織片及びTT細胞株をそれぞれ皮下移植した重症複合型免疫不全マウス又はヌードマウスにおいて, 腫瘍増殖抑制作用を示した (性状) セルペルカチニブは白色～淡黄色の粉末である。0.1mol/L塩酸にやや溶けにくく, アセトン及びエタノールに極めて溶けにくく, 水にほとんど溶けない。融点: 約208℃ (備考) 再審査期間中(RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌について2021年9月27日から10年。RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌, RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者について2022年2月25日から10年) (〈保険通知〉令和3年11月24日保医発1124第4号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について レットヴィモカプセル40mg及び同カプセル80mg 本製剤の効能又は効果に関連する注意において, 「十分な経験を有する病理医又は検査施設により, RET融合遺伝子陽性が確認された患者に投与する

4 セルへ

こと。」とされているので、*RET*融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本製剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること

buserelin acetate (JAN)

ブセレリン酢酸塩

視床下部ホルモンGnRH誘導体

249

基本添付文書 スプレキュア点鼻液2022年2月改訂, MP皮下注用2015年9月改訂

〔製品〕規制等：注射(●) 処方, 点鼻液(処方) 《スプレキュア 1988.06.28 承認》

スプレキュア Suprecur 点鼻液0.15% (10mL) [錠MP皮下注用 1.8mg (サノフィー持田)]

ブセレリン 点鼻液0.15% (10mL) (ILS一日医工, 日本ジェネリック 富士製薬)

〔組成〕〔注射用〕：1箇中1.8mg。 (1.8mg/0.75mL注射用水)pH：4.0～6.0 浸透圧比：約1

〔点鼻液〕：ブセレリンとして0.15%。 pH：5.0～6.0

ブセレリン酢酸塩15.75mgはブセレリン15mgに相当

〔効能・効果〕〔注射〕：①子宮内膜症 ②子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく次の諸症状の改善：過多月経，下腹痛，腰痛，貧血

〔点鼻液〕：①子宮内膜症 ②中枢性思春期早発症 ③子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく次の諸症状の改善：過多月経，下腹痛，腰痛，貧血 ④〔スプレキュア〕生殖補助医療における卵胞成熟。効能関連注意

①子宮筋腫：手術が適応となる患者の手術までの保存療法としての適用を原則とする。なお，下腹痛，腰痛に対する効果は，投与初期には認められないので，その間は，適当な対症療法を考慮する ②〔スプレキュア〕生殖補助医療における卵胞成熟：全胚凍結を予定する患者への投与を考慮する。また，患者の卵巣過剰刺激症候群のリスク等を考慮して，本剤の投与の適否を判断する

〔用法・用量〕〔注射〕：④週に1回1箇(ブセレリン酢酸塩として1.8mg)を皮下注。なお，初回投与は月経周期1～5日目に行う。注射液調製方法は添付文書参照。用法関連注意：本剤及び他のGnRH誘導体製剤の長期投与により骨塩量の低下がみられることがあるので，GnRH誘導体製剤の6ヵ月を超える継続投与は原則として行わない

〔点鼻液〕：1回左右鼻腔内に各1噴霧(1回あたりブセレリンとして計300μg) ①子宮内膜症：子宮筋腫：月経周期1～2日目より1日3回。症状により適宜増減 ②中枢性思春期早発症：1日3～6回。効果不十分のときは皮下注法に切り替える。効果は，投与前と比較した投与2週以降におけるGnRHテストの血中LH，FSHの反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する ③〔スプレキュア〕生殖補助医療における卵胞成熟：採卵の34～36時間前に2回投与するが，患者の反応に応じて，投与回数は1回～4回の範囲で適宜調節する。用法関連注意 ①子宮内膜症・子宮筋腫 ②GnRH誘導体製剤の6ヵ月を超える継続投与は原則として行わない(重要な基本的注意⑩参照) ③治療に際しては妊娠していないことを確認し，必ず月経周期1～2日目より投与を開始する。また，治療期間中は避妊させる(禁忌①，特定背景関連注意⑨参照) ④〔スプレキュア〕生殖補助医療における卵胞成熟：血清エストロジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認した上で投与する

〔禁忌〕〔注射〕：①診断のつかない異常性器出血のある患者〔類似疾患(悪性腫瘍など)のおそれがある〕 ②妊婦又は妊娠している可能性のある患者(妊娠状態の継続ができないおそれがある。(妊婦・産婦・授乳婦等への投与の項参照)) ③授乳期の患者〔動物実験で母乳への移行が認められている(妊婦・産婦・授乳婦等への投与の項参照)) ④本剤の成分又は他のGnRH誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

〔点鼻液〕：①診断のつかない異常性器出血のある患者〔類似疾患(悪性腫瘍など)のおそれがある〕(重要な基本的注意⑩参照) ②妊婦又は妊娠している可能性のある患者(用法関連注意⑩，特定背景関連注意⑨参照) ③授乳期の患者(特定背景関連注意⑨参照) ④本剤の成分又は他のGnRH誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

〔注射〕：〔慎重投与〕①肝障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある〕 ②うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者〔更年期障害様のうつ症状が現れるおそれがある〕 ③粘膜下筋腫のある患者〔出血症状の増悪，あるいは大量出血のおそれがある〕 ④高血圧症の患者〔血圧を上昇させるおそれがある〕ので患者の血圧に注意する ⑤糖尿病の患者〔耐糖能が悪化するおそれがある〕ので患者の血糖値に注意する ⑥脳血管障害，冠動脈疾患又はその既往歴の

ある患者〔血管病変が進行し，これらの疾患が増悪することがある〕

【重要な基本的注意】①子宮内膜症 ③治療に際しては妊娠していないことを確認し，必ず月経周期1～5日目より開始する。また，治療期間中は避妊させる ④4週間持続の徐放性製剤であり，4週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系機能の回復がみられ，血清中エストロゲン濃度が再度上昇し，臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので，4週に1回の用法を遵守する ⑤本剤及び他のGnRH誘導体製剤の長期投与により，エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので，原則として治療前に骨に関する検査を行い，骨塩量の低下がみられる患者には，骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与する。また，6ヵ月を超える投与は原則として行わない〔6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない〕。なお，やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には，可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与する ⑥本剤により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので，使用に際しては患者の状態等を十分に観察する ⑦脱毛の報告があるので，患者の状態に注意し，症状が現れた場合には中止する ⑧投与に際して，類似疾患(悪性腫瘍など)との鑑別に留意し，投与中腫瘍が増大したり臨床症状の改善がみられない場合は中止する ⑨手術が適応となる患者の手術までの保存療法としての適用を原則とする。なお，下腹痛，腰痛に対する効果は，投与初期には認められないので，その間は，適当な対症療法を考慮する ⑩治療に際しては妊娠していないことを確認し，必ず月経周期1～5日目より開始する。また，治療期間中は避妊させる ⑪4週間持続の徐放性製剤であり，4週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系機能の回復がみられ，血清中エストロゲン濃度が再度上昇し，臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので，4週に1回の用法を遵守する ⑫本剤及び他のGnRH誘導体製剤の長期投与により，エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので，原則として治療前に骨に関する検査を行い，骨塩量の低下がみられる患者には，骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与する。また，6ヵ月を超える投与は原則として行わない〔6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない〕。なお，やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には，可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与する ⑬本剤により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので，使用に際しては患者の状態等を十分に観察する ⑭脱毛の報告があるので，患者の状態に注意し，症状が現れた場合には中止する ⑮投与に際して，類似疾患(悪性腫瘍など)との鑑別に留意し，投与中腫瘍が増大したり臨床症状の改善がみられない場合は中止する

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
性ホルモン製剤 ・エストロジオール誘導体 ・エストリオール誘導体 ・結合型エストロゲン製剤 ・卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤 ・両性混合ホルモン剤等	本剤の効果を減弱することがある	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。従って，性ホルモンの投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある
糖尿病薬 ・インスリン製剤 ・トルブタミド ・グリベンクラミド等	糖尿病薬の作用を減弱するおそれがある	機序は不明であるが，本剤は耐糖能を悪化させることがある

【副作用】①承認時までの調査及び使用成績調査3,735例中，1,053例(28.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ，主な副作用は，ほてり324件(8.7%)，不正出血239件(6.4%)，頭痛196件(5.2%)，肩こり191件(5.1%)，注射部位の疼痛・硬結・発赤・痒痒感112件(3.0%)であった(再審査終了時)

②重大な副作用(予期される副作用として点鼻液の副作用項目も記載した) ③ショック，アナフィラキシー様症状：ショック，アナフィラキシー様症状(呼吸困難，熱感，全身紅潮，血圧低下等)を起こすことがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には中止し，適切な処置を行う ④うつ症状：更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので，使用に際しては患者の状態等を十分に観察する ⑤脱毛：脱毛の報告があるので，患者の状態に注意し，症状が現れた場合には中止する ⑥狭心症，心筋梗塞，脳梗塞：狭心症，心筋梗塞，及び脳梗塞の報告があるので，使用に際しては患者の状態に注意し，異常が認められた場合には中止する ⑦血小板減少，白血球減少：血小板減少，白血球減少が現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中止

2 フセレ

し、適切な処置を行う ①**不正出血**：大量の不正出血が現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、適切な処置を行う ②**卵巣嚢胞破裂**：卵巣嚢胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、膨満感、下腹部痛(圧痛等)等の異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ③**肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現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中止し、適切な処置を行う ④**糖尿病の発症又は増悪**：糖尿病の発症又は増悪が現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中止し、適切な処置を行う

⑤その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、症状に応じ適切な処置を行う

	頻度不明 ^{*1} 又は ^{*3} 以上	0.1～3%未満	0.1%未満
低エストロゲン症状	*ほてり、外陰部痒痒感、リビドー減退		炎症、性交痛、視力異常、眼精疲労、腔乾燥
子宮・卵巣	子宮萎縮、卵巣機能不全	帯下、卵巣嚢胞	卵巣過剰刺激症状
乳房	乳房緊満、乳房萎縮、乳房痛、乳汁分泌		
皮膚 ^{*2}	皮膚乾燥、多毛		爪のわれ、痤疮
過敏症 ^{*2}		発疹	湿疹、蕁麻疹、痒痒
消化器	食欲亢進、便秘	嘔気・嘔吐、腹痛	口内炎、口渇、下痢、食欲減退、腹部膨満感
肝臓 ^{*2}	ビリルビン上昇	Al-P、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH上昇	γ-GTP上昇
筋骨格系	*肩こり	関節痛、腰痛	筋肉痛、骨の疼痛、頸部痛、胸痛、四肢等の疼痛、背部痛、痙攣
精神神経系	*頭痛、嘔声	めまい、しびれ感、不眠、傾眠、神経過敏、多汗	不安、昏迷、健忘、片頭痛
循環器		浮腫、動悸、血圧上昇	四肢冷感、頻脈
呼吸器	鼻出血、咽頭痛、喘息様症状 ^{*2}		呼吸困難、鼻炎、息苦しさ
血液		貧血	
投与部位	*注射部位の疼痛・硬結・発赤・痒痒感		
その他	体重減少、咳、悪寒、味覚・嗅覚異常、難聴、下垂体腺腫	体重増加、発熱、トリグリセリド上昇、疲労、倦怠、コレステロール上昇、耳鳴	甲状腺腫大、脱力感、耐糖能の悪化

^{*1}：自発報告及び予期される副作用として点鼻液の副作用項目を記載したため、頻度不明とした。^{*2}：このような症状、あるいは異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う

【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①他のGnRH誘導体による流産の報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない[妊娠状態の継続ができないおそれがある] ②授乳中の婦人には投与しない[動物実験で母乳への移行が認められている] 【小児等への投与】低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない[使用経験がない] 【適用上の注意】①本剤はキット化した用時懸濁注射剤であるため、注射液の調製にあたっては、注射液調製方法説明書(添付文書末尾参照)に従う ②注射針は23ゲージ又はそれよりも太いものを用いる ③皮下注にあたっては次の点に注意する ④注射部位は腹部の皮下とする ⑤注射針が血管内に入っていないことを確認する ⑥用時調製し、懸濁後は直ちに使用する。懸濁液の粒子が沈降している場合は、よく振り混ぜて均一な懸濁液とした後に使用する ⑦本剤の使用は1回限りとし、使用後は廃棄する 【その他の注意】ラットに6ヵ月間反復皮下注実験で、下垂体腺腫が認められた【保存等】室温保存

【点鼻液】：【重要な基本的注意】①子宮内膜症・子宮筋腫 ②投与に際して、類似疾患(悪性腫瘍など)との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり臨床症状の改善がみられない場合は中止する(禁忌^③参照) ③本剤及び他のGnRH誘導体制剤の長期投与により、エストロゲン低

下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがある。GnRH誘導体制剤をやむを得ず6ヵ月を超えて投与する場合や、再投与が必要な場合には可能な限り骨塩量の検査を行い、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与する(用法関連注意^{④⑤}参照) ②中枢性思春期早発症：治療中は定期的にGnRHテストを行い、血中LH及びFSHの反応性が抑制されない場合、あるいは血中性ステロイドが抑制されない場合には速やかに皮下注に切り替える ③生殖補助医療における卵巣成熟 ④不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用する。本剤により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行う ⑤本剤により卵巣成熟を行った場合に卵巣過剰刺激症候群が現れることがある。兆候が認められた場合には、直ちに医師等に相談する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者：更年期障害様のうつ症状が現れるおそれがある(重大な副作用^⑥参照) ③粘膜下筋腫のある患者：出血症状の増悪、あるいは大量出血のおそれがある ④高血圧症の患者：血圧を上昇させるおそれがあるので患者の血圧に注意する ⑤糖尿病の患者：耐糖能が悪化するおそれがあるので患者の血糖値に注意する(重大な副作用^⑦参照) ⑥脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者：血管病変が進行し、これらの疾患が増悪することがある ⑦肝機能障害患者：肝機能が悪化するおそれがある(重大な副作用^⑧参照) ⑧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。他のGnRH誘導体による流産の報告がある。また、妊娠状態の継続ができないおそれがある(禁忌^⑨、用法関連注意^{⑩⑪}参照) ⑨授乳婦：投与しない。動物実験で母乳への移行が認められている(禁忌^⑫参照) ⑩小児等：低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
性ホルモン製剤 ・エストラジオール誘導体 ・エストリオール誘導体 ・結合型エストロゲン製剤 ・卵巣ホルモンと黄体ホルモンの合剤 ・両性混合ホルモン剤等	本剤の効果を減弱することがある	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。従って、性ホルモンの投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある
糖尿病薬 ・インスリン製剤 ・グリベンクラミド等 (重大な副作用 ^⑬ 参照)	糖尿病薬の作用を減弱するおそれがある	機序は不明であるが、本剤は耐糖能を悪化させることがある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、熱感、全身紅潮、血圧低下等)を起こすことがある ③**うつ症状**(頻度不明)：更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されている(特定背景関連注意^{⑭⑮}参照) ④**脱毛**(頻度不明) ⑤**狭心症、心筋梗塞、脳梗塞**(いずれも頻度不明) ⑥**血小板減少、白血球減少**(いずれも頻度不明) ⑦**不正出血**(頻度不明)：大量の不正出血が現れることがある ⑧**卵巣嚢胞破裂**(頻度不明)：膨満感、下腹部痛(圧痛等)等の異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑨**肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明)：AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある(特定背景関連注意^⑯参照) ⑩**糖尿病の発症又は増悪**(いずれも頻度不明)：(特定背景関連注意^⑰、相互作用参照)

②その他の副作用

	3%以上	0.1～3%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり		リビドー減退、外陰部痒痒感、腔乾燥	炎症、性交痛、視力異常、眼精疲労
子宮・卵巣		帯下	子宮萎縮、卵巣過剰刺激症状、卵巣嚢胞	卵巣機能不全、卵巣過剰刺激症候群
乳房		乳房緊満	乳房萎縮、乳房痛	乳汁分泌
皮膚		痒痒	爪のわれ	多毛、皮膚乾燥
過敏症		発疹、蕁麻疹	湿疹、痒痒	
消化器		食欲亢進、嘔気・嘔吐、腹痛、腹部膨満	口内炎	

		感、食欲減退、便秘、下痢、口渇		
肝臓		AST, ALT, LDH, ビリルビン上昇	Al-P, γ -GTP 上昇	
筋骨格系	肩こり	関節痛、腰痛、頸・背部痛	痙攣、筋肉痛、胸痛	骨・四肢等の疼痛
精神神経系	頭痛	めまい、多汗、神経過敏、傾眠、不眠、しびれ感	嘔吐、不安、健忘	昏迷、片頭痛
循環器		動悸、浮腫	四肢冷感、血圧上昇	
呼吸器		鼻炎	鼻出血、呼吸困難	咽頭痛、喘息様症状
血液			貧血	
その他		体重増加、疲労、倦怠、トリグリセリド上昇、耳鳴	咳、耐糖能の悪化、体重減少、悪寒、発熱、コレステロール上昇、脱力感、味覚・嗅覚異常	甲状腺腫大、下垂体腫脹、難聴

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査結果を含む

【適用上の注意】薬剤交付時の注意：投与前には吸収を安定にするため鼻をかむ等の注意をする 【その他の注意】①非臨床試験に基づく情報：プセレリン酢酸塩の徐放性製剤を、ラットに6ヵ月間皮下注射した実験で、下垂体腺腫が認められたとの報告がある ②(保険給付上の注意)生殖補助医療における卵胞成熟：本剤は保険給付の対象とならない 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【注射】：【薬物動態】子宮筋腫及び子宮内膜症患者16例に4週ごとに6回皮下注射時、初回投与時の血漿中及びクレアチニン補正尿中濃度は投与後4週まで持続放出が認められた。また、初回投与後4週以降の血漿中及びクレアチニン補正尿中濃度より、蓄積性はないと考えられる 【臨床成績】(二重盲検比較試験を含む改善率。判定不能例を含む)子宮内膜症(1.8mg/4週、6回投与)77.8%(112/144)、子宮筋腫(1.8mg/4週、1~6回投与)80.7%(138/171) 【薬効薬理】①作用機序：GnRH様作用を有し、投与初期には下垂体のゴナドトロピン分泌能を亢進させるが、反復投与により下垂体GnRH受容体量の低下(ダウンレギュレーション)を引き起こし、下垂体のGnRH反応性を低下させ、最終的に卵巣からの性ホルモン分泌を抑制。この下垂体-性腺系機能抑制作用により、性ホルモン依存性疾患である子宮筋腫及び子宮内膜症に対する治療効果を発揮 ②動物試験 ③下垂体-性腺系機能抑制作用：雌ラットの実験で、下垂体GnRH受容体量の低下及び下垂体GnRH反応性の低下で示される下垂体機能の抑制と、子宮重量の低下で示される卵巣機能抑制が認められた ④実験的子宫内腺症に対する作用：実験的子宫内腺症ラットの実験で、移植子宮片により形成される嚢胞体積の減少がみられ、子宮内腺症に治療効果 ⑤臨床薬理試験 ⑥下垂体ゴナドトロピン分泌能抑制作用：子宮筋腫及び子宮内膜症患者16例に1.8mgを4週ごとに皮下注射時、初回投与時の血清中LH及びFSH値は第1日目に最高値を示し、以後漸減。また子宮筋腫患者6例に1.8mgを単回皮下注射時、GnRH負荷テストでみた下垂体機能の反応性は投与後4週で抑制状態にあり、投与後8週において回復が認められた ⑦卵巣機能抑制作用：子宮筋腫及び子宮内膜症患者に4週間隔で4~6回皮下注射時、血清中エストロゲン濃度は投与初期一過性に上昇した後、閉経期レベルまで低下し、通常排卵は抑制され、月経は停止

【点鼻液】：【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：健康成人男子4例に単回(300 μ g)鼻腔内投与時、血漿中濃度パラメータは t_{max} 43.8 $\pm$ 11.8分、 C_{max} 117.3 $\pm$ 42.5pg/mL、 $t_{1/2}$ 66.0 $\pm$ 19.5分 ③反復投与：健康成人男子6例に1日900 μ g(1回300 μ g、1日3回)8日間反復投与時、第1日目と8日目で吸収には有意差がなく、蓄積性は認められなかった ④吸収：鼻粘膜から速やかに吸収される ⑤代謝：生体内成分GnRHと同様な酵素分解を受ける ⑥排泄：本剤は尿中に排泄。尿中排泄は単回投与24時間以内に未変化体として1%以下、8日間の反復投与時も排泄量の増加は認められなかった 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①子宮内膜症：国内第2相/第3相試験 ②二重盲検比較試験を含む5試験332例の総合改善率83.4%で、症状別の改善率は、月経困難症91.4%(244/267例)、自覚総合症状92.5%(296/320例)、ダグラス窩の硬結83.4%(241/289例)、子宮可動性の制限77.1%(225/292例)、卵巣腫瘍76.5%(101/132例)。投与量は300~1,200 μ g/日、投与期間は332例中255例が6ヵ月以内 ③二重盲検比較試験で、216例を対象に、本剤(108例)を900 μ g/日、1日3回噴霧投与又は対照薬ダナゾール(108例)を400 μ g/日、1日2回経口投与。改善率は、本剤群81%(88/108例)及び対照薬群60%(65/108例) ④子宮筋腫：国内第2相/第3相試験 ⑤二重盲検比較試験を含む5試験237例の総合改善率62.9%で、主な症状別の改善率は過多月経93.9%(153/163例)、下腹痛87.7%(121/138例)、腰痛91.1%(113/124例)、子宮筋腫の縮小度(縮小以上)は子宮体積52.4%(109/208例)、筋腫核45.5%(51/112例)。投与量は600~1,200 μ g/日、投与期間は237例中136例(57.4%)が4ヵ月以内。なお、投与終了後、症状の改善は24週まで、増加した血中Hb濃度は8週まで値を維持 ⑥プラセボを対照とした二重盲検比較試験で、子宮筋腫患者102例を対象に、本剤(49例)又はプラセボ(53例)を900 μ g/日、1日3回噴霧投与。改善率は、本剤群66.7%(30/45例)及びプラセボ群14.0%(6/43例)。症状の改善と子宮筋腫の縮小がみられ、安全性を総合し、有用性が認められた。効果発現は、過多月経4週以降、下腹痛12週以降、腰痛16週時、子宮筋腫の縮小8週以降に、プラセボと比べ有意差がみられた ⑦中枢性思春期早発症 国内臨床試験：非盲検法にて4施設37例(最終評価時投与方法：点鼻13例、注射20例、両剤併用4例)に実施。投与量は点鼻液900~1,800 μ g/日、注射液5.7~45.9 μ g/kg/日、投与期間は8~41ヵ月、37例中15例が3年以上 ⑧主要評価項目に対する改善度は「改善」「やや改善」「進行なし」「やや悪化」「悪化」で判定、症状及び各所見の悪化が認められない「進行なし」以上を有効と判断

【性状】プセレリン酢酸塩(酢酸プセレリン(JAN別))は白色〜微黄白色の粉末又は塊である。水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性

症状	改善	やや改善	進行なし	進行なし以上
二次性徴の抑制	18.9%(7例)	45.9%(17例)	29.8%(11例)	94.6%(35/37)
内分泌に及ぼす影響	51.4%(19例)	43.2%(16例)	2.7%(1例)	97.3%(36/37)
身長増加率	37.9%(14例)	40.5%(15例)	13.5%(5例)	91.9%(34/37)
骨成熟抑制	40.5%(15例)	32.5%(12例)	10.8%(4例)	83.8%(31/37)

⑨副作用はみられなかった 【薬効薬理】①作用機序：本剤はGnRH様作用を有し、投与初期には下垂体からのLH産生を増加させ、これにより最終的な卵胞成熟を促す。反復投与により下垂体GnRH受容体量の低下(ダウンレギュレーション)を引き起こし、下垂体のGnRH反応性を低下させ、最終的に卵巣からの性ホルモン分泌を抑制。この下垂体-性腺系機能抑制作用により、性ホルモン依存性疾患である子宮筋腫、中枢性思春期早発症及び子宮内膜症に対する治療効果を発揮する ②薬理作用(動物試験) ③下垂体-性腺系機能抑制作用 ④子宮内腺症・子宮筋腫：雌ラット又は雌モルモットの試験で、下垂体機能抑制(下垂体中のGnRH受容体量、LH量等の減少)と卵巣機能抑制(卵巣中のLH受容体量、FSH受容体量、エストロゲン量、血中エストロゲン量及びプロゲステロン量減少、妊娠の抑制)が認められた。雌ザルの実験で正常な性周期に伴う血中エストロゲン量、プロゲステロン量及びFSH量増加の抑制、排卵抑制、無月経、子宮内膜の萎縮や増殖休止像で示される卵巣機能抑制が認められた ⑤中枢性思春期早発症：未成熟雌ラットの実験で下垂体中のLH量及びFSH量、血中LH量減少とGnRHテスト時の下垂体反応性低下で示される下垂体機能抑制と、精巣中のLH受容体量、血中テストステロン量、精巣重量、前立腺重量、精囊重量減少と精巣のテストステロン分泌能低下で示される精巣機能抑制が認められた。また、未成熟雌ラットの実験で下垂体GnRH受容体量の低下で示される下垂体機能抑制と、子宮重量の減少で示される卵巣機能抑制が認められた ⑥子宮内腺症 実験的子宫内腺症に対する効果：実験的子宫内腺症ラットの実験で移植子宮片によって形成された嚢胞の体積及び重量が減少し、子宮内腺症に治療効果 ⑦生殖補助医療における卵胞成熟：単回または短期間投与による薬理作用 ⑧雌雄ラットを用いた実験で、下垂体からのLH放出作用が認められた ⑨未成熟雌ラットを用いた実験で卵巣内投与において排卵が誘発された ⑩薬理作用(臨床薬理試験) ⑪下垂体ゴナドトロピン分泌能抑制作用 ⑫子宮内腺症：正常月経周期女子に、卵胞期初期から21日間連続投与時、LH、FSH分泌作用は第1日目に最大反応後、漸減し、LH、FSH分泌能は抑制。子宮内腺症患者に24週投与時のLH、FSH分泌能は、著明に抑制されることがGnRHテストで確認 ⑬子宮筋腫：正常月経周期女子に、卵胞期初期から21日間連続投与時、LH、FSH分泌作用は第1日目に最大反応後、漸減し、LH、FSH分泌能は抑制 ⑭卵巣機能抑制作用 子宮内腺症：血中エストロゲン濃度は、投与初期一過性に上昇し、その後閉経期レベルまで低下し、排卵・月経の停止、子宮内膜の萎縮がみられ、卵巣機能は抑制 ⑮子宮筋腫組織に対する効果 子宮筋腫：子宮筋腫患者に16週投与時、顕微鏡所見で子宮筋腫組織に高度のhyaline変性

【性状】プセレリン酢酸塩(酢酸プセレリン(JAN別))は白色〜微黄白色の粉末又は塊である。水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性

pegfilgrastim (genetical recombination) (JAN)

ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)

持続型G-CSF製剤

339

基本添付文書 ジーラスタ皮下注2022年2月改訂

【製品】規制等：(処方) 《ジーラスタ皮下注3.6mg 2014.09.26承認》
 ジーラスタ G-lasta 皮下注3.6mg (協和キリン)

【組成】[注射液]：1シリンジ(0.36mL)中3.6mg。pH：3.7～4.3 浸透圧比：約1

【効能・効果】①がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制 ②同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員

【効能関連注意】①がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制 ③臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績①③参照) ⑤本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考に ②同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員：臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の使用についても慎重に検討する(警告、臨床成績③参照)

【用法・用量】ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として ①がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制：がん化学療法剤投与終了の翌日以降、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下注 ②同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員：7.2mgを1回皮下注

【用法関連注意】①がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制：がん化学療法剤の投与開始14日前から終了後24時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない ②同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員：本剤投与日を1日目として、末梢血幹細胞採取は4～6日目に施行する

【警告】同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員：本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される末梢血幹細胞提供ドナー(ドナー)についてのみ投与する。また、投与に先立ち、ドナー及びその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始する(効能関連注意②、重要な基本的注意③参照)

【禁忌】①効能共通：本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者 ②がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制：骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者(重要な基本的注意②、重大な副作用③参照)

【重要な基本的注意】①効能共通 ③過敏症等の反応を予測するために、使用に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行う(特定背景関連注意①③⑤、重大な副作用③参照) ①本剤により骨痛、背部痛等が発現することがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行う ③本剤により脾腫、脾破裂が発現することがあるので、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行う(重大な副作用③参照) ②がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制：急性骨髄性白血病患者では本剤により芽球の増加を促進させることがあるので、定期的に血液検査及び骨髄検査を行う(禁忌②、重大な副作用③参照) ③同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員 ⑤ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に際しては関連するガイドライン等を参考に適切に行う ⑥本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与するとともに、投与終了後においても安全性の確認を十分に行う ⑦末梢血幹細胞採取に伴い、心停止等の重篤な事象や、全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等が認められることがあるので、血圧等の全身状態の変化に注意し、異常が認められた場合は直ちに適切な処置を行う ⑧末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるので、アスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意する ⑨投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板減少が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、ドナーの状態に十分注意する。また、高度な血小板減少が認められた際には、末梢血

幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行う ⑩末梢血幹細胞採取終了後に白血球(好中球)減少が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、ドナーの状態に十分注意する ⑪本剤投与によるドナーの長期の安全性は確立していない(警告参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ③薬物過敏症の既往歴のある患者(重要な基本的注意①③、重大な副作用③参照) ④アレルギー素因のある患者(重要な基本的注意①③、重大な副作用③参照) ②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 ③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 ④小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑤高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能(造血機能、肝機能、腎機能等)が低下している

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ③ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：(重要な基本的注意①③、特定背景関連注意①③⑤参照) ④間質性肺疾患(0.5%)：肺炎、肺障害等の間質性肺疾患が発現又は増悪することがある。発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮し、本剤を中止するなどの適切な処置を行う ⑤急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)：急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には、呼吸管理等の実施を考慮し、本剤を中止するなどの適切な処置を行う ⑥芽球の増加(頻度不明)：急性骨髄性白血病において、芽球の増加を促進させることがある(禁忌②、重要な基本的注意③参照) ⑦脾腫(0.3%)・脾破裂(頻度不明)：脾臓の急激な腫大が認められた場合には、中止するなどの適切な処置を行う(重要な基本的注意③⑤参照) ⑧毛細血管漏出症候群(頻度不明)：低血圧、低アルブミン血症、浮腫、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には、中止するなどの適切な処置を行う ⑨Sweet症候群(頻度不明) ⑩皮膚血管炎(頻度不明) ⑪大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)(頻度不明)：発熱、CRP上昇、大動脈壁の肥厚等が認められた場合には、中止するなどの適切な処置を行う。(注)同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員の臨床試験では、前記の重大な副作用は報告されていない。発現頻度は、がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制の臨床試験成績に基づく

②その他の副作用

③がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	麻疹疹、紅斑、痒痒症	多形紅斑、皮膚剥脱	
筋・骨格	背部痛、関節痛、筋肉痛	骨痛、四肢痛	筋骨格痛	
消化器		下痢、便秘、腹痛、腹部不快感、悪心、嘔吐、口内炎		
肝臓	ALT上昇、AST上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加、γ-GTP増加		
血液	白血球増加、好中球増加、リンパ球減少	貧血、血小板減少、白血球減少	単球増加	
代謝及び栄養		電解質(カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム)異常、高血糖、食欲減退		
精神神経系	頭痛	味覚異常、めまい、異常感覚	感覚鈍麻、不眠症	
呼吸器			口腔咽頭痛、咳嗽、呼吸困難	
腎臓				糸球体腎炎
その他	LDH上昇、発熱、倦怠感、Al-P上昇	潮紅、浮腫、CRP上昇、疼痛、胸痛	血中アルブミン減少、尿酸増加、注射部位反応(注射部位疼痛)	

2 ヘクフ

		痛を含む)	
⑤同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員			
	80%以上	50～80%未満	10～50%未満
筋・骨格		背部痛	関節痛
消化器			悪心
肝臓		AST上昇, ALT上昇	
血液		血小板減少	
精神神経系		頭痛	
その他	Al-P上昇(100%), LDH上昇(100%)	尿酸増加	

【適用上の注意】薬剤投与時の注意：ブランジャーロッドの無理な操作はしない。またバックストップは、投与終了後まで外さない 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ②本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている(0.3%, 2/632例) ③国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、本剤の投与後に血小板減少($5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満)のリスクが増加したとの報告がある ④本剤の国内臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている ⑤顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて、骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある ⑥顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて、因果関係は明確ではないものの、脳血管障害、心筋梗塞、急性虹彩炎、痛風性関節炎等がみられたとの報告がある。また、末梢血幹細胞採取時に一時的な心停止が報告されている ⑦非臨床試験に基づく情報：顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し*in vitro*あるいは*in vivo*で増殖促進傾向を示したとの報告がある 【取扱い上の注意】①できるだけ使用直前までビロ包装からシリンジを取り出さない。外箱開封後は遮光して保存する ②シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、又はシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しない 【保存等】2～8℃に保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員：国内での治験における被投与例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の被投与例に係るデータが集積されるまでの間は、全例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤被投与者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】①血中濃度〔*：承認用量は1回3.6mg(がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制)又は7.2mg(同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員)〕 ②単回投与 ③健康成人：健康成人に3.6及び7.2mg^{*}を単回皮下注時の血清中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

投与量	3.6mg(6例)	7.2mg(6例)
t _{max} (h)	18.0(12.0, 24.0)	24.0(12.0, 36.0)
C _{max} (ng/mL)	92.8±56.7	213±78
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	4,140±1,890	9,220±3,130*
t _{1/2} (h)	56.8±20.4	51.9±20.1*

t_{max}は中央値(最小値, 最大値)。*：5例

④肺癌患者：がん化学療法施行後の肺癌患者に30, 60及び100μg/kg^{*}を単回皮下注時の血清中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり。C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量比以上に増加し、薬物動態は非線形性を示した

投与量	30μg/kg(6例)	60μg/kg(6例)	100μg/kg(6例)
t _{max} (h)	36.0(8.0, 48.1)	47.6(8.0, 263.1)	46.8(24.0, 141.3)
C _{max} (ng/mL)	18.5±14.0	74.2±63.5	157.0±127.3
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	1,285±520	5,497±4,704*	13,364±9,187
t _{1/2} (h)	57.4±38.7	44.8±21.1*	38.4±10.5

t_{max}は中央値(最小値, 最大値)。*：5例

⑤悪性リンパ腫患者：がん化学療法施行後の悪性リンパ腫患者に1.8, 3.6及び6.0mg^{*}を単回皮下注時の血清中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり。C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量比以上に増加し、薬物動態は非線形性を示した

投与量	1.8mg(10例)	3.6mg(9例)	6.0mg(9例)
t _{max} (h)	110.9	109.8	64.3

	(60.2, 134.8)	(61.5, 113.8)	(13.0, 110.6)
C _{max} (ng/mL)	47.7±40.5	96.8±64.8	249.2±163.6
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	6,177±5,818	13,393±9,349	32,501±24,807
t _{1/2} (h)	16.9±4.4	29.3±13.5	27.5±7.4

t_{max}は中央値(最小値, 最大値)

⑥反復投与：悪性リンパ腫患者に、1.8, 3.6及び6.0mg^{*}を化学療法1サイクルごとに単回皮下注時の血清中トラフ濃度は、化学療法2～4サイクルにおいていずれの投与量でも定量下限値(0.2ng/mL)未満 ⑦分布 組織移行性：雄性ラットに¹²⁵I-標識体100μg/kgを単回皮下注時、甲状腺に高い放射能が認められた。甲状腺を除き、全体として放射能の組織への移行性は低かった ⑧その他：本剤の消失には、好中球及び好中球前駆細胞に発現しているG-CSF受容体を介して細胞内へ取りこまれ、細胞内分解を受ける経路が寄与していると推察 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制 ②国内第Ⅲ相試験(悪性リンパ腫) ③悪性リンパ腫患者^{※1}109例にフィルグラスチムを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した結果、化学療法^{※2}1サイクルあたり本剤3.6mgの1回皮下注はフィルグラスチム50μg/m²連日皮下注の好中球減少抑制効果に劣らず、好中球数500/mm³未満の日数は本剤群4.5±1.2日、フィルグラスチム群4.7±1.3日 ④副作用発現頻度は63.0%(34/54例)。主な副作用は、背部痛20.4%(11/54例)、血中乳酸脱水素酵素増加14.8%(8/54例)、発熱及び血中ビリルビン増加各5.6%(3/54例)、血小板数減少、血中Al-P増加、ALT増加、肝機能検査異常、関節痛、筋骨格痛及び紅斑各3.7%(2/54例)(効能関連注意⑩参照)。*：化学療法開始前2週間以内の検査で、次の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者 (1)好中球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以上 (2)血小板数が $7.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上 (3)総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下 (4)クレアチニンが 1.5mg/dL 以下。*²：エトポシド100mg/m²をDay 1から3に、デキサメタゾン40mgをDay 1から3に、シクロホスファミド水和物1,200mg/m²をDay 1に、シタラプ2,000mg/m²をDay 2から3にそれぞれ静注し、リツキシマブ(遺伝子組換え)(投与時期、用法・用量は規定せず)を併用可能 ⑤国内第Ⅲ相試験(乳癌) ⑥乳癌患者^{※1}346例を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した結果、化学療法^{※2}1サイクルあたり本剤3.6mgの1回皮下注はプラセボと比較して有意に発熱性好中球減少症の発症を抑制し(p値<0.001, χ^2 検定)、発熱性好中球減少症の発症割合は本剤群1.2%(173例中2例)、プラセボ群68.8%(173例中119例) ⑦副作用発現頻度は82.1%(142/173例)。主な副作用は、血中乳酸脱水素酵素増加30.1%(52/173例)、関節痛27.7%(48/173例)、発熱22.0%(38/173例)、筋肉痛18.5%(32/173例)、倦怠感及び背部痛各17.3%(30/173例)(効能関連注意⑩参照)。*¹：化学療法開始前2週間以内の検査で、次の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者 (1)好中球数が $1,500/\mu\text{L}$ 以上 (2)ヘモグロビン濃度が 10g/dL 以上 (3)血小板数が $1.0 \times 10^5/\mu\text{L}$ 以上 (4)AST及びALTが施設基準値上限の3倍以下 (5)総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下 (6)HBs抗原及びHBc抗体が陰性(化学療法第1サイクル施行前3ヵ月以内の検査でも可) (7)クレアチニンが 1.5mg/dL 以下。*²：21日を1サイクルとして、ドセタキセル水和物75mg/m²、シクロホスファミド水和物600mg/m²をDay 1にそれぞれ静注 ⑧同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員：国内第Ⅱ相試験 ⑨健康成人35例を対象とした単施設非対照非盲検試験を実施。本試験のEvaluationフェーズでは23例に本剤7.2mgを単回皮下注した結果、本剤投与日を1日目としたとき、7日目までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えた被験者数及び被験者割合(95%信頼区間)は、23例中23例及び100%(85.2, 100.0%) ⑩副作用の発現は、7.2mgが単回皮下注された29例(Pilotフェーズで7.2mgが単回皮下注された6例を含む)全例に認められた。主な副作用は、血中Al-P増加及び血中乳酸脱水素酵素増加各100%(29/29例)、背部痛79.3%(23/29例)、血小板数減少、頭痛及び血中尿酸増加各72.4%(21/29例)、AST増加倍2.1%(18/29例)、ALT増加55.2%(16/29例)(効能関連注意⑩参照) 【薬効薬理】①作用機序：本剤は骨髄中の好中球前駆細胞に存在するG-CSF受容体に結合し、好中球前駆細胞から好中球への分化を促し、末梢血中の好中球数を増加させると推察 ②薬理作用 ③好中球前駆細胞の分化促進作用：*in vitro*コロニー形成試験において、ヒト由来のCD34陽性細胞及びマウス由来の骨髄細胞を本剤存在下で培養することにより、好中球前駆細胞の分化を促進 ④好中球減少に対する作用：シクロホスファミド投与により末梢血の好中球減少が誘導されたマウスに本剤を投与することにより、好中球減少を抑制 (性状) バグフィルグラスチム(遺伝子組換え)はメトキシポリエチレングリコール(分子量：約20,000)1分子がフィルグラスチム(遺伝子組換え)のMet1のアミノ基に結合した修飾蛋白質。分子量：約40,000

備考 再審査期間中(がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制について2014年9月26日から8年, 同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員について2022年2月25日から4年)

pembrolizumab (genetical recombination) (JAN)

ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

429

基本添付文書 キイトルーダ点滴静注2022年2月改訂

〔製品〕 規制等: (生物) (処方) (一条) (保険通知) 《キイトルーダ点滴静注20・100mg 2016.09.28承認》

キイトルーダ Keytruda 点滴静注100mg (MSD)

〔組成〕〔注射液〕: 1バイアル(4mL)中100mg[※]。pH: 5.2~5.8 浸透圧比: 約0.9

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

※: 注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は4.25mL中106.25mg

〔効能・効果〕 ①悪性黒色腫 ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ④がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 ⑤がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限り)※ ⑥根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ⑦再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ⑧根治切除不能な進行・再発の食道癌 ⑨治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌 ⑩PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 ⑪がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ⑫がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量(TMB-High)を有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限り)。※: 条件付き早期承認対象

〔効能関連注意〕 ①悪性黒色腫: 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、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(臨床成績①④参照) ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 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 ④本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与する。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(TPS)について、臨床成績の項の内容を熟知する。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いる。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、PMDAのウェブサイトから入手可能である(臨床成績②③④参照) ⑤臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、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(臨床成績②③④⑤参照) ⑥再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫: 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、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(臨床成績③参照) ⑦がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 ⑧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 ⑨臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、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(臨床成績③参照) ⑩本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない ⑪がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限り) ⑫十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与する。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるMSI検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、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、PMDAのウェブサイトから入手可能である ⑬結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、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。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する ⑭本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない ⑮臨床試験に組み入れられた患者の癌種等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行う(臨床成績②③④参照) ⑯根治切除不能又は転移性の腎細胞癌: 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 ⑰再発又は遠隔

転移を有する頭頸部癌 ⑱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 ⑲本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、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(臨床成績③参照) ⑳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(臨床成績③参照) ㉑根治切除不能な進行・再発の食道癌 ㉒がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、PD-L1発現率(CPS)について、臨床成績の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与する。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。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、PMDAのウェブサイトから入手可能である(臨床成績③参照) ㉓本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない ㉔治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌 ㉕十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与する。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。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、PMDAのウェブサイトから入手可能である ㉖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 ㉗PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 ㉘本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない ㉙PD-L1発現率(CPS)について、臨床成績の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与する。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。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、PMDAのウェブサイトから入手可能である(臨床成績③参照) ㉚がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ㉛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 ㉜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 ㉝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(臨床成績③参照) ㉞がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限り) ㉟十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、TMB-Highが確認された患者に投与する。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるTMB検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いる。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、PMDAのウェブサイトから入手可能である ㊱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。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する ㊲本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない ㊳臨床試験に組み入れられた患者の癌種等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行う(臨床成績③参照)

〔用法・用量〕 ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)として ①悪性黒色腫: 1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限り)、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限り): 1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注 ③根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注 ④根治切除不能な進行・再発の食道癌: フルオウラシル及びシスプラチンとの併用において、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平

2 ヘムフ

上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる ⑤がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌：レンパチニブメシル酸塩との併用において、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注

用法関連注意 ①切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は臨床成績の項の内容を熟知し選択する(臨床成績②③④参照) ②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌：用法及び用量は臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択する(臨床成績③参照) ③根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：併用する他の抗悪性腫瘍剤は臨床成績の項の内容を熟知し選択する(臨床成績③④参照) ④PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌：併用する他の抗悪性腫瘍剤は臨床成績の項の内容を熟知し選択する(臨床成績③参照) ⑤悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)：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 ⑥効能共通：本剤により副作用が発現した場合には、次表を参考に休薬又は中止する

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には中止
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	中止
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には中止
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	中止
肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には中止
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつペーシングから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	中止
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には中止
	Grade 3以上の場合	中止
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎・症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで休薬。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、中止を検討する
Infusion	Grade 2の場合	直ちに中止。1時間以内に

reaction	前記以外の副作用	回復する場合には、投与速度を50%減速して再開
		Grade 3以上の場合、又は再発性のGrade 2の場合 ・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合

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

警告 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与する。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 ②間質性肺疾患が現れ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う。また、異常が認められた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う(重要な基本的注意②、特定背景関連注意①②、重大な副作用③参照)

禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態が現れることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行う。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮する。また、終了後に重篤な副作用が現れることがあるので、終了後も観察を十分に行う ②間質性肺疾患が現れることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する(警告②、特定背景関連注意①②、重大な副作用③参照) ③甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害が現れることがあるので、内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を定期的に行う。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮する(重大な副作用③～④参照) ④劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎が現れることがあるので、肝機能検査を定期的(特にアキシチニブとの併用投与時は頻回)に行い、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用③参照) ⑤1型糖尿病が現れることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意する(重大な副作用③参照) ⑥腎障害が現れることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用③参照) ⑦筋炎、横紋筋融解症が現れることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行う(重大な副作用③参照) ⑧重症筋無力症が現れることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行う(重大な副作用③参照) ⑨心筋炎が現れることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行う(重大な副作用③参照) ⑩ぶどう膜炎(虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む)等の重篤な眼障害が現れることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認する。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(その他の副作用参照) **【特定背景関連注意】** ⑪合併症・既往歴等のある患者 ⑫自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者：免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある ⑬間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある(警告②、重要な基本的注意②、重大な副作用③参照) ⑭臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者：本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある ⑮結核の感染又は既往を有する患者：結核を発症するおそれがある(重大な副作用③参照) ⑯生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女

性には、本剤の投与中及び投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導する(特定背景関連注意^⑨参照) **③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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている(特定背景関連注意^⑨参照) **④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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている **⑤小児等**：小児等を対象とした臨床試験は実施していない **⑥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。一般に生理機能が低下している

【副作用】次の副作用が現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中止するなど、適切な処置を行う

①重大な副作用 **③間質性肺炎患(4.0%)**：(警告^②、重要な基本的注意^②、特定背景関連注意^{①⑤}参照) **⑤大腸炎(2.1%)**、**小腸炎(0.1%)**、**重度の下痢(2.4%)**：腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、中止等の適切な処置を行う **⑥中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**(0.1%未満)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(0.1%未満)、**多形紅斑(0.1%)** **⑦類天疱瘡(0.1%未満)**：水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談する **⑧神経障害**：末梢性ニューロパチー(2.3%)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満)等の神経障害が現れることがある **⑨劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**：劇症肝炎(頻度不明)、肝不全(0.1%)、AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(13.3%)、肝炎(1.1%)、硬化性胆管炎(0.1%未満)が現れることがある(重要な基本的注意^⑨参照) **⑩甲状腺機能障害**：甲状腺機能低下症(15.3%)、甲状腺機能亢進症(5.5%)、甲状腺炎(1.0%)等の甲状腺機能障害が現れることがある(重要な基本的注意^⑨参照) **⑪下垂体機能障害**：下垂体炎(0.4%)、下垂体機能低下症(0.2%)等の下垂体機能障害が現れることがある(重要な基本的注意^⑨参照) **⑫副腎機能障害**：副腎機能不全(0.9%)等の副腎機能障害が現れることがある(重要な基本的注意^⑨参照) **⑬1型糖尿病**：1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.3%)が現れ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行う(重要な基本的注意^⑨参照) **⑭腎障害**：腎不全(1.7%)、尿細管間質性腎炎(0.2%)、糸球体腎炎(0.1%未満)等の腎障害が現れることがある(重要な基本的注意^⑨参照) **⑮肺炎(0.4%)** **⑯筋炎(0.3%)**、**横紋筋融解症(頻度不明)**：(重要な基本的注意^⑨参照) **⑰重症筋無力症(0.1%)**：重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意する(重要な基本的注意^⑨参照) **⑱心筋炎(0.2%)**：(重要な基本的注意^⑨参照) **⑲脳炎(0.1%)**、**髄膜炎(0.1%)** **⑳重篤な血液障害**：免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明)、溶血性貧血(頻度不明)、赤芽球癆(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)等の重篤な血液障害が現れることがある **㉑血球貪食症候群(頻度不明)** **㉒結核(0.1%未満)**：(特定背景関連注意^{①⑤}参照) **㉓Infusion reaction(1.5%)**：アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する

②その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少	血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症
耳及び迷路障害	耳鳴		
内分泌障害	血中TSH増加	血中TSH減少	
眼障害	流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎 [*] 、虹彩毛様体炎 [*] 、虹彩炎 [*] 、フォークト・小柳・	

胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、口内炎、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良、上腹部痛	原田症候群 口腔内痛、胃炎、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、鼓腸、口腔内潰瘍形成
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、粘膜の炎症、発熱、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒、インフルエンザ様疾患	胸痛、浮腫、疼痛
感染症及び寄生虫症		肺炎	結膜炎、尿路感染、口腔カンジダ症、上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、脱水、高血糖、高トリグリセリド血症、低リノ酸血症	低カルシウム血症、高カリウム血症、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、高尿酸血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙攣	筋力低下、関節炎、筋骨格痛、骨痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		味覚異常、頭痛、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯覚、不眠症	嗜眠、感覚鈍麻
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		発声障害、呼吸困難、咳嗽、鼻出血、しゃっくり	口腔咽頭痛、鼻漏、肺炎栓症、胸水、労作性呼吸困難
皮膚及び皮下組織障害	痒疹症、発疹	脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、尋常性白斑、紅斑	湿疹、瘡癤様皮膚炎、皮膚炎、痒疹性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、皮膚病変、乾癬、斑状皮疹、寝汗、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色
血管障害		高血圧	低血圧、ほてり、潮紅
その他		体重減少	血中LDH増加、血中CK増加、体重増加、サルコイドーシス

※：(重要な基本的注意^⑨参照)

【適用上の注意】**①薬剤調製前の注意** **②凍結を避け**、バイアルを振とうしない **③バイアルを常温に戻し**、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用する(取扱上の注意参照) **④調製前に**、粒子状物質や変色の有無を目視により確認する。微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄する **⑤薬剤調製時の注意** **⑥必要量(4mL以内)をバイアルから抜き取り**、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和する。過度に振とうすると、半透明から白色の蛋白質性の粒子がみられることがある。不溶性異物が認められる場合は使用しない。バイアル中の残液は廃棄する **⑦希釈液は凍結させない** **⑧本剤は保存料を含まない**。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で96時間以内とする。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻す **⑨薬剤投与時の注意** **⑩投与にあたっては**、インラインフィルター(0.2～5 μ m)を使用する **⑪同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しない** 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 **①国内外の臨床試験において**、本剤に対する抗体の産生が報告されている **②臨床試験において**、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連併症が認められた 【**取扱い上の注意**】外箱開封後は遮光して保存する(適用上の注意^{①⑤}参照) 【**保存等**】2～8℃保存、凍結を避ける。有効期間：24ヵ月 【**承認条件**】**①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する** **②根治切除不能な悪**

4 ヘムフ

性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる ⑤がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る) ⑥がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供する ⑦MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】(※：承認用法・用量は、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注) ①血中濃度 ②単回投与：国内第Ⅰ相試験(KEYNOTE-011試験)で、日本人の進行性固形癌患者に2又は10mg/kgを単回持続静注時の血中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータの要約統計量を次表に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間(2及び10mg/kg)で概して同様

	2mg/kg(3例)	10mg/kg(7例)
C _{max} (μg/mL)	47.4(18.6)	250(23.2)
T _{max} ^{※1} (day)	0.223 (0.00208-0.233)	0.00903 (0.000694-0.232)
AUC _{0-28day} (μg・day/mL)	507(20.0)	2,219(32.4)
t _{1/2} (day)	18.4(56.1) ^{※2}	18.1(68.4) ^{※2}
CL(mL/day/kg)	2.46(44.7)	2.93(56.5)
V _Z (mL/kg)	65.3(21.3)	76.5(34.4)

幾何平均(幾何変動係数[%])。※1：中央値(範囲)。※2：T_{1/2}を超えるt_{1/2}を有する患者1例を平均値に含む

③反復投与 ④悪性黒色腫：国内第Ⅰ相試験(KEYNOTE-041試験)で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に2mg/kgを3週間間隔で反復持続静注時の初回(サイクル1)及び21週(サイクル8)の血中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータの要約統計量を次表に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及びAUC_{0-21day}の幾何平均は、それぞれ24.5μg/mL及び797μg・day/mL。本剤のトラフ濃度はサイクル8までにおおむね定常状態に到達

	C _{max} (μg/mL)	C _{trough} (μg/mL)	AUC _{0-21day} (μg・day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1 (42例)	40.9 (28.1)	11.3 ^{※1, ※2} (19.0)	393 ^{※1} (18.2)	該当なし
サイクル8 (28例)	61.8 (24.5)	24.5 ^{※3, ※4} (48.8)	797 ^{※3} (32.4)	2.51 ^{※3} (32.4)

幾何平均(幾何変動係数[%])。※1：41例。※2：サイクル2投与前の血中濃度。※3：25例。※4：サイクル9投与前の血中濃度

⑤切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-024試験)で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む)に、200mgを3週間間隔で反復持続静注時の、日本人及び外国人患者における血中トラフ濃度推移は添付文書参照。初回(サイクル1)のC_{max}の幾何平均(幾何変動係数)は67.5μg/mL(23%)で、投与後21週(サイクル8)のトラフ濃度(サイクル8投与前の血中濃度)の幾何平均(幾何変動係数)は30.6μg/mL(50%) ⑥母集団薬物動態解析：200mgを3週間間隔(Q3W)又は400mgを6週間間隔(Q6W)で投与時の母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータと海外第Ⅰ相試験(KEYNOTE-555試験)にて400mgをQ6Wで投与時の実測値に基づく薬物動態パラメータを比較した結果は、次表のとおり。母集団薬物動態解析には、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(KEYNOTE-010試験)、国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-024試験)、海外第Ⅰ相試験(KEYNOTE-001試験)、海外第Ⅱ相試験(KEYNOTE-002試験)及び海外第Ⅲ相試験(KEYNOTE-006試験)に組み入れられた患者2,993例のデータ(うち日本人は83例)を含む

	用法・用量	C _{max} (μg/mL)	C _{avg} (μg/mL)	C _{trough} (μg/mL)
サイク ル1	200mg Q3W ^{※1}	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 ^{※2} (17.8, 18.3)
	400mg Q6W ^{※1}	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 ^{※2} (10.4, 10.8)

	400mg Q6W (実測値)	136.0 ^{※3} (135.6, 136.4)	該当なし	14.9 ^{※4} (14.4, 15.4)
定常状 態	200mg Q3W ^{※1}	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
	400mg Q6W ^{※1}	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)

C_{avg}：平均血中濃度。※1：2,993例×100回のシミュレーションにより算出した幾何平均値の中央値(2.5%点, 97.5%点)。※2：サイクル2投与前の血中濃度。※3：56例の幾何平均値(95%信頼区間)。※4：41例の幾何平均値(95%信頼区間)

⑦その他：本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、200mgをQ3Wで投与時と400mgをQ6Wで投与時の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①悪性黒色腫 ②国内第Ⅰ相試験(KEYNOTE-041試験)：化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例(有効性解析対象37例)を対象に、本剤2mg/kg(3週間間隔投与^{※1})の有効性及び安全性を検討。なお、画像評価で疾患進行を認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ③主要評価項目である奏効率[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)]は、24%(95%信頼区間：12~41) ④安全性解析対象例42例中34例(81.0%)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、痒痒症6例(14.3%)、斑状丘疹状皮膚疹6例(14.3%)及び倦怠感5例(11.9%) ⑤海外第Ⅱ相試験(KEYNOTE-002試験)：イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2mg/kg(3週間間隔投与^{※1})及び10mg/kg(3週間間隔投与^{※1})の有効性及び安全性が、化学療法(タカボルジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル)を対照として検討。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた ⑥主要評価項目は全生存期間(OS)及び増悪無生存期間(PFS)とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長

		本剤2mg/kg Q3W(180例)	本剤10mg/kg Q3W(181例)	化学療法 (179例)
OS	中央値[月](95%信頼区間)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間), P値 ^{※3}	0.86 (0.67, 1.10) 0.1173	0.74 (0.57, 0.96) 0.0106	—
PFS ^{※1}	中央値[月](95%信頼区間)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間), P値 ^{※3}	0.57 (0.45, 0.73) <0.0001	0.50 (0.39, 0.64) <0.0001	—

※1：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価。※2：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較。※3：層別ログランク検定

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は次のとおり (1)OS別(本剤2mg/kg Q3W群、本剤10mg/kg Q3W群、化学療法群の順)：0ヵ月(180, 181, 179)、6ヵ月(131, 138, 115)、12ヵ月(95, 99, 80)、18ヵ月(70, 79, 60)、24ヵ月(61, 67, 48)、30ヵ月(11, 12, 9)、36ヵ月(0, 0, 0) (2)PFS別(本剤2mg/kg Q3W群、本剤10mg/kg Q3W群、化学療法群の順)：0ヵ月(180, 181, 179)、2ヵ月(153, 158, 128)、4ヵ月(74, 82, 43)、6ヵ月(53, 55, 22)、8ヵ月(26, 39, 15)、10ヵ月(9, 15, 4)、12ヵ月(4, 5, 2)、14ヵ月(2, 1, 1) ④本剤2mg/kg 3週間間隔投与^{※1}の安全性解析対象例178例中121例(68.0%)、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与^{※1}の安全性解析対象例179例中133例(74.3%)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与^{※1}で疲労40例(22.5%)、痒痒症37例(20.8%)及び発疹21例(11.8%)、本剤10mg/kgの3週間間隔投与^{※1}で疲労52例(29.1%)、痒痒症42例(23.5%)、下痢19例(10.6%)及び発疹18例(10.1%) ⑤海外第Ⅲ相試験(KEYNOTE-006試験)：イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10mg/kg(3週間間隔投与^{※1})及び10mg/kg(2週間間隔投与^{※1})の有効性及び安全性を、イピリムマブを対照として検討。なお、画像評価で疾患進行を認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続すること

が可能とされた ⑦主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤はイビリムマブと比較して、OS及びPFSを有意に延長

		本剤10mg/kg Q3W(277例)	本剤10mg/kg Q2W(279例)	イビリムマブ (278例)
OS ^{※1}	中央値[月](95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間), P値 ^{※3}	0.69 (0.52, 0.90) 0.00358	0.63 (0.47, 0.83) 0.00052	—
PFS ^{※4,5}	中央値[月](95%信頼区間)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間), P値 ^{※3}	0.58 (0.47, 0.72) <0.00001	0.58 (0.46, 0.72) <0.00001	—

NE: Not Estimated ^{※1}: 中間解析時データ; 2015年3月3日カットオフ。^{※2}: 層別Cox比例ハザードモデルによるイビリムマブとの比較。^{※3}: 層別ログランク検定。^{※4}: RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価。^{※5}: 中間解析時データ; 2014年9月3日カットオフ

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, at risk数は次のとおり (1)OS別(本剤10mg/kg Q2W群, 本剤10mg/kg Q3W群, イビリムマブ群の順): 0ヵ月(279, 277, 278), 2ヵ月(266, 266, 242), 4ヵ月(248, 251, 212), 6ヵ月(233, 238, 188), 8ヵ月(219, 215, 169), 10ヵ月(212, 202, 157), 12ヵ月(177, 158, 117), 14ヵ月(67, 71, 51), 16ヵ月(19, 18, 17), 18ヵ月(0, 0, 0) (2)PFS別(本剤10mg/kg Q2W群, 本剤10mg/kg Q3W群, イビリムマブ群の順): 0ヵ月(279, 277, 278), 2ヵ月(231, 235, 186), 4ヵ月(147, 133, 88), 6ヵ月(98, 95, 42), 8ヵ月(49, 53, 18), 10ヵ月(7, 7, 2), 12ヵ月(2, 1, 0), 14ヵ月(0, 1, 0) ④本剤10mg/kg 3週間隔投与^{※1}の安全性解析対象例277例中202例(72.9%), 及び本剤10mg/kg 2週間隔投与^{※1}の安全性解析対象例278例中221例(79.5%)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は, 本剤10mg/kg 3週間隔投与^{※1}で疲労53例(19.1%), 下痢40例(14.4%), 痒痒症39例(14.1%), 発疹37例(13.4%), 関節痛32例(11.6%), 悪心31例(11.2%), 無力症31例(11.2%)及び尋常性白斑31例(11.2%), 本剤10mg/kg 2週間隔投与^{※1}で疲労58例(20.9%), 下痢47例(16.9%), 発疹41例(14.7%), 痒痒症40例(14.4%), 無力症32例(11.5%)及び悪心28例(10.1%) ⑤国際共同第Ⅲ相試験(EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験): 完全切除後のステージⅢCⅢA期(リンパ節転移1mm超), ⅢB期及びⅢCⅢD期の悪性黒色腫患者(日本人15例を含む)を対象に, 術後補助療法として本剤200mg 3週間隔投与の有効性及び安全性を, プラセボを対照として検討 ⑦全患者集団で, 本剤はプラセボと比較して, 主要評価項目である無再発生存期間(RFS)を有意に延長

		本剤200mg Q3W (514例)	プラセボ (505例)
RFS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	20.4 (16.2, NE)
	ハザード比 ^{※2} (98%信頼区間)	0.57 (0.43, 0.74)	—
	P値 ^{※3}	<0.0001	

NE: Not Estimated ^{※1}: 中間解析時のデータ; 2017年10月2日カットオフ。^{※2}: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較。^{※3}: 層別ログランク検定

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, at risk数はRFS別(本剤200mg Q3W群, プラセボ群の順)に, 0ヵ月(514, 505), 3ヵ月(438, 415), 6ヵ月(313, 363), 9ヵ月(392, 323), 12ヵ月(313, 264), 15ヵ月(182, 157), 18ヵ月(73, 60), 21ヵ月(15, 15), 24ヵ月(0, 0) ④安全性解析対象例509例中396例(77.8%)(日本人9例中5例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は, 疲労143例(28.1%), 下痢94例(18.5%), 痒痒症85例(16.7%), 甲状腺機能低下症73例(14.3%), 悪心58例(11.4%)及び関節痛51例(10.0%)(効能関連注意[※]参照)。^{※1}: 悪性黒色腫の場合, 承認用法・用量は, 1回200mgを3週間隔又は1回400mgを6週間隔で30分間かけて点滴静注。ただし, 術後補助療法の場合は, 投与期間は12ヵ月間まで ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-189試験): 化学療法歴のない, EGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例(日本人10例を含む)を対象に, 本剤200mg, ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間隔投与の有効性及び安全性を, プラセボ, ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討。両群とも, プラチナ製剤(シ

スプラチン又はカルボプラチン)は担当医師が患者ごとに選択し, 投与は最大4コースまでとした。なお, 画像評価で疾患進行が認められた場合に, 疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では, 次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた ⑦主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ, 本剤, ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ, ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して, OS及びPFSを有意に延長

		本剤200mg Q3W, ペメトレキセドナ トリウム水和物及 びプラチナ製剤 ^{※2} (410例)	プラセボ, ペメ トレキセドナトリ ウム水和物及び プラチナ製剤 ^{※3} (206例)
OS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	11.3 (8.7, 15.1)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間) P値 ^{※3}	0.49 (0.38, 0.64) <0.00001	—
PFS ^{※1,3,4}	中央値[月] (95%信頼区間)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間) P値 ^{※3}	0.52 (0.43, 0.64) <0.00001	—

NE: Not Estimated ^{※1}: 中間解析時のデータ; 2017年11月8日カットオフ。^{※2}: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ, ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較。^{※3}: 層別ログランク検定。^{※4}: RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, at risk数は次のとおり (1)OS別(本剤200mg Q3W+ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤群, プラセボ+ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤群の順): 0ヵ月(410, 206), 3ヵ月(377, 183), 6ヵ月(347, 149), 9ヵ月(278, 104), 12ヵ月(163, 59), 15ヵ月(71, 25), 18ヵ月(18, 8), 21ヵ月(0, 0) (2)PFS別(本剤200mg Q3W+ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤群, プラセボ+ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤群の順): 0ヵ月(410, 206), 3ヵ月(322, 140), 6ヵ月(256, 80), 9ヵ月(148, 40), 12ヵ月(60, 16), 15ヵ月(17, 3), 18ヵ月(5, 1), 21ヵ月(0, 0) ④安全性解析対象例405例中372例(91.9%)(日本人4例中3例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は, 悪心187例(46.2%), 貧血154例(38.0%), 疲労134例(33.1%), 好中球減少症101例(24.9%)及び食欲減退84例(20.7%)(効能関連注意[※], 用法関連注意[※]参照)。^{※2}: 本剤200mg, ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m², シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W(各コースの1日目に投与)で4コース投与後, 本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与。^{※3}: プラセボ, ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m², シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W(各コースの1日目に投与)で4コース投与後, プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与 ⑤国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-407試験): 化学療法歴のない, 切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者559例(日本人50例を含む)を対象に, 本剤200mg, カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル(アルブミン懸濁型)(nab-パクリタキセル)の併用療法3週間隔投与の有効性及び安全性を, プラセボ, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討。両群とも, パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは, 担当医師が患者ごとに選択し, 投与は最大4コースまでとした。なお, 画像評価で疾患進行が認められた場合に, 疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では, 次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑦主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ, 本剤, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法と比較して, OS及びPFSを有意に延長

		本剤200mg Q3W, カルボプラチン及 びパクリタキセル 又はnab-パクリ タキセル ^{※4} (278例)	プラセボ, カル ボプラチン及び パクリタキセル 又はnab-パクリ タキセル ^{※5} (281例)
OS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	15.9 (13.2, NE)	11.3 (9.5, 14.8)

	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間) P値 ^{※3}	0.64 (0.49, 0.85) <0.0008	—
PFS ^{※1※4}	中央値[月] (95%信頼区間)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.3, 5.7)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間) P値 ^{※3}	0.56 (0.45, 0.70) <0.0001	—

NE: Not Estimated ^{※1}: 中間解析時のデータ: 2018年4月3日カットオフ。^{※2}: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法との比較。^{※3}: 層別ログランク検定。^{※4}: RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, at risk数は次のとおり (1)OS別(本剤200mg Q3W+カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル群, プラセボ+カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル群の順): 0ヵ月(278, 281), 3ヵ月(256, 246), 6ヵ月(188, 175), 9ヵ月(124, 93), 12ヵ月(62, 45), 15ヵ月(17, 16), 18ヵ月(2, 4), 21ヵ月(0, 0) (2)PFS別(本剤200mg Q3W+カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル群, プラセボ+カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル群の順): 0ヵ月(278, 281), 3ヵ月(223, 190), 6ヵ月(142, 90), 9ヵ月(57, 26), 12ヵ月(23, 12), 15ヵ月(5, 4), 18ヵ月(0, 0) ④安全性解析対象例278例中265例(95.3%)(日本人22例中22例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は, 脱毛症126例(45.3%), 貧血123例(44.2%), 好中球減少症97例(34.9%), 悪心85例(30.6%), 血小板減少症81例(29.1%)及び下痢61例(21.9%)(用法関連注意[※]参照)。^{※4}: 本剤200mg, パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m², カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W(本剤, カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与, nab-パクリタキセルは各コースの1, 8, 15日目に投与)で4コース投与後, 本剤200mgをQ3Wで投与。^{※5}: プラセボ, パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m², カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W(プラセボ, カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与, nab-パクリタキセルは各コースの1, 8, 15日目に投与)で4コース投与後, プラセボをQ3Wで投与 ⑤国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-042試験): 化学療法歴のない, EGFR遺伝子変異陰性, ALK融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性(TPS≥1%)の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌患者(日本人93例を含む)を対象に, 本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を, プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討。なお, 画像評価で疾患進行が認められた場合には, 疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では, 次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑥主要評価項目は全生存期間(OS)とされ, 本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して, OSを有意に延長

		本剤200mg Q3W (637例)	プラチナ製剤を含む化学療法(637例)
OS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間) P値 ^{※3}	0.81 (0.71, 0.93) <0.002	—

^{※1}: 中間解析時のデータ: 2018年2月26日カットオフ。^{※2}: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較。^{※3}: 層別ログランク検定

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, at risk数はOS別(本剤200mg Q3W群, プラチナ製剤を含む化学療法群の順)に, 0ヵ月(637, 637), 6ヵ月(463, 485), 12ヵ月(365, 316), 18ヵ月(214, 166), 24ヵ月(112, 88), 30ヵ月(35, 24), 36ヵ月(2, 1), 42ヵ月(0, 0) ④安全性解析対象例636例中399例(62.7%)(日本人47例中34例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は甲状腺機能低下症69例(10.8%)(効能関連注意[※]参照) ⑤国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-024試験): 化学療法歴のない, EGFR遺伝子変異陰性, ALK融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性(TPS≥50%)の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌患者(日本人40例を含む)を対象に, 本剤200mg(3週間間隔投与)の有効性及び安全性を, プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討。なお, 画像評価で疾患進行が認められた場合には, 疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では, 次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑥主要評価項目は無増悪生存期間(PFS), 副次評価項目は全生存期間(OS)とされ, 本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較

して, PFS及びOSを有意に延長

		本剤200mg Q3W (154例)	プラチナ製剤を含む化学療法(151例)
PFS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間) P値 ^{※3}	0.50 (0.37, 0.68) <0.001	—
OS ^{※4}	中央値[月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (9.4, NE)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間) P値 ^{※3}	0.60 (0.41, 0.89) 0.005	—

NE: Not Estimated ^{※1}: RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定。^{※2}: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較。^{※3}: 層別ログランク検定。^{※4}: 中間解析時データ; 2016年5月9日カットオフ

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, at risk数は次のとおり (1)PFS別(本剤200mg Q3W群, プラチナ製剤を含む化学療法群の順): 0ヵ月(154, 151), 3ヵ月(104, 99), 6ヵ月(89, 70), 9ヵ月(44, 18), 12ヵ月(22, 9), 15ヵ月(3, 1), 18ヵ月(1, 0) (2)OS別(本剤200mg Q3W群, プラチナ製剤を含む化学療法群の順): 0ヵ月(154, 151), 3ヵ月(136, 123), 6ヵ月(121, 106), 9ヵ月(82, 64), 12ヵ月(39, 34), 15ヵ月(11, 7), 18ヵ月(2, 1), 21ヵ月(0, 0) ④安全性解析対象例154例中113例(73.4%)(日本人21例中20例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は, 下痢22例(14.3%), 疲労16例(10.4%)及び発熱16例(10.4%)(効能関連注意[※]参照) ⑤国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(KEYNOTE-010試験): プラチナ製剤を含む化学療法歴[※]を有するPD-L1陽性(TPS≥1%)の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌患者(日本人91例を含む)を対象に, 本剤2mg/kg 3週間間隔投与^{※7}及び10mg/kg 3週間間隔投与^{※7}の有効性及び安全性を, ドセタキセルを対照として検討。なお, 画像評価で疾患進行が認められた場合には, 疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では, 次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑥主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ, 本剤はドセタキセルと比較して, OSを有意に延長

		本剤2mg/kg Q3W(344例)	本剤10mg/kg Q3W(346例)	ドセタキセル (343例)
OS	中央値[月](95%信頼区間)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
	ハザード比 ^{※1} (95%信頼区間), P値 ^{※2}	0.71 (0.58, 0.88) <0.001	0.61 (0.49, 0.75) <0.001	—

^{※1}: 層別Cox比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較。^{※2}: 層別ログランク検定

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, at risk数はOS別(本剤2mg/kg Q3W群, 本剤10mg/kg Q3W群, ドセタキセル群の順)に, 0ヵ月(344, 346, 343), 5ヵ月(259, 255, 212), 10ヵ月(115, 124, 79), 15ヵ月(49, 56, 33), 20ヵ月(12, 6, 1), 25ヵ月(0, 0, 0) ④本剤2mg/kg 3週間間隔投与^{※7}の安全性解析対象例339例中215例(63.4%)(日本人28例中22例を含む), 及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与^{※7}の安全性解析対象例343例中226例(65.9%)(日本人34例中30例)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は, 本剤2mg/kg 3週間間隔投与^{※7}で疲労46例(13.6%), 食欲減退46例(13.6%)及び悪心37例(10.9%), 本剤10mg/kg 3週間間隔投与^{※7}で疲労49例(14.3%)及び発疹44例(12.8%)(効能関連注意[※]参照)。^{※6}: EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では, プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え, それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。^{※7}: 切除不能進行・再発の非小細胞肺癌の場合, 承認用法・用量は, 1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注 ⑤再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 国際共同第Ⅱ相試験(KEYNOTE-087試験): 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者(210例, 日本人10例を含む)の次の3つのコホートを対象に, 本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を検討。(1)自家造血幹細胞移植施行後に, プレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者(コホート1) (2)自家造血幹細胞移植不適応であり, かつプレレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者(コホート2) (3)自家造血幹細胞移植施行後に, プレンツキシマブ ベドチンによる治療(一次治療又は救済化学療法の一環としてのプレレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない)を受けていない患者(コホート3)。なお, 画像評価で疾患進行が認められた場合には, 疾患進行を示す症状が認められな

い等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑤主要評価項目である奏効率[改訂IWG criteria (2007)に基づく中央判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)]は、次表のとおり。なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%

	コホート1 (69例)	コホート2 (81例)	コホート3 (60例)
完全奏効(CR)	15例(21.7%)	18例(22.2%)	13例(21.7%)
部分奏効(PR)	35例(50.7%)	35例(43.2%)	27例(45.0%)
安定(SD)	13例(18.8%)	9例(11.1%)	13例(21.7%)
進行(PD)	3例(4.3%)	17例(21.0%)	7例(11.7%)
評価不能	3例(4.3%)	2例(2.5%)	0
奏効率(CR+PR)(%) (95%信頼区間)	72.5 (60.4, 82.5)	65.4 (54.0, 75.7)	66.7 (53.3, 78.3)

⑥安全性解析対象例210例中144例(68.6%)(日本人10例中8例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、甲状腺機能低下症26例(12.4%)及び発熱22例(10.5%)(効能関連注意^⑧参照) ④がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮 国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-045試験)：プラチナ製剤を含む化学療法歴^⑨を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例(日本人52例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を、化学療法(パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine)^⑩を対照として検討。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑤主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長

		本剤200mg Q3W (270例)	化学療法 (272例)
OS ^⑪	中央値[月] (95%信頼区間)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
	ハザード比 ^⑫ (95%信頼区間)	0.73 (0.59, 0.91)	—
	P値 ^⑬	0.002	
PFS ^{⑭⑮⑯}	中央値[月] (95%信頼区間)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
	ハザード比 ^⑫ (95%信頼区間)	0.98 (0.81, 1.19)	—
	P値 ^⑬	0.416	

^⑪：中間解析時のデータ；2016年9月7日カットオフ。^⑫：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較。^⑬：層別ログランク検定。^⑭：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, at risk数はOS別(本剤200mg Q3W群、化学療法群の順)に、0ヵ月(270, 272)、2ヵ月(226, 232)、4ヵ月(194, 171)、6ヵ月(169, 138)、8ヵ月(147, 109)、10ヵ月(131, 89)、12ヵ月(87, 55)、14ヵ月(54, 27)、16ヵ月(27, 14)、18ヵ月(13, 3)、20ヵ月(4, 0)、22ヵ月(0, 0)、24ヵ月(0, 0) ⑥安全性解析対象例266例中162例(60.9%)(日本人30例中16例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、痒痒症52例(19.5%)、疲労37例(13.9%)及び悪心29例(10.9%)(効能関連注意^{⑧⑨}参照)。^⑩：(1)プラチナ製剤を含む化学療法(一次治療)後に疾患進行を認めた患者及び(2)プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。^⑪：本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択 ④がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る) ⑥国際共同第Ⅱ相試験(KEYNOTE-164試験 コホートA)：フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復(MMR)欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者61例(日本人7例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を検討。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑦主要評価項目である奏効率[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)]は次表のとおり

	61例
完全奏効(CR)	0例
部分奏効(PR)	17例(27.9%)
安定(SD)	14例(23.0%)
疾患進行(PD)	28例(45.9%)

評価不能(NE)	2例(3.3%)
奏効率(CR+PR)[95%信頼区間]	27.9%[17.1, 40.8]

④安全性解析対象例61例中35例(57.4%)(日本人7例中5例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、関節痛10例(16.4%)、悪心9例(14.8%)、下痢8例(13.1%)、無力症7例(11.5%)及び痒痒症7例(11.5%)(効能関連注意^{⑧⑨}参照) ⑥国際共同第Ⅱ相試験(KEYNOTE-158試験)：一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復(MMR)欠損又はMSI-Highを有する固形癌患者94例(日本人7例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を検討 ⑦MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例(グループK)における主要評価項目である奏効率[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)]は次表のとおり。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた

	グループK83例(日本人3例を含む)
完全奏効(CR)	4例(4.8%)
部分奏効(PR)	25例(30.1%)
安定(SD)	20例(24.1%)
疾患進行(PD)	24例(28.9%)
評価不能(NE)	10例(12.0%)
奏効率(CR+PR)[95%信頼区間]	34.9%[24.8, 46.2]

④安全性解析対象例94例中58例(61.7%)(日本人7例中5例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、疲労11例(11.7%)及び痒痒症11例(11.7%) ⑥本試験に登録された94例における癌種別の奏効率[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)]は次表のとおり(効能関連注意^{⑧⑨}参照)

癌種	例数(%)	奏効(CR+PR) [奏効率(%)]
子宮内膜癌	24(25.5)	13(54.2)
胃癌	13(13.8)	6(46.2)
小腸癌	13(13.8)	4(30.8)
肺癌	10(10.6)	1(10.0)
胆道癌	9(9.6)	2(22.2)
副腎皮質癌	3(3.2)	1(33.3)
中皮腫	3(3.2)	0
小細胞肺癌	3(3.2)	2(66.7)
子宮頸癌	2(2.1)	1(50.0)
神経内分泌腫瘍	2(2.1)	0
甲状腺癌	2(2.1)	0
尿路上皮癌	2(2.1)	1(50.0)
脳腫瘍	1(1.1)	0
卵巢癌	1(1.1)	0
前立腺癌	1(1.1)	0
後腹膜腫瘍	1(1.1)	1(100)
唾液腺癌	1(1.1)	1(100)
肉腫	1(1.1)	1(100)
精巣腫瘍	1(1.1)	0
扁桃癌	1(1.1)	1(100)

⑥根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ⑥国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-426試験)：化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者861例(日本人94例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg 1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性を、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた ⑦主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長

		本剤200mg Q3W アキシチニブ ^{⑪⑩} (432例)	スニチニブ ^{⑪⑪} (429例)
OS ^⑪	中央値[月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	ハザード比 ^⑫ (95%信頼区間)	0.53 (0.38, 0.74)	—
	P値 ^⑬	0.00005	

PFS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間)	0.69 (0.56, 0.84)	—
	P値 ^{※3}	0.00012	

※1：中間解析時のデータ；2018年8月24日カットオフ。※2：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較。※3：層別ログランク検定。※4：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照，at risk数は次のとおり (1)OS別(本剤200mg Q3W及びアキシチニブ群，スニチニブ群の順)：0ヵ月(432, 429)，4ヵ月(417, 401)，8ヵ月(378, 341)，12ヵ月(256, 211)，16ヵ月(136, 110)，20ヵ月(18, 20)，24ヵ月(0, 0) (2)PFS別(本剤200mg Q3W及びアキシチニブ群，スニチニブ群の順)：0ヵ月(432, 429)，4ヵ月(357, 302)，8ヵ月(251, 193)，12ヵ月(140, 89)，16ヵ月(42, 29)，20ヵ月(3, 1)，24ヵ月(0, 0) ④安全性解析対象例429例中413例(96.3%) (日本人44例中44例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は，下痢210例(49.0%)，高血圧179例(41.7%)，甲状腺機能低下症135例(31.5%)，疲労130例(30.3%)，手掌・足底発赤知覚不全症候群119例(27.7%)，ALT増加102例(23.8%)，発声障害98例(22.8%)，AST増加97例(22.6%)，食欲減退94例(21.9%)及び悪心91例(21.2%) (用法関連注意[※]参照)。^{※10}：本剤200mgをQ3W，アキシチニブ開始用量として5mg(経口)をbid(1日2回)で投与。^{※11}：スニチニブ50mgを4週間qd(1日1回)経口投与後2週間休薬 ⑤国際共同第Ⅲ相試験(E7080-307/KEYNOTE-581試験)：化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者^{※12} 712例(日本人73例を含む)を対象に，本剤200mg 3週間間隔投与とレンパチニブ20mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性を，スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討。なお，画像評価で疾患進行が認められた場合に，疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では，次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた ⑥主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)とされ，本剤とレンパチニブの併用療法は，スニチニブ単独投与と比較してPFSを有意に延長

		本剤200mg Q3W レンパチニブ ^{※13} (355例)	スニチニブ ^{※14} (357例)
PFS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間)	0.39 (0.32, 0.49)	—
	P値 ^{※3}	<0.0001	

※1：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定。※2：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較。※3：層別ログランク検定によるP値(両側)

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照，at risk数はPFS別(本剤200mg Q3W及びレンパチニブ群，スニチニブ群の順)に，0ヵ月(355, 357)，2ヵ月(321, 262)，4ヵ月(300, 218)，6ヵ月(276, 145)，8ヵ月(259, 124)，10ヵ月(235, 107)，12ヵ月(213, 85)，14ヵ月(186, 69)，16ヵ月(160, 62)，18ヵ月(136, 49)，20ヵ月(126, 42)，22ヵ月(106, 32)，24ヵ月(80, 25)，26ヵ月(56, 16)，28ヵ月(30, 9)，30ヵ月(14, 3)，32ヵ月(6, 2)，34ヵ月(3, 1)，36ヵ月(1, 0)，38ヵ月(1, -)，40ヵ月(0, -) ④安全性解析対象例352例中341例(96.9%) (日本人42例中42例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は，下痢192例(54.5%)，高血圧184例(52.3%)，甲状腺機能低下症150例(42.6%)，食欲減退123例(34.9%)，口内炎113例(32.1%)，疲労113例(32.1%)，手掌・足底発赤知覚不全症候群99例(28.1%)，蛋白尿97例(27.6%)，悪心94例(26.7%)，発声障害87例(24.7%)，発疹77例(21.9%)及び無力症71例(20.2%) (用法関連注意[※]参照)。^{※12}：腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。^{※13}：本剤200mgをQ3W，レンパチニブ20mg(経口)をqdで投与。^{※14}：スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬 ⑦再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-048試験)：化学療法歴のない，再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌^{※15}患者882例(日本人67例を含む)を対象に，本剤200mg 3週間間隔投与，プラチナ製剤及び5-FU併用療法，又は本剤200mg 3週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性を，セツキシマブ，プラチナ製剤及び5-FU併用療法を対照として検討。プラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)は担当医師が選択し，プラチナ製剤及び5-FUの投与は最大6コースまでとした。なお，画像評価で疾患進行が認められた場合に，疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では，次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とプラチナ製剤及び5-FUの併用投与

又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた ⑧主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ，本剤，プラチナ製剤及び5-FU併用療法はセツキシマブ，プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して，OSを有意に延長

		本剤200mg Q3W, プラチナ製剤及び 5-FU ^{※16} (281例)	セツキシマブ, プラチナ製剤及び 5-FU ^{※17} (278例)
OS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間)	0.77 (0.63, 0.93)	—
	P値 ^{※3}	0.00335	

※1：中間解析時のデータ；2018年6月13日カットオフ。※2：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ，プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較。※3：層別ログランク検定

本剤併用療法のKaplan-Meier曲線は添付文書参照，at risk数はOS別(本剤200mg Q3W+プラチナ製剤及び5-FU群，セツキシマブ+プラチナ製剤及び5-FU群の順)に，0ヵ月(281, 278)，5ヵ月(227, 227)，10ヵ月(169, 147)，15ヵ月(122, 100)，20ヵ月(75, 51)，25ヵ月(40, 20)，30ヵ月(10, 5)，35ヵ月(1, 1)，40ヵ月(0, 0) ⑨また，本剤の単独療法はセツキシマブ，プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して，OSは非劣性を示した

		本剤200mg Q3W (301例)	セツキシマブ, プラチナ製剤及び 5-FU ^{※17} (300例)
OS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	11.6 (10.5, 13.6)	10.7 (9.3, 11.7)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間)	0.85 (0.71, 1.03)	—
	P値 ^{※3}	0.00014	

※1：中間解析時のデータ；2018年6月13日カットオフ。※2：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ，プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較。※3：層別ログランク検定(非劣性P値)

本剤単独療法のKaplan-Meier曲線は添付文書参照，at risk数はOS別(本剤200mg Q3W群，セツキシマブ+プラチナ製剤及び5-FU群の順)に，0ヵ月(301, 300)，5ヵ月(225, 245)，10ヵ月(172, 158)，15ヵ月(125, 107)，20ヵ月(81, 57)，25ヵ月(37, 26)，30ヵ月(18, 10)，35ヵ月(2, 1)，40ヵ月(0, 0) ⑩CPS [PD-L1を発現した細胞数(腫瘍細胞，マクロファージ及びリンパ球)を総腫瘍細胞数で除し，100を乗じた値]に関する部分集団に基づき，CPS別に解析を実施。本剤単独療法のOS^{※1}の有効性成績は次のとおり

PD-L1発現	投与群 (例数)	中央値[月] (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区間)
CPS<1	本剤200mg Q3W (44例)	7.9 (4.7, 13.6)	1.37 (0.86, 2.20) ^{※2}
	セツキシマブ, プラチナ製剤及び 5-FU ^{※17} (45例)	11.3 (9.1, 15.9)	
1≤CPS<20	本剤200mg Q3W (124例)	10.8 (9.0, 12.6)	0.90 (0.68, 1.18) ^{※2}
	セツキシマブ, プラチナ製剤及び 5-FU ^{※17} (133例)	10.1 (8.7, 12.1)	
CPS≥20	本剤200mg Q3W (133例)	14.9 (11.6, 21.5)	0.61 (0.45, 0.83) ^{※3}
	セツキシマブ, プラチナ製剤及び 5-FU ^{※17} (122例)	10.7 (8.8, 12.8)	

※1：中間解析時のデータ；2018年6月13日カットオフ。※2：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ，プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較(探索的な解析)。※3：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ，プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較

⑪本剤，プラチナ製剤及び5-FU併用療法において，安全性解析対象例276例中263例(95.3%) (日本人25例中25例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は，貧血133例(48.2%)，悪心124例(44.9%)，好中球減少症91例(33.0%)，疲労84例(30.4%)，粘膜の炎症77例(27.9%)，血小板減少症75例(27.2%)，嘔吐75例(27.2%)，口内炎67例(24.3%)及び食欲減退62例(22.5%)。本剤単独療法において，安全性解析対象例300例中175例(58.3%) (日本人23例中17例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は，疲労43例(14.3%)及び甲状腺機能低下症39例(13.0%) (効能関連注意^{※⑩⑪}，用法関連注意[※]参照)。^{※15}：頭頸部癌の原発巣は口腔，咽喉頭，下咽頭及び喉頭。^{※16}：本剤200mg，シスプラチン100mg/m²又はカル

ポプラチンAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1,000mg/m²/day(4日間持続点滴投与)の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mgを3週間間隔で投与。^{※17}：セツキシマブ(初回400mg/m²、2回目以降250mg/m²)、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1,000mg/m²/day(4日間持続点滴投与)の順に3週間間隔(セツキシマブのみ1週間間隔)で6コース投与後、セツキシマブ250mg/m²を1週間間隔で投与 ⑨根治切除不能な進行・再発の食道癌 ⑩国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-590試験)：化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌並びに食道胃接合部(Siewert分類Type I)の腺癌患者749例(日本人141例を含む)を対象に、本剤200mg3週間間隔投与、5-FU及びシスプラチン併用療法の有効性及び安全性を、プラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法を対照として二重盲検試験で検討。シスプラチンの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤と5-FU及びシスプラチンの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた ⑦主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤、5-FU及びシスプラチン併用療法はプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長

		本剤200mg Q3W 5-FU及びシスプラチン ^{※18} (373例)	プラセボ、5-FU及びシスプラチン ^{※19} (376例)
OS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	12.4 (10.5, 14.0)	9.8 (8.8, 10.8)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間) P値 ^{※3}	0.73 (0.62, 0.86) <0.0001	—
PFS ^{※4}	中央値[月] (95%信頼区間)	6.3 (6.2, 6.9)	5.8 (5.0, 6.0)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間) P値 ^{※3}	0.65 (0.55, 0.76) <0.0001	—

※1：中間解析時のデータ；2020年7月2日カットオフ。 ※2：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法との比較。 ※3：層別ログランク検定。 ※4：治験担当医師による評価

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は次のとおり (1)OS別(本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン群、プラセボ、5-FU及びシスプラチン群の順)：0ヵ月(373, 376)、3ヵ月(348, 338)、6ヵ月(295, 274)、9ヵ月(235, 200)、12ヵ月(187, 147)、15ヵ月(151, 108)、18ヵ月(118, 82)、21ヵ月(68, 51)、24ヵ月(36, 28)、27ヵ月(17, 15)、30ヵ月(7, 4)、33ヵ月(2, 1)、36ヵ月(0, 0) (2)PFS別(本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン群、プラセボ、5-FU及びシスプラチン群の順)：0ヵ月(373, 376)、3ヵ月(289, 278)、6ヵ月(210, 172)、9ヵ月(96, 62)、12ヵ月(79, 36)、15ヵ月(55, 22)、18ヵ月(45, 14)、21ヵ月(25, 6)、24ヵ月(17, 2)、27ヵ月(4, 1)、30ヵ月(2, 0)、33ヵ月(0, 0) ④安全性解析対象例370例中364例(98.4%) (日本人74例中73例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は、悪心233例(63.0%)、食欲減退145例(39.2%)、貧血143例(38.6%)、疲労135例(36.5%)、好中球数減少135例(36.5%)、嘔吐110例(29.7%)、下痢97例(26.2%)、好中球減少症96例(25.9%)、口内炎96例(25.9%)及び白血球数減少89例(24.1%)。 ※18：本剤200mg、シスプラチン80mg/m²及び5-FU800mg/m²/day(5日間持続点滴投与)の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mg及び5-FU800mg/m²/day(5日間持続点滴投与)を3週間間隔で投与。 ※19：プラセボ、シスプラチン80mg/m²及び5-FU800mg/m²/day(5日間持続点滴投与)の順に3週間間隔で6コース投与後、プラセボ及び5-FU800mg/m²/day(5日間持続点滴投与)を3週間間隔で投与 ⑤国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-181試験)：一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者628例(日本人152例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を、化学療法(パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン)を対照として検討。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑦主要評価項目は全生存期間(OS)とされ、主解析対象として設定された(1)PD-L1陽性(CPS^{※20}≥10)集団、(2)扁平上皮癌集団及び(3)IT^{※21}集団におけるOSの結果は事前に規定された基準を満たさなかった。一方、事前規定された解析対象ではないものの、PD-L1陽性(CPS≥10)かつ扁平上皮癌の患者167例(日本人77例を含む)において次の有効性成績が得られた

		本剤200mg Q3W (85例)	化学療法 (82例)
OS	中央値[月] (95%信頼区間)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
	ハザード比 [※] (95%信頼区間)	0.64 (0.46, 0.90)	—

※：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数はOS別(本剤200mg Q3W群、化学療法群の順)に、0ヵ月(85, 82)、2ヵ月(79, 74)、4ヵ月(70, 54)、6ヵ月(56, 42)、8ヵ月(51, 34)、10ヵ月(43, 23)、12ヵ月(40, 18)、14ヵ月(30, 14)、16ヵ月(27, 10)、18ヵ月(21, 8)、20ヵ月(11, 4)、22ヵ月(7, 4)、24ヵ月(4, 3)、26ヵ月(3, 2)、28ヵ月(1, 2)、30ヵ月(0, 1) ④PD-L1陽性(CPS≥10)かつ扁平上皮癌の患者における安全性解析対象例85例中55例(64.7%) (日本人40例中26例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、疲労10例(11.8%)及び食欲減退10例(11.8%) (効能関連注意[※]参照)。 ※20：PD-L1を発現した細胞数(腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値 ⑤治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌 国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-177試験)：化学療法歴のない(術後補助療法を除く)治療切除不能な進行・再発のミスマッチ修復(MMR)欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者307例(日本人22例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を、担当医師の選択する化学療法[5-FU・ホリナート・オキサリプラチン療法(mFOLFOX6)、mFOLFOX6とペバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、5-FU・ホリナート・イリノテカン療法(FOLFIRI)、又はFOLFIRIとペバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法]を対照として検討。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑦主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)とされ、本剤は化学療法と比較してPFSを有意に延長

		本剤200mg Q3W (153例)	化学療法 ^{※1} (154例)
PFS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間) P値 ^{※3}	0.60 (0.45, 0.80) 0.0002	—

※1：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定。 ※2：Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較。 ※3：ログランク検定

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数はPFS別(本剤200mg Q3W群、化学療法群の順)に、0ヵ月(153, 154)、4ヵ月(96, 100)、8ヵ月(77, 68)、12ヵ月(72, 43)、16ヵ月(64, 33)、20ヵ月(60, 22)、24ヵ月(55, 18)、28ヵ月(37, 11)、32ヵ月(20, 4)、36ヵ月(7, 3)、40ヵ月(5, 0)、44ヵ月(0, 0)、48ヵ月(0, 0) ⑤安全性解析対象例153例中122例(79.7%) (日本人12例中10例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、下痢38例(24.8%)、疲労32例(20.9%)、痒疹症21例(13.7%)、悪心19例(12.4%)、AST増加17例(11.1%)、発疹17例(11.1%)、関節痛16例(10.5%)及び甲狀腺機能低下症16例(10.5%)。 ※1：化学療法の各レジメンは次のとおり投与。mFOLFOX6：オキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²、5-FU 400mg/m²(急速静注)、5-FU 2,400mg/m²(46～48時間持続静注)を2週間間隔で投与。FOLFIRI：イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²、5-FU 400mg/m²(急速静注)、5-FU 2,400mg/m²(46～48時間持続静注)を2週間間隔で投与。ペバシズマブ：5mg/kgを2週間間隔で投与。セツキシマブ：初回は400mg/m²、2回目以降は250mg/m²を1週間間隔で投与 ⑥PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-355試験)：転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例(日本人87例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与＋化学療法(ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル)の併用療法の有効性及び安全性を、プラセボ＋化学療法(ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル)の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討。両群とも、ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑦主要評価項目は無増悪生

存期間(PFS)及び全生存期間(OS)とされ、本剤+化学療法との併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性(CPS^{※2}≥10)の患者323例(日本人28例を含む)においてPFSを有意に延長

		本剤200mg Q3W+ 化学療法 ^{※23} (220例)	プラセボ+ 化学療法 ^{※24} (103例)
PFS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間)	0.65 (0.49, 0.86)	—
	P値 ^{※3}	0.0012	—

※1: RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定。※2: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較。※3: 層別ログランク検定

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, at risk数はPFS別(本剤200mg Q3W+化学療法群, プラセボ+化学療法群の順)に、0ヵ月(220, 103), 3ヵ月(173, 80), 6ヵ月(122, 41), 9ヵ月(96, 30), 12ヵ月(63, 18), 15ヵ月(52, 15), 18ヵ月(44, 12), 21ヵ月(37, 8), 24ヵ月(25, 8), 27ヵ月(12, 7), 30ヵ月(5, 3), 33ヵ月(0, 1), 36ヵ月(0, 0) ⑤PD-L1陽性(CPS≥10)の患者における安全性解析対象例219例中212例(96.8%)(日本人19例中19例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は、貧血107例(48.9%), 悪心90例(41.1%), 好中球減少症87例(39.7%), 脱毛症76例(34.7%), 疲労64例(29.2%), 好中球数減少52例(23.7%), 下痢48例(21.9%), ALT増加47例(21.5%)及び嘔吐44例(20.1%)(効能関連注意^{※6}, 用法関連注意[※]参照)。※2: PD-L1を発現した細胞数(腫瘍細胞, マクロファージ及びリンパ球)を総腫瘍細胞数で除し, 100を乗じた値。※3: 本剤200mg Q3W(各コースの1日目に投与)と次の化学療法(担当医師が患者ごとに選択)を併用〔ゲムシタビン1,000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量(1コース21日間, 各コースの1, 8日目に投与), パクリタキセル90mg/m²(1コース28日間, 各コースの1, 8, 15日目に投与)又はnab-パクリタキセル100mg/m²(1コース28日間, 各コースの1, 8, 15日目に投与)〕。※4: プラセボQ3W(各コースの1日目に投与)と次の化学療法(担当医師が患者ごとに選択)を併用〔ゲムシタビン1,000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量(1コース21日間, 各コースの1, 8日目に投与), パクリタキセル90mg/m²(1コース28日間, 各コースの1, 8, 15日目に投与)又はnab-パクリタキセル100mg/m²(1コース28日間, 各コースの1, 8, 15日目に投与)〕 ①がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 国際共同第三相試験(KEYNOTE-775/E7080-309試験): プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者827例(日本人104例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とレンパチニブ20mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性が、化学療法(ドキシソルビン又はパクリタキセル)を対照として検討された。化学療法は担当医師が患者ごとに選択。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合には、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで継続することが可能とされた ②主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤とレンパチニブの併用療法は、化学療法と比較してOS及びPFSを有意に延長。また、無作為化前に選択された化学療法群の薬剤〔(1)ドキシソルビン(605例)又は(2)パクリタキセル(222例)〕別の部分集団解析を事後的に実施した結果、化学療法群に対する本剤とレンパチニブの併用療法群のPFSのハザード比(95%信頼区間)は、それぞれ(1)0.47(0.39, 0.58)及び(2)0.85(0.61, 1.20)。また、OSのハザード比(95%信頼区間)は、それぞれ(1)0.49(0.39, 0.61)及び(2)1.40(0.93, 2.12)

		本剤200mg Q3W, レンパチニブ ^{※25} (411例)	化学療法 ^{※26} (416例)
OS ^{※1}	中央値[月] (95%信頼区間)	18.3 (15.2, 20.5)	11.4 (10.5, 12.9)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間)	0.62 (0.51, 0.75)	—
	P値 ^{※3}	<0.0001	—
PFS ^{※4}	中央値[月] (95%信頼区間)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
	ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間)	0.56 (0.47, 0.66)	—
	P値 ^{※3}	<0.0001	—

※1: 中間解析時のデータ; 2020年10月26日カットオフ。※2: 層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較。※3: 層別ログランク検定。※4: RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, at risk数は次のとおり ⑦OS別(本

剤200mg Q3W及びレンパチニブ群, 化学療法群の順): 0ヵ月(411, 416), 3ヵ月(383, 373), 6ヵ月(337, 300), 9ヵ月(282, 228), 12ヵ月(198, 138), 15ヵ月(136, 80), 18ヵ月(81, 40), 21ヵ月(40, 11), 24ヵ月(7, 3), 27ヵ月(0, 0) ⑧PFS別(本剤200mg Q3W及びレンパチニブ群, 化学療法群の順): 0ヵ月(411, 416), 3ヵ月(316, 214), 6ヵ月(202, 95), 9ヵ月(144, 42), 12ヵ月(86, 18), 15ヵ月(56, 10), 18ヵ月(43, 4), 21ヵ月(17, 1), 24ヵ月(6, 1), 27ヵ月(0, 0) ⑨安全性解析対象例406例中395例(97.3%)(日本人52例中51例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は、高血圧249例(61.3%), 甲状腺機能低下症222例(54.7%), 下痢171例(42.1%), 悪心158例(38.9%), 食欲減退151例(37.2%), 疲労113例(27.8%), 蛋白尿105例(25.9%), 嘔吐98例(24.1%), 体重減少91例(22.4%), 関節痛87例(21.4%)及び手・足底発赤知覚不全症候群84例(20.7%)(2021年2月8日データカットオフ)(効能関連注意^{※6}参照)。※25: 本剤200mgをQ3W, レンパチニブ20mg(経口)をqdで投与。※26: ドキシソルビン塩酸塩60mg/m²をQ3W, 又はパクリタキセル80mg/m²を各コース(1コース28日間)の1, 8, 15日目に投与 ⑩がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る) 国際共同第二相試験(KEYNOTE-158試験 グループA～J): 化学療法歴^{※27}のある進行・再発の固形癌患者^{※28}を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を検討。本剤の有効性は、TMBスコア^{※29}が10以上の場合をTMB-Highと事前に定義し、解析計画に従って、グループA～Jに登録された固形癌患者に対して解析を行った。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤を継続することが可能とされた ⑪TMB-Highを有する102例(日本人6例を含む)及びTMB-Highを有しない689例(日本人71例を含む)における、主要評価項目である奏効率〔RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)〕は次のとおり

	TMB-High(102例)	Non TMB-High(689例)
完全奏効(CR)	4例(3.9%)	11例(1.6%)
部分奏効(PR)	26例(25.5%)	32例(4.6%)
安定(SD)	14例(13.7%)	228例(33.1%)
Non-CR/Non-PD [※]	0例	3例(0.4%)
疾患進行(PD)	48例(47.1%)	349例(50.7%)
評価不能(NE)	10例(9.8%)	66例(9.6%)
奏効率(CR+PR)	29.4%[20.8, 39.3]	6.2%[4.6, 8.3]

[]: 95%信頼区間。*: 中央判定で登録時点では測定病変なしとされ、治験薬投与後にNon-CR/Non-PDと評価された患者

⑫TMB-Highを有する102例(日本人6例を含む)及びTMB-Highを有しない689例(日本人71例を含む)における、癌種別の奏効率〔RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)〕は次のとおり(2019年6月27日データカットオフ)(効能関連注意^{※6}参照)

	TMB-High(102例) 奏効(CR+PR)[奏効率]	Non TMB-High(689例) 奏効(CR+PR)[奏効率]
小細胞肺癌	10/34例[29.4%]	4/42例[9.5%]
子宮頸癌	5/16例[31.3%]	7/59例[11.9%]
子宮内膜癌	7/15例[46.7%]	4/67例[6.0%]
肛門癌	1/14例[7.1%]	8/75例[10.7%]
外陰癌	2/12例[16.7%]	2/60例[3.3%]
神経内分泌腫瘍	2/5例[40.0%]	1/82例[1.2%]
唾液腺癌	1/3例[33.3%]	3/79例[3.8%]
甲状腺癌	2/2例[100%]	3/78例[3.8%]
中皮腫	0/1例	9/84例[10.7%]
胆道癌	0例[推定不可]	2/63例[3.2%]

⑬グループA～Jに登録されTMB-Highを有すると判定された安全性解析対象例105例中67例(63.8%)(日本人6例中5例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、疲労17例(16.2%), 甲状腺機能低下症13例(12.4%), 無力症13例(12.4%), 食欲減退11例(10.5%)及び痒痒症11例(10.5%)。※27: 一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた。※28: 各グループにおいて、それぞれの患者が組み入れられた。(1)肛門癌(扁平上皮癌), (2)胆道癌(胆嚢及び胆管の腺癌, ただしファーター膨大部腫瘍を除く), (3)肺, 虫垂, 小腸, 結腸, 直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍(高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍), (4)子宮内膜癌(肉腫又は間葉系腫瘍を除く), (5)子宮頸癌(扁平上皮癌), (6)外陰癌(扁平上皮癌), (7)小細胞肺癌, (8)中皮腫, (9)甲状腺癌, (10)唾液腺癌(肉腫又は間葉系腫瘍を除く)。※29: 5%以上のアレレル頻度で検

出された同義変異及び非同義変異から、生殖細胞系列の変異及び既知又は機能的意義があると考えられる変異を除いた百万塩基あたりの変異の数 (mutations/megabase) 【薬効薬理】作用機序：本薬はヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド(PD-L1及びPD-L2)との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる

(性状) ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトPD-1抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖228番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖蛋白質である

(備考) 再審査期間中〔悪性黒色腫について2026年9月27日まで。PD-L1陽性の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌、切除不能進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌について2022年10月18日まで。がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)について2018年12月21日から4年。がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌について2021年12月24日から10年。がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)について2022年2月25日から4年〕。最適使用推進ガイドライン対象品目。(一部)条件付き早期承認品目

〈保険通知〉平成29年2月14日保医発0214第4号(令和3年12月24日保医発1224第9号により改正済) 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について キートルーダ点滴静注100mg (1)本製剤については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること (2)悪性黒色腫 本製剤を悪性黒色腫の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行なっていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること (3)切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行なっていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること 3)本剤を単独で投与する場合、PD-L1の発現を確認した検査の実施年月日及び検査結果(発現率) 4)本製剤を他の抗悪性腫

瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの(「併用投与ア」又は「併用投与イ」と記載) ア ペメトレキセド及びブラチニ製剤との併用投与 イ カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルとの併用投与 (4)再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 本製剤を再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること (5)がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 本製剤をがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2年以上は、尿路上皮癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること (6)がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る) 本製剤をがん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、対象となる癌種領域でのがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること 3)MSI-Highを確認した検査の実施年月日(7)再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 本製剤を再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を

行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行って

行っている施設 2)次に掲げる医師又は歯科医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」)若しくは「医師要件イ」又は「医師・歯科医師要件ウ」のうち該当するものを記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の耳鼻咽喉科領域の臨床研修を行っており、うち、2年以上は、がん薬物療法を含む頭頸部悪性腫瘍診療の臨床研修を行っていること ウ 医師免許又は歯科医師免許取得後の初期研修を修了した後に、5年以上の口腔外科の臨床研修を行っており、うち、2年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治療の臨床研修を行っていること。なお、本剤による治療においては副作用等の全身的管理を要するため、患者の治療に当たる歯科医師はアからウまでのいずれかに示す条件を満たす医師(頭頸部癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師)との緊密な連携のもとに診療すること 3)本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨(「併用投与ア」と記載) ア 5-FU及びブラチン製剤との併用投与 (8)根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 本製剤を根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2年以上は、腎細胞癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること (9)根治切除不能な進行・再発の食道癌 本製剤を根治切除不能な進行・再発の食道癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること ウ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること 3)本製剤を単独で投与する場合、PD-L1陽性を確認した検査の実施年月日及び検査結果(発現率) 4)本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨(「併用投与ア」と記載) ア 5-FU及びシスプラチンとの併用投与 (10)治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌 本製剤を治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設

基準に係る届出を行って

行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行って

行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること ウ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、対象となる癌種領域でのがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること 3)MSI-Highを確認した検査の実施年月日 (11)PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 本製剤をPD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上の乳癌のがん薬物療法を含む乳腺腫瘍学の臨床研修を行っていること 3)PD-L1陽性を確認した検査の実施年月日及び検査結果(発現率) 4)ホルモン受容体陰性、HER2陰性であることを確認した検査の実施年月日 5)本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの(「併用投与ア」から「併用投与ウ」までのうち該当するものを記載) ア ゲムシタビン及びカルボプラチンとの併用投与 イ パクリタキセルとの併用投与 ウ パクリタキセル(アルブミン懸濁型)との併用投与 (12)がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 本製剤をがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、婦人科腫瘍のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること

bendamustine hydrochloride (JAN)

ベンダムスチン塩酸塩

抗悪性腫瘍剤

421

基本添付文書 トレアキシ点滴静注用2021年11月改訂、点滴静注用2022年2月改訂

〔製品〕 規格等： 〔製法〕 〔処方〕 《トレアキシ点滴静注用100mg 2010.10.27承認》

トレアキシ *Treakisym* 点滴静注用25・100mg 点滴静注液 100mg/4mL (シンバイオ)

ベンダムスチン塩酸塩 点滴静注液25mg/1mL・100mg/4mL (東和薬品 Meiji Seika)

ベンダムスチン塩酸塩 点滴静注液 25mg/1mL・100mg/4mL・200mg/8mL (ファイザー)

〔組成〕〔注射用〕：1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩25mg, 100mg。pH：(25mg製剤1バイアルを注射用水10mL, 100mg製剤1バイアルを40mLに溶解時)2.5～3.5 浸透圧比：(100mg製剤1バイアルに注射用水40mLを加えて溶解後, 生理食塩液に添加希釈し, 250mLとした液(0.4mg/mL)) 約0.9

〔注射液〕：1バイアル(1mL, 4mL, 8mL), 1mL中ベンダムスチン塩酸塩水和物26.14mg。(トレアキシ) pH：(1バイアルを生理食塩液50mLで希釈時)3.0～3.6, (1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製時)3.4～4.0 浸透圧比：(1バイアルを生理食塩液50mLで希釈時)約2.7, (1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製時)約1.3

ベンダムスチン塩酸塩水和物104.6mgはベンダムスチン塩酸塩100mgに相当

〔効能・効果〕 ①低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 ②〔トレアキシ〕再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 ③〔トレアキシ〕慢性リンパ性白血病 ④腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

〔効能関連注意〕 ①未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〔トレアキシは次も含む〕並びに慢性リンパ性白血病：臨床成績の項の内容を熟知し, 本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で, 本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し, 適応患者の選択を行う(臨床成績②③④⑤⑥, 〔トレアキシ注射液〕臨床成績②③参照) ②〔トレアキシ〕再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫：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(臨床成績②③④, 〔トレアキシ注射液〕臨床成績②③参照)

〔用法・用量〕ベンダムスチン塩酸塩として ①低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 ②抗CD20抗体併用の場合：1日1回90mg/m²(体表面積)を(〔トレアキシ注射液は次も含む〕10分又は1時間かけて2日間連日点滴静注後, 26日間休薬。これを1サイクルとして, 投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量 ③単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)：1日1回120mg/m²(体表面積)を(〔トレアキシ注射液は次も含む〕10分又は1時間かけて2日間連日点滴静注後, 19日間休薬。これを1サイクルとして, 投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量 ④マントル細胞リンパ腫 ⑤未治療の場合：リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において, 1日1回90mg/m²(体表面積)を(〔トレアキシ注射液は次も含む〕10分又は1時間かけて2日間連日点滴静注後, 26日間休薬。これを1サイクルとして, 投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量 ⑥再発又は難治性の場合：1日1回120mg/m²(体表面積)を(〔トレアキシ注射液は次も含む〕10分又は1時間かけて2日間連日点滴静注後, 19日間休薬。これを1サイクルとして, 投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量 ⑦リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合：1日1回120mg/m²(体表面積)を(〔トレアキシ注射液は次も含む〕10分又は1時間かけて2日間連日点滴静注後, 19日間休薬。これを1サイクルとして, 最大6サイクル投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量 ⑧リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合：1日1回90mg/m²(体表面積)を(〔トレアキシ注射液は次も含む〕10分又は1時間かけて2日間連日点滴静注後, 19日間休薬。これを1サイクルとして, 最大6サイクル投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量 ④〔トレアキシ〕慢性リンパ性白血病：1日1回100mg/m²(体表面積)を(〔トレアキシ

注射液は次も含む〕10分又は1時間かけて2日間連日点滴静注後, 26日間休薬。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量 ⑤腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置：再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する

〔用法関連注意〕 ①効能共通 ③本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には, 次のような目安により, 適切に休薬, 減量又は中止を考慮する(重大な副作用⑥参照)

⑦休薬

投与間隔又は投与量の調節	指標
次サイクル投与開始にあたり, 好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬する	好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数75,000/mm ³ 以上

④減量又は中止：治療中に次の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には, ⑦休薬の指標に回復したことを確認の上, 次サイクルの投与を開始する。その場合, 次のとおり減量又は中止を考慮する。なお, 減量を行った場合には, 以降投与量を維持し, 増量しない

投与間隔又は投与量の調節	指標
〔低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合〕 (1)前サイクル投与量120mg/m ² ：90mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量90mg/m ² ：60mg/m ² に減量 (3)前サイクル投与量60mg/m ² ：中止	好中球数500/mm ³ 未満又は血小板数25,000/mm ³ 未満
〔〔トレアキシ〕慢性リンパ性白血病の場合〕 (1)前サイクル投与量100mg/m ² ：75mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量75mg/m ² ：50mg/m ² に減量 (3)前サイクル投与量50mg/m ² ：中止	
〔〔トレアキシ〕再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合〕・リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合 (1)前サイクル投与量120mg/m ² ：90mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量90mg/m ² ：60mg/m ² に減量 (3)前サイクル投与量60mg/m ² ：中止	好中球数500/mm ³ 未満, 好中球数1,000/mm ³ 未満が2週間以上持続する又は血小板数75,000/mm ³ 未満
〔〔トレアキシ〕再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合〕・リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボラズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合：次サイクル投与予定日の7日までに⑦休薬の指標に回復した場合は, 減量せずに投与し, 8日目以降に回復した場合は, 次のとおり減量又は中止する (1)前サイクル投与量90mg/m ² ：70mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量70mg/m ² ：50mg/m ² に減量 (3)前サイクル投与量50mg/m ² ：中止	好中球数1,000/mm ³ 未満又は血小板数50,000/mm ³ 未満

③本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には, 次のような目安により, 適切に休薬, 減量又は中止を考慮する

⑦休薬

投与間隔又は投与量の調節	指標
次サイクル投与開始にあたり, 臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬する	Grade 2*以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0mg/dL未満 血清クレアチニン：2.0mg/dL未満

④減量又は中止：治療中に次の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には, ⑦休薬の指標に回復したことを確認の上, 次サイクルの投与を開始する。その場合, 次のとおり減量又は中止を考慮する。なお, 減量を行った場合には, 以降投与量を維持し, 増量しない

投与間隔又は投与量の調節	指標
〔低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫, マントル細胞リンパ腫, 〔トレアキシは次も含む〕再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合〕 (1)前サイクル投与量120mg/m ² ：90mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量90mg/m ² ：60mg/m ² に減量 (3)前サイクル投与量60mg/m ² ：中止	Grade 3*以上の非血液毒性
〔〔トレアキシ〕慢性リンパ性白血病の場合〕 (1)前サイクル投与量100mg/m ² ：75mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量75mg/m ² ：50mg/m ² に減量 (3)前サイ	

2 ヘンタ

クル投与量50mg/m²：中止

※：NCI-CTCAE Version 4.0

②低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫：抗CD20抗体の投与に際しては、臨床成績の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行う(臨床成績②③④⑤、〔トレアキシ注射液〕臨床成績②③参照) ③再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〔トレアキシは次も含む〕及び慢性リンパ性白血病：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 ④〔東和薬品・ファイザー・Meiji Seika製販売品〕1日用量の調製方法：患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り、生理食塩液で希釈し、最終投与液を250mLに調製する

警告 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・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。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから開始する ②骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用が現れることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する(重要な基本的注意①、特定背景関連注意①②、重大な副作用②参照)

禁忌 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妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意②参照)

【重要な基本的注意】①骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又は現れることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する(警告②、特定背景関連注意①②、重大な副作用②参照) ②リンパ球減少が高頻度に現れ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行う。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意する。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがあるので、投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与前に適切な処置を行う(特定背景関連注意①②③、重大な副作用②③参照) ③本剤による治療、二次発癌が発生したとの報告があるので、投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ④骨髄抑制のある患者：骨髄抑制が増強されるおそれがある(警告②、重要な基本的注意①、重大な副作用②参照) ⑤感染症を合併している患者：骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある(重要な基本的注意②、重大な副作用②参照) ⑥心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者：心疾患を悪化させるおそれがある ⑦肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者：本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査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。本剤により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがある(重要な基本的注意②、重大な副作用②参照) ⑧腎機能障害患者：副作用が強く現れるおそれがある ⑨肝機能障害患者：副作用が強く現れるおそれがある ⑩生殖能を有する者 ⑪妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び終了後3ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導する(特定背景関連注意②参照) ⑫パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導する。また、終了後6ヵ月間は避妊することが望ましい(特定背景関連注意②、その他の注意参照) ⑬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(その他の注意参照) ⑭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。妊娠動物(マウス及びラット)において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある(禁忌②、特定背景関連注意②③④、その他の注意参照) ⑮授乳婦：授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳汁が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある(その他の注意参照) ⑯小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない ⑰高齢者：患者の状態を十分に観察しながら投与する。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い

【相互作用】併用注意

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	骨髄抑制等の副作用が増強することがある	骨髄抑制作用を増強する可能性がある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ③**骨髄抑制**：白血球減少〔(注射用) 68.9%、〔注射液〕69.8%〕、血小板減少〔(注射用) 37.4%、〔注射液〕38.3%〕、好中球減少〔(注射用) 34.1%、〔注射液〕37.2%〕、リンパ球減少〔(注射用) 30.6%、〔注射液〕34.2%〕、ヘモグロビン減少〔(注射用) 25.7%、〔注射液〕24.5%〕、顆粒球減少〔(注射用) 24.0%、〔注射液〕22.7%〕、CD4リンパ球減少〔(注射用) 23.7%、〔注射液〕26.3%〕、赤血球減少〔(注射用) 9.6%、〔注射液〕9.5%〕等の骨髄抑制が現れることがある(警告②、用法関連注意①②、重要な基本的注意①②、特定背景関連注意①②参照) ⑤**感染症**：肺炎〔(注射用) 2.0%、〔注射液〕1.9%〕、敗血症〔(注射用) 0.7%、〔注射液〕0.6%〕等の重度の感染症が現れることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがある(重要な基本的注意②、特定背景関連注意①②③参照) ⑥**間質性肺炎患**(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑦**腫瘍崩壊症候群**(0.8%)：急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察する ⑧**重篤な皮膚症状**(頻度不明)：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)が現れることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ⑨**ショック、アナフィラキシー**(頻度不明)

②その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加、〔注射液〕播種性血管内凝固	CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症、〔注射用〕播種性血管内凝固
心・血管障害	〔注射液〕静脈炎	不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、バジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少、〔注射用〕静脈炎	心肺不全、出血
眼		眼痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰

肝臓	〔注射液〕ALT上昇, AST上昇等の肝機能異常	胆汁うっ滞, 胆石症, 胆嚢ポリープ, 肝毒性, γ -GTP上昇, 血中ビリルビン低下, 高ビリルビン血症, 〔注射用〕ALT上昇, AST上昇等の肝機能異常	
代謝・栄養系	食欲不振, LDH上昇	高血糖, 低比重リポ蛋白増加, 脱水, 高アマラーゼ血症, 高カリウム血症, 高クロール血症, 高トリグリセリド血症, 高尿酸血症, AI-P上昇, 総蛋白低下, 低アルブミン血症, 低カリウム血症, 低カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 低マグネシウム血症, 低リン酸血症	AI-P低下, 高カルシウム血症
筋骨格系		関節痛, 筋骨格硬直, 筋肉痛, 頸部痛, 骨痛, 四肢痛, 側腹部痛, 背部痛	
精神神経系		回転性めまい, 体位性めまい, 浮動性めまい, 感覚障害, 感覚鈍麻, 錯感覚, 味覚異常, 知覚過敏, 嗅覚錯誤, 無感情, 認知症, 睡眠障害, 不眠症, 眠気, 末梢性ニューロパシー, ラクナ梗塞, 頭痛, 頭部不快感	抗コリン作動性症候群, 失声症, 運動失調, 脳炎, 気分変化
泌尿器		腎機能障害, 腎結石症, 腎不全, 血尿, 蛋白尿, 頻尿, 膀胱刺激症状, クレアチニン上昇, β 2ミクログロブリン増加, BUN上昇	BUN低下
呼吸器		肺塞栓症, 肺障害, 肺浸潤, 過敏性肺臓炎, 呼吸不全, 胸水, 上気道の炎症, 口腔咽頭痛, 口腔咽頭不快感, 湿性咳嗽, 咳嗽, アレルギー性鼻炎, 鼻出血, 鼻漏, しやっこり	原発性異型肺炎, 肺線維症, 肺機能異常
皮膚*	発疹(〔注射用〕22.8%, 〔注射液〕23.0%)	皮膚炎, 痒疹様皮膚炎, アレルギー性皮膚炎, 剥脱性皮膚炎, 皮膚びらん, 皮膚乳頭腫, 皮膚剥脱, 皮膚疼痛, 乾皮症, 乾癬, 多形紅斑, 紅斑, 蕁麻疹, 斑丘疹状皮疹, 湿疹, 痒痒症, 過敏性血管炎, 脱毛症, 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 色素沈着障害, 寝汗, 多汗症	痒痒性皮疹, 点状出血
注射部位		注射部位血管外漏出, 注射部位反応(発赤, 疼痛, 硬結等)	
その他	発熱, 疲労, 倦怠感, 〔注射用〕過敏症	C-反応性蛋白増加, 浮腫, 注入に伴う反応, 悪寒, 熱感, 低体温, 粘膜の炎症, 外耳の炎症,	不妊症, 尿中ウロビリリン陽性, 多臓器不全

		耳管閉塞, 耳鳴, 無力症, 不規則月経, 無月経, 体重減少, 体重増加, サルコイドーシス, 胸痛, 疼痛, 腫瘍疼痛, 節足動物刺傷アレルギー, 全身健康状態悪化, 〔注射液〕過敏症, 口喝, 胸部不快感	
--	--	---	--

※：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導する

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ②1日用量の調製方法 ⑦〔注射用〕100mg製剤の場合には1バイアルあたり40mL, 25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を250mLに調製する。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい ④〔注射液〕患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り、投与時間に応じて次のとおり希釈する。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい (1)〔トレアキシン注射液は次を含む〕10分かけて投与する場合は50mLの生理食塩液に加える (2)1時間かけて投与する場合は、生理食塩液で最終投与液を250mLに調製する ⑤注射部に付着した場合：直ちに石ケン及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄する ⑥薬剤投与時の注意 ③点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与する。血管外に漏れた場合は、速やかに中止し、適切な処置を行う ⑤〔注射用〕調製後は、3時間以内に投与を終了する ⑥〔注射液〕調製後は速やかに使用する。なお、保存する必要がある場合には、室温保存では6時間以内、2～8℃保存の場合は24時間以内に投与を終了する 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報：細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告された。また、動物(マウス及びラット)において受胎能の低下及び精巢毒性が報告された(特定背景関連注意⑨⑩⑪⑫参照) 【取扱い上の注意】包装開封後もバイアルを箱に入れて保存する 【保存等】〔注射用〕室温保存, 〔注射液〕遮光, 2～8℃保存。有効期間：〔注射用〕3年, 〔注射液〕30ヵ月 【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

【薬物動態】①血中濃度 ③単回投与(1時間投与)：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の日本人患者に90又は120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注時の薬物動態パラメータは次表のとおり

Dose(mg/m ²)	90(3例)	120(6例)
t _{1/2} (hr)	0.53±0.09	0.47±0.05
T _{max} (hr)	0.8±0.3	0.9±0.2
C _{max} (ng/mL)	7,250±3,303	8,616±4,488
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	8,327±3,626	10,212±5,759
Vz(mL)	15,075±4,491	17,532±10,578
CL(mL/hr)	20,246±8,185	25,963±15,531

④〔注射液〕単回投与(リツキシマブ併用時, 10分投与)：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者、並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の日本人患者に、リツキシマブ併用時に本剤90又は120mg/m²/日を10分かけて点滴静注時の薬物動態パラメータは次のとおり

Dose(mg/m ²)	90(6例)	120(6例)
t _{1/2} (hr)	0.43±0.11	0.50±0.07
T _{max} (hr)	0.18±0.03	0.18±0.06
C _{max} (ng/mL)	9,809±3,413	16,256±4,434
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	4,707±1,732	8,242±2,794
Vz(mL)	21,786±10,246	17,055±5,715
CL _{tot} (mL/hr)	24,530±11,729	24,273±9,509

⑤〔注射液〕10分投与と1時間投与の比較：外国人癌患者に、クロスオーバー法で本剤120mg/m²/日を10分かけて点滴静注時と、120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注時の薬物動態パラメータは次のとおり。本剤の1時間投与時に対する10分投与時のAUC_{0-t}及びAUC_{inf}は、事前に規定された同等性の判断基準(幾何平均値の比の90%信頼区間が0.80～1.25)の範囲内

投与時間	10分(38例)	1時間(38例)
------	----------	----------

$t_{1/2}$ (hr)	0.65±0.24	0.60±0.18
T_{max} (hr)	0.20±0.06	0.97±0.17
C_{max} (ng/mL)	19,158±6,414	8,868±4,202
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	10,339±5,096	10,515±5,873
Vz (mL/kg)	340.54±177.26	322.75±192.11
CL (mL/hr/kg)	382.97±209.67	406.88±304.25

②分布：ヒト血漿蛋白への結合率は $in vitro$ 試験で約94～96%、 α_1 酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80～92%)への結合率が高かった ③代謝 ④ヒト肝ミクロソームによる $in vitro$ 試験で、CYP1A2によりgamma-hydroxybendamustine[M3]及びN-des-methylbendamustine[M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることを確認 ⑤日本人患者に120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注時、平均AUCはM3で未変化体の6.3%、M4で1.2% ⑥主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定 ⑦排泄 ⑧日本人患者に120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注時、24時間尿中排泄率は、未変化体1.6%、M3 0.2%、M4 0.1% ⑨ラットに¹⁴C-ベンダムスチンを静注後168時間までの尿・糞中排泄率は尿中36.5%、糞中49.0%、イスでは尿中22.2%、糞中66.4% ⑩特定の背景を有する患者肝機能又は腎機能障害者における薬物動態：癌患者で、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が30～70%)又は腎機能障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min以下)がある場合を比較するために、120mg/m²/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者での薬物動態パラメータは次表のとおり(外国人データ)

	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-t} (hr·ng/mL)
肝・腎機能正常	29.6±7.2	10,780±7,024	28.2±15.9	11,654±10,590
肝機能障害 ^{※1}	29.6±4.0	9,893±3,335	26.9±7.6	8,868±4,260
腎機能障害 ^{※2}	31.3±10.0	9,749±2,542	26.4±6.4	8,013±3,404

各12例。^{※1}：総ビリルビン0.5～2.0mg/dLの患者。^{※2}：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンタル細胞リンパ腫：国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験) ②がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンタル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で投与(120mg/m²をDay1及びDay2に静注し、その後19日間休薬。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで投与)。なお、本剤は1時間かけて投与された。臨床成績は次表のとおり

疾患名	奏効率 ^{※1}	完全寛解率 ^{※2}	1年無増悪生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(58例)	89.7% (52/58)	65.5% (38/58)	70.4%
マンタル細胞リンパ腫(11例)	100% (11/11)	72.7% (8/11)	90.0%

^{※1}：完全寛解+部分寛解/例数。^{※2}：完全寛解/例数

③安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(98.6%)、白血球数減少(97.1%)、好中球数減少(89.9%)、悪心(84.1%)、CD4リンパ球減少(78.3%)、血小板数減少(75.4%)、赤血球数減少(68.1%)、ヘモグロビン減少(66.7%)、食欲減退(60.9%)、血中乳酸脱水素酵素増加(50.7%)、便秘(46.4%)、C-反応性蛋白増加(44.9%)、嘔吐(42.0%)、疲労(40.6%)、血中免疫グロブリンM減少(40.6%)、発疹(39.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(36.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(34.8%)、体重減少(34.8%)、発熱(31.9%)、静脈炎(30.4%)等 ④未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンタル細胞リンパ腫 ⑤国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)：未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマンタル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて(4週間を1サイクルとし、本剤90mg/m²をDay1及びDay2に、リツキシマブ375mg/m²を第1サイクルはDay0、第2サイクル以降はDay1に点滴静注後、少なくとも26日間休薬)、最大6サイクルまで投与。なお、本剤は1時間かけて投与された ⑥完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫67.8% (40/59例)及びマンタル細胞リンパ腫70.0% (7/10例) ⑦安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は白血球数減少(100%)、リンパ球数減少(97.1%)、好中球数減少(94.2%)、CD4リンパ球減少(92.8%)、悪心(66.7%)、便秘(62.3%)、血小板数減少(55.1%)、倦怠感(53.6%)、低γグロブリン血症(52.2%)、食欲不振(43.5%)、注入に伴う反応(40.6%)、発疹(39.1%)、貧血

(34.8%)、静脈炎(34.8%)、AST上昇(31.9%)、LDH増加(30.4%)等(効能関連注意^⑧、用法関連注意^⑨参照) ⑧海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)：未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンタル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は次表のとおり。本剤とリツキシマブの併用(4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m²をDay1及びDay2に静注、並びにリツキシマブ375mg/m²をDay1に静注。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay0に投与)とR-CHOP [3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド750mg/m²、ドキシソリン塩酸塩50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²(最大2mg)をDay1に静注、並びにプレドニゾン(国内未承認)100mgをDay1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay0に投与]を比較。なお、本剤は1時間かけて投与された ⑨主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3ヵ月(中央値)に対して、本剤群では61.4ヵ月(中央値)。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない

	本剤群	R-CHOP群	ハザード比[95%信頼区間]
PFS(医師判定) ^{※1}	274例 中央値(月) [95%信頼区間]	275例 31.3 [25.4-40.7]	0.607 [0.43-0.86] p<0.0001 ^{※2}
PFS(独立評価委員会判定) ^{※1}	182例 ^{※3} 中央値(月) [95%信頼区間]	171例 ^{※3} 23.3 [16.5-26.0]	0.735 [0.5-1.08] p=0.0420 ^{※2}
全生存期間	中央値(月) [95%信頼区間]	NA [NA-NA]	0.846 [0.61-1.17] p=0.3101 ^{※2}

NA：該当なし。^{※1}：PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。^{※2}：優越性検定でのP値。^{※3}：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報入手できなかった

⑩本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例(98.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少(81.6%)、顆粒球数減少(54.3%)、嘔吐(40.8%)、ヘモグロビン減少(36.0%)、血小板数減少(27.3%)、発疹(24.3%)、トランスアミナーゼ上昇(22.1%)、発熱(20.6%)等(効能関連注意^⑧、用法関連注意^⑨参照) ⑪未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GALLIUM試験)：未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例(日本人129例を含む)を対象とした非盲検無作為化比較試験^{※1}の成績概要は次のとおり。オビスツズマブ(遺伝子組換え)と化学療法^{※2}(CHOP^{※3}、CVP^{※4}又は本剤^{※5})との併用^{※6}(オビスツズマブ/化学療法群)とリツキシマブと化学療法との併用^{※7}(対照群)を比較。なお、本剤は1時間かけて投与された ⑫ろ胞性リンパ腫患者^{※8}(1,202例、日本人123例を含む)において、オビスツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ[ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.51～0.85]、[層別Log-rank検定：P=0.0012(有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ]、中央値[95%信頼区間]はオビスツズマブ/化学療法群では未達[推定不能]、対照群では未達[47.1ヵ月～推定不能]。また、本剤が併用されたろ胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビスツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.61[0.43～0.86]。^{※1}：導入療法期(最大8サイクル)と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期を設定。^{※2}：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。^{※3}：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²、ドキシソリン塩酸塩50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²(最大2mg)をDay1に静注、並びにプレドニゾン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾン80又は100mgをDay1～5に経口投与。^{※4}：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²(最大2mg)をDay1に静注、並びにプレドニゾン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾン80又は100mgをDay1～5に経口投与。^{※5}：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay1及びDay2に静注、並びに第1サイクルのDay1にプレドニゾン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾン80又は100mgを経口又は静注。^{※6}：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビスツズマブ1日1回1,000mgを第1サイクルはDay1、8及

びDay15, 第2サイクル以降はDay1に静注。維持療法期では、オビスツマブ1日1回1,000mgを2ヵ月間隔で最長2年間静注。^{※7}: CHOP, CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m²を各サイクルのDay1に静注。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m²を2ヵ月間隔で最長2年間静注。^{※8}: オビスツマブの承認効能・効果は、CD20陽性のろ溶性リンパ腫 ①本剤が投与されたろ溶性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例(日本人12例を含む)中578例(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(48.7%), 疲労(30.8%), 好中球減少症(26.6%), 注入に伴う反応(14.8%), 嘔吐(14.1%), 便秘(11.1%)等(効能関連注意^{※9}, 用法関連注意^{※10}) ②再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 海外第Ⅲ相臨床試験(GADOLIN試験): リツキシマブ治療抵抗性^{※11}のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験^{※12}の成績概要は次のとおり。本剤とオビスツマブとの併用^{※13}(本剤/オビスツマブ併用群)と本剤単独投与^{※14}(対照群)を比較^{※15}。なお、本剤は1時間かけて投与された ③低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビスツマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ「ハザード比[95%信頼区間]: 0.55[0.40~0.74], 「層別Log-rank検定: P=0.0001(有意水準両側0.015)], 2014年9月1日データカットオフ, 中央値[95%信頼区間]は本剤/オビスツマブ併用群では未達[22.5ヵ月~推定不能], 対照群では14.9ヵ月[12.8~16.6ヵ月]。また、ろ溶性リンパ腫患者^{※16}321例において、本剤/オビスツマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.48[0.34~0.68]。^{※17}: リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者「直近のリツキシマブ療法(単剤療法か化学療法との併用のいずれか)に対して不応, 又は治療終了後6ヵ月以内に病勢の進行が認められた患者」が対象とされた。^{※18}: 導入療法期(最大6サイクル)と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期を設定。^{※19}: 導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay1, 8及び15, 第2~6サイクルではDay1にオビスツマブ1回1,000mgを静注, 各サイクルのDay1及びDay2に本剤1回90mg/m²を静注し, 最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay1にプレドニゾン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾン80又は100mgを経口又は静注。維持療法期では、オビスツマブ1,000mgを2ヵ月間隔で最長2年間静注。^{※20}: 導入療法期では、28日間を1サイクルとし, 各サイクルのDay1及びDay2に本剤1回120mg/m²を静注し, 最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、21日間を1サイクルとし, 各サイクルのDay1及びDay2に本剤1回120mg/m²を静注である。^{※21}: オビスツマブの承認効能・効果は、CD20陽性のろ溶性リンパ腫 ①本剤が投与されたろ溶性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例(92.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応(55.5%), 悪心(52.4%), 疲労(31.8%), 好中球減少症(25.8%)等(用法関連注意^{※22}) ②再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 ③国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験): 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者^{※23}を対象に、本剤とリツキシマブを併用^{※24}投与。なお、本剤は1時間かけて投与された。^{※25}: ①(前)治療数が2, かつ救済化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された, ②(前)治療数が2, かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救済化学療法のみによる治療が実施された, 又は③(前)治療数が1, かつ加齢, 臓器機能低下等の理由により, 2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救済化学療法の実施が困難と判断された, のいずれかを満たす患者が対象とされた。^{※26}: 3週間を1サイクルとして, 本剤1回120mg/m²をDay2及びDay3, 及びリツキシマブ375mg/m²をDay1にそれぞれ静注。最大6サイクル投与 ⑦主要評価項目である奏効率は76.3%(29/38例, 95%信頼区間: 59.8~88.6%) ⑧安全性評価対象例38例中37例(97.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(89.5%), 好中球数減少(81.6%), 白血球数減少(81.6%), CD4リンパ球減少(65.8%), 血小板数減少(60.5%)等(効能関連注意^{※27}) ⑨海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(GO29365試験): GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は次のとおり。本剤, リツキシマブ及びボラズマブ ベドチンとの併用^{※28}(BR+Pola; 40例)と本剤とリツキシマブの併用^{※29}(BR; 40例)を比較。なお、本剤は1時間かけて投与された。^{※30}: 3週間を1サイクルとし, 各薬剤を最大6サイクル投与 (1)本剤(90mg/m²): 第1サイクルではDay2及びDay3, 第2~6サイクルではDay1及びDay2 (2)リツキシマブ(375mg/m²): 各サイクルDay1 (3)ボラズマブ ベドチン(1.8mg/kg): 第1サイクルDay2, 第2~6サイクルは各サイクルDay1 ⑦主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment(PRA, 本剤最終投与後6~8週)時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、

BR+Pola群では40.0%(16/40例, 95%信頼区間: 24.9~56.7%), BR群では17.5%(7/40例, 95%信頼区間: 7.3~32.8%)(2018年4月30日データカットオフ) ⑧安全性評価対象例(BR+Pola群)39例中36例(92.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%, 血小板減少症41.0%, 下痢及び貧血が各33.3%, 疲労及び悪心が各23.1%, 発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%(効能関連注意^{※31}) ⑨国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験): 自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola^{※32}を投与。なお、本剤は1時間かけて投与された。^{※33}: 3週間を1サイクルとし, 各薬剤を最大6サイクル投与 (1)本剤(90mg/m²): 第1サイクルではDay2及びDay3, 第2~6サイクルではDay1及びDay2 (2)リツキシマブ(375mg/m²): 各サイクルDay1 (3)ボラズマブ ベドチン(1.8mg/kg): 第1サイクルDay2, 第2~6サイクルは各サイクルDay1 ⑦主要評価項目である治療責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%(12/35例, 95%信頼区間: 19.1~52.2%)(2019年12月24日データカットオフ) ⑧安全性評価対象例35例中33例(94.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%, 悪心31.4%, 血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%, 便秘, 血小板減少及び好中球減少が各22.9%, 倦怠感及び食欲減退が各20.0%(効能関連注意^{※34}) ⑨慢性リンパ性白血病 ⑩海外第Ⅲ相臨床試験成績(02CCLL Ⅲ試験): 未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は次のとおり。本剤(100mg/m²を2日間投与し, 最大6サイクルまで繰り返す)とクロラムブシル(国内未承認)(0.8mg/kg, 1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す)を比較。なお、本剤は1時間かけて投与された ⑪最良総合効果の奏効率^{※35}はクロラムブシル群^{※36}の39.2%(49/125例)に対して、本剤群^{※37}では67.6%(94/139例)[オッズ比[95%信頼区間]: 0.3005[0.1799~0.5020], p<0.0001^{※38}]。PFS[中央値[95%信頼区間]ではクロラムブシル群^{※39}の9.3ヵ月[8.6~11.7]に対して、本剤群^{※40}では21.7ヵ月[18.7~25.9](p<0.0001^{※41})。^{※42}: NCI-WGの基準(CR+PR)。^{※43}: 4週間を1サイクルとし, クロラムブシル0.8mg/kgをDay1及びDay15に経口投与。^{※44}: 4週間を1サイクルとし, 本剤100mg/m²をDay1及びDay2に静注。^{※45}: 優越性検定でのP値。^{※46}: 層別因子により調整したLog-rank検定でのP値 ④本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例(85.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球数減少(27.3%), 血小板数減少(24.2%), 発熱(23.6%), 悪心(19.3%), 貧血(18.6%), 白血球数減少(17.4%), 嘔吐(14.9%)等(効能関連注意^{※47}) ⑤【注射液】国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(2018001試験) 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫, 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫: 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者(グループ1)並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者(グループ2)を対象に、本剤とリツキシマブを併用^{※48}投与。なお、本剤は、10分かけて投与された。^{※49}: 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者には、4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay1及びDay2に静注, リツキシマブ375mg/m²を第1サイクルではDay0(第2サイクル以降はDay1)に静注し, 最大6サイクルまで投与。^{※50}: 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者には、3週間を1サイクルとして、本剤120mg/m²をDay2及びDay3に静注, リツキシマブ375mg/m²をDay1に静注し, 最大6サイクルまで投与 ⑦有効性評価項目である奏効率は、グループ1及び2でそれぞれ93.1%(27/29例, 95%信頼区間: 77.2~99.2%)及び66.7%(4/6例, 95%信頼区間: 22.3~95.7%) ⑧グループ1の安全性評価対象例30例中30例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(86.7%), 好中球数減少(83.3%), 白血球数減少(83.3%), CD4リンパ球減少(73.3%), 悪心(73.3%), 血小板数減少(46.7%), 便秘(46.7%), 倦怠感(43.3%)等。また、グループ2の安全性評価対象例6例中6例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(100%), 白血球数減少(100%), 悪心(83.3%), 好中球数減少(83.3%), 血小板数減少(83.3%), 倦怠感(66.7%), 食欲減退(66.7%), 貧血(50.0%), CD4リンパ球減少(50.0%)等(効能関連注意^{※51}, 用法関連注意^{※52}) 【薬効薬理】 ①作用機序: アルキル化作用によりDNAを損傷し, p53依存性及び非依存性のアポトーシス誘導, 並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導といった複数の機序を介して, 殺細胞作用を示す ②抗腫瘍作用: *in vitro*試験でヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2), マントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138, REC-1), 慢性リンパ性白血病由来細胞株(HG-3), 前リンパ球性白血病由来細胞株(JVM-3)及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株(Toledo)に対して, 細胞増殖抑制作用を示した。また、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2, HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した

6 ヘンタ

性状 ベンダムスチン塩酸塩は白色～灰白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく，エタノール(99.5)にやや溶けやすく，2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく，アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない

ベンダムスチン塩酸塩水和物bendamustine hydrochloride hydrate (JAN)は白色の結晶性の粉末である。メタノール及びエタノールに溶けやすく，水及びアセトンに溶けにくい

備考 再審査期間中(慢性リンパ性白血病について2026年8月25日まで)



letozole (JAN)

レトロゾール

アロマトーゼ阻害剤

429,252

基本添付文書 フェマール錠2022年 2月改訂

〔製品〕 規制等：〔製〕〔処方〕 《フェマール錠2.5mg 2006.01.23承認》
フェマール Femara 錠2.5mg（ノバルティス）
レトロゾール 錠2.5mg（エルメッドー日医工 共和薬品 小林化
工 沢井 サンド 第一三共エスファーマー第一三共 ダイイト日本
ケミファ 武田テバファーマー武田薬品 東和薬品 日医工 ニ
プロ 日本化薬 日本ジェネリック ファイザー 富士化学―ヤ
クルト 富士製薬 Meiji Seika）
レトロゾール〔錠2.5mg（共創未来）

〔組成〕〔錠剤〕：1錠中2.5mg
〔効能・効果〕①閉経後乳癌 ②〔フェマール〕生殖補助医療における調節卵巣刺激
〔効能関連注意〕〔フェマール〕生殖補助医療における調節卵巣刺激：本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断する。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適当な場合には本剤を投与しない。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先する
〔用法・用量〕レトロゾールとして ①閉経後乳癌：1日1回2.5mg経口投与 ②〔フェマール〕生殖補助医療における調節卵巣刺激：1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる

〔禁忌〕①妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意⑤⑥参照） ②授乳婦（特定背景関連注意⑤参照） ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】①効能共通：疲労，めまい，まれに傾眠が起こることがあるので，投与中の患者には，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させる ②閉経後乳癌 ③本剤によって，骨粗鬆症，骨折が起こりやすくなるので，骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい ④本剤は内分泌療法剤であり，癌に対する薬物療法について十分な知識と経験を持つ医師のもとで，本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用する ⑤本剤はアロマトーゼを阻害することにより治療効果を発揮するものであり，活発な卵巣機能を有する閉経前乳癌の患者ではアロマトーゼを阻害する効果は不十分であると予想されること，並びに閉経前乳癌の患者では使用経験がないことを考慮して，閉経前乳癌の患者に対し使用しない ⑥生殖補助医療における調節卵巣刺激 ⑦本剤は，不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用使用する。投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について，あらかじめ患者に説明を行う ⑧本剤を含む生殖補助医療における調節卵巣刺激薬において卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性があることから，卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には，適切な処置を行う（その他の副作用参照） 【特定背景関連注意】①腎機能障害患者 重度の腎障害患者：重度の腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない ②肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者：重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない（薬物動態⑥参照） ③生殖能を有する者 生殖補助医療における調節卵巣刺激：妊娠初期の投与を避けるため，本剤投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認する（禁忌①，特定背景関連注意⑤参照） ④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。海外において，適応外として妊娠前及び妊娠中に本剤を投与された患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。動物実験（ラット）においては，胎児死亡及び催奇形性（ドーム状頭部及び椎体癒合）並びに分娩障害が観察されている。また，動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている（禁忌①，特定背景関連注意⑤参照） ⑤授乳婦：授乳中の女性へは投与しない。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせる。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。また，動物実験（ラット）で授乳期に本剤を母動物に投与した場合，雄の出生児の生殖能の低下が観察されている（禁忌⑥参照） ⑥高齢者：一般に高齢者では生理機能が低下しており，副作用が現れやすい
【相互作用】本剤は，肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2A6で代謝される

ので，本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与する。CYP3A4及びCYP2A6活性を阻害する薬剤，又はCYP3A4及びCYP2A6によって代謝される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可能性がある。また，CYP3A4を誘導する薬剤との併用により，本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。一方，本剤は，CYP2A6の阻害作用を有することから，本酵素で代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2A6を阻害する薬剤 ・メトキサレン等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある	メトキサレン等の薬剤はCYP2A6活性を阻害することにより，本剤の代謝を阻害する
CYP3A4を阻害する薬剤 ・アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール等）等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある	アゾール系抗真菌剤等の薬剤はCYP3A4活性を阻害することにより，本剤の代謝を阻害する
CYP3A4を誘導する薬剤 ・タモキシフェン ・リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。本剤とタモキシフェンの反復併用投与により，本剤のAUCが約40%低下したとの報告がある。ただし，相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない	これらの薬剤はCYP3A4を誘導することにより，本剤の代謝を促進する

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②血栓症，塞栓症（いずれも頻度不明）：肺塞栓症，脳梗塞，動脈血栓症，血栓性静脈炎，心筋梗塞が現れることがある ③心不全，狭心症（いずれも頻度不明） ④肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明）：AST，ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸が現れることがある ⑤中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），多形紅斑（いずれも頻度不明）

②その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液系障害		白血球数減少，リンパ球数減少，好塩基球数増加，単球数減少	血小板増加，白血球分画異常
代謝及び栄養障害	血中コレステロール増加	食欲不振，体重増加	高カルシウム血症，アルブミン・グロブリン比減少，血中コレステロール減少，血中カリウム減少，低蛋白血症，血中クロール増加，食欲亢進，体重減少
精神障害			易興奮性，うつ病，不安，不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい，味覚障害	注意力障害，傾眠，しびれ感，回転性めまい，記憶障害，異常感覚
眼障害			白内障，眼刺激，霧視
耳及び迷路障害		耳鳴	
心臓障害		動悸	頻脈
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧，潮紅
呼吸器系障害			喉頭痛，呼吸困難
胃腸障害		悪心，嘔吐，消化不良，歯痛，口内炎	上腹部痛，軟便，便秘，腹痛，腹部膨満，下痢
肝・胆道系障害	AST増加，ALT増加，Al-P増加	γ-GTP増加，LDH増加	血中ビリルビン増加
皮膚障害		癢痒症，発疹，多汗，湿疹，脱	冷汗，局所性表皮剥脱，皮膚乾

		毛症	燥，尋麻疹
筋骨格系障害	関節痛	筋骨，関節硬直， 背部痛，関節炎	骨痛，骨折，骨 粗鬆症
腎及び尿路障害		尿蛋白陽性	頻尿，尿路感染， BUN増加
生殖系及び乳房 障害		乳房痛，陰出血， 陰分泌物	陰乾燥，卵巢過 剰刺激症候群*
全身障害		疲労，倦怠感， 口渇，胸痛，上 肢浮腫，全身浮 腫	熱感，脱力，発 熱，粘膜乾燥， 腫瘍疼痛

*：(重要な基本的注意^⑩参照)

【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：閉経後健康女性(12例)に2.5mgを空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータは次のとおり。T_{max} 1.5±0.6時間，C_{max} 43.2±16.1ng/mL，AUC_{0-∞} 2,066±1,147ng・hr/mL，t_{1/2} 68.6±36.7時間 ③反復投与：閉経後健康女性(10例)に，2.5mgを1日1回，反復投与時の血漿中薬物濃度は，投与回数が増えるに従い徐々に上昇，投与4週間ではほぼ一定値に近づいた。初回投与に対する4週後投与のAUC₀₋₂₄比(累積係数)は7.2。また，閉経後乳癌女性患者(31例)に2.5mgを1日1回反復経口投与時の血漿中トラフ濃度は，投与4週目以降はほぼ一定値で推移し，定常状態であると考えられた ④吸収：閉経後健康女性(12例)に2.5mgを単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは約100%(外国人データ) ⑤分布：ヒトにおける血清蛋白結合率は約60%(*in vitro*)，主な結合蛋白はアルブミン ⑥代謝：本剤は薬理学的に不活性のカルピノール体に代謝後，グルクロン酸抱合体として主に腎臓から排泄。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で，薬物代謝酵素CYP3A4，CYP2A6によって代謝されることが示唆されている。また，各CYP分子種に対する本剤の阻害効果を検討した結果，CYP2A6及びCYP2C19に対するKi値はそれぞれ0.12及び8.5μmol/L ⑦排泄：閉経後健康女性(6例)に¹⁴C-標識体2.5mgを単回経口投与時，投与後336時間までに投与量の88.2%が尿中に，3.8%が糞中に排泄。また，尿中から回収されたもののうち，約6%が未変化体，約75%がカルピノール体のβ-0-グルクロン酸抱合体(外国人データ) ⑧特定の背景を有する患者 ⑨肝機能障害(外国人データ)：軽度及び中等度の肝機能障害者(閉経後女性(7例)，Child-Pugh分類でグレードA及びB)に2.5mgを単回経口投与時のAUCは，健康者(4例)と比較していずれも有意な増加はみられなかったが，重度の肝機能障害者[同(8例)グレードC]でのAUCは，健康者(8例)に比較して約2倍(特定背景関連注意^⑩参照) ⑩CYP2A6遺伝多型：閉経後乳癌患者に2.5mgを1日1回反復経口投与時，薬物代謝酵素CYP2A6の欠損あるいは活性低下を引き起こす遺伝子型(CYP2A6*4，CYP2A6*7，CYP2A6*9，CYP2A6*10)同士の組み合わせを有する群(SM群)，野生型遺伝子であるCYP2A6*1AあるいはCYP2A6*1Bを有する群(EM群)ともに，血漿中トラフ濃度は投与開始4～8週で定常状態に達したものの，平均血漿中トラフ濃度はEM群に比較してSM群で約2倍高かった 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験：閉経後乳癌 ①国内第Ⅱ相試験：抗エストロゲン剤による治療歴のある閉経後乳癌(進行・再発)患者31例を対象に，2.5mgを1日1回経口投与 ②「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定した結果，奏効率29.0%(9/31例)で，奏効例に24週間以上不変が継続した例を加えた割合は54.8%(17/31例)(2004年7月までの集計；投与期間の中央値：240日，最長：1,120日) ③副作用発現頻度は，67.7%(21/31例)。主な副作用は，ほてり25.8%(8/31例)，血中コレステロール増加22.6%(7/31例)，ALT増加16.1%(5/31例)，関節痛，頭痛，AST増加各12.9%(4/31例) ②国内後期第Ⅱ相試験(第2次治療)：抗エストロゲン剤に対して無効となった閉経後乳癌(進行・再発)患者57例を対象に，2.5mgを1日1回経口投与 ③「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定をした結果，奏効率は21.1%(12/57例)(2005年4月まで集計；観察期間の中央値：168日，最長：364日) ④副作用発現頻度は，57.9%(33/57例)。主な副作用は，ほてり15.8%(9/57例)，血中コレステロール増加10.5%(6/57例) ⑤海外第Ⅲ相試験(タモキシフェンとの比較試験；第1次治療)：閉経後の進行性乳癌患者907例を対象に，本剤群(1日1回2.5mg投与)又はタモキシフェン群(1日1回20mg投与)に無作為に割り付け，二重盲検期間比較試験を実施 ⑥主要評価項目である病状が悪化するまでの期間(Time to progression：TTP)の中央値は本剤群で9.4ヵ月，タモキシフェン群で6.0ヵ月。TTPのハザード比は0.72(95%信頼区間：0.62～0.83，p<0.0001)であり，本剤群はタモキシフェン群と比較して病状が悪化するリスクを約30%低下させた。副次的評価項目である奏効率は本剤群で32%(145/453例)，タモキシフェン群で21%(95/454例)。奏効率のオッズ比は，タモキシフェン群に対して1.78倍(95%信頼区間：1.32～2.40，p=0.0002)であり

本剤群が有意に優れていた。なお，第1次治療が適さなくなった時点でクロスオーバーを可とし6ヵ月ごとに生存率を検討したところ，24ヵ月までの生存率は本剤群はタモキシフェン群に比べ有意に高かった(p=0.0010～0.0246) ⑦本剤投与群の副作用発現頻度は，40.9%(186/455例)。主な副作用は，ほてり16.7%(76/455例)，嘔気6.6%(30/455例)，脱毛症5.5%(25/455例)，疲労2.6%(12/455例)，便秘2.4%(11/455例)，嘔吐2.2%(10/455例)，頭痛2.2%(10/455例)，多汗2.0%(9/455例) ⑧海外第Ⅲ相試験〔タモキシフェンとの比較試験；術後補助療法(初期治療)〕：ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌女性における術後補助療法の初期治療として，本剤群(1日1回2.5mg投与)又はタモキシフェン群(1日1回20mg投与)に無作為に割り付け，二重盲検期間比較試験を実施(観察期間の中央値；25.8ヵ月，最大値；77ヵ月)。主要評価項目である無病生存率(Disease Free Survival：DFS)に関して本剤群は4,003例中351例が再発したのに対し，タモキシフェン群では4,007例中428例が再発し，本剤群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に19%低下させ(ハザード比0.81，95%信頼区間：0.70～0.93，p=0.003)，5年時点でのDFSは本剤群で84.0%，タモキシフェン群で81.4%(絶対差2.6%)。また，乳癌の重要な予後因子である腋窩リンパ節転移陽性例で，本剤群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に29%低下させ(ハザード比0.71，95%信頼区間：0.59～0.85，p<0.001)，5年時点でのリンパ節転移陽性例のDFSは本剤群で77.9%，タモキシフェン群で71.4%(絶対差6.5%)。副次的評価項目である全生存率において両群間に統計学的有意差は認められなかったものの(ハザード比0.86，95%信頼区間：0.70～1.06，p=0.15)，遠隔転移発生のリスクを相対的に27%低下させた(ハザード比0.73，95%信頼区間：0.60～0.88，p=0.001) ⑨海外第Ⅲ相試験〔プラセボとの比較試験；術後補助療法(逐次治療)〕：乳房切除術後にタモキシフェンによる術後補助療法を受けた原発性乳癌患者5,170例を対象に，本剤群(1日1回2.5mg投与)又はプラセボ群に無作為に割り付け，二重盲検期間比較試験を実施(観察期間の中央値；30ヵ月，範囲：1.5～61.4ヵ月)。主要評価項目であるDFSに関して，本剤群は2,583例中92例が再発したのに対して，プラセボ群では2,587例中155例が再発し，本剤群はプラセボ群と比較して再発リスクを相対的に42%低下させ(ハザード比0.58，95%信頼区間：0.45～0.76，p<0.001)，4年時点でのDFSは本剤群で94.4%，プラセボ群で89.8%(絶対差4.6%)。副次的評価項目である全生存率については，本剤群は2,583例中51例が死亡したのに対し，プラセボ群では2,587例中62例が死亡し，両群間に統計学的有意差は認められず(ハザード比0.82，95%信頼区間：0.57～1.19，p=0.3)，4年時点で全生存率は本剤群で95.4%，プラセボ群で95.0%(絶対差0.4%)。しかしながら，腋窩リンパ節転移陽性例で本剤群はプラセボ群と比較して死亡のリスクを相対的に39%低下させた(ハザード比0.61，95%信頼区間：0.38～0.98，p=0.04)。更に，遠隔転移発生のリスクを相対的に40%低下させ(ハザード比0.60，95%信頼区間：0.43～0.84，p=0.002)，4年時点での無遠隔転移生存率は，本剤群で96.6%，プラセボ群で93.7%(絶対差2.9%) 【薬効薬理】①作用機序：本剤はアロマトラーゼの活性を競合的に阻害することにより，アンドロゲンからのエストロゲン生成を阻害し，乳癌の増殖を抑制。閉経前の女性では，エストロゲン生成阻害の結果，FSH(卵胞刺激ホルモン)分泌が誘導され，卵巣内においてアンドロゲンが蓄積。FSH及びアンドロゲンの作用により卵巣が刺激され卵胞発育を促進 ②アロマトラーゼ阻害作用 ③ヒト胎盤ミクロソーム画分から調製したアロマトラーゼの活性を，競合的に阻害(Ki値=2.1nmol/L)(*in vitro*)。また，幼若ラットにおけるアンドロステンジオン誘発の子宮肥大は，卵巣アロマトラーゼを介して産生されるエストロゲンに依存するが，本剤は0.3μg/kg/日以上用量でこの子宮肥大を抑制 ④閉経後進行・再発乳癌患者に1日1回2.5mgを反復投与時，アロマトラーゼ活性は定量下限値(99.1%)まで阻害された ⑤血漿中エストロゲン濃度抑制作用：閉経後進行・再発乳癌患者に1日1回2.5mgを連日経口投与で，血漿中エストロゲン濃度は投与前値(幾何平均3.55pg/mL)に対し，投与4週時点で定量下限値(1.21pg/mL)付近まで，血漿中エストロゲン濃度も投与前値(幾何平均13.16pg/mL)に対し，投与4週時点で定量下限値(9.90pg/mL)まで低下し，投与期間中いずれもその効果は持続 ⑥抗腫瘍効果：ラットのNMU(N-ニトロソ-N-メチルウレア)誘発乳腺腫瘍及びDMBA(7,12-ジメチルベンツアントラセン)誘発乳腺腫瘍に対し，本剤は0.01mg/kg/日以上での連続経口投与(1日2回，42日間)により，投与開始3週間後から，投与終了の2週間後まで，有意に腫瘍増殖を抑制。また，0.003mg/kg/日以上での経口投与で，新たな腫瘍形成を抑制(投与終了時) ⑦その他 ⑧ハムスター卵巣切片(*in vitro*)を用いた試験で，本剤はLH刺激によるエストロゲン産生を0.01μmol/L以上の濃度で抑制したが，プロゲステロン産生については顕著な作用を示さなかった。また，ラット副腎切片(*in vitro*)で，ACTH刺激によるアルドステロン及びコルチコステロン産生に対して顕著

な作用を示さなかった ⑩本剤1.0mg/kgの14日間経口投与により、成熟ラットの子宮重量は卵巣摘出ラットの水準まで減少。また、本剤は、ACTH刺激した雄性ラットの血漿コルチコステロン濃度及びアルドステロン濃度に対し影響を及ぼさなかった

(性状) レトロゾールは白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、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、水にほとんど溶けない

lenvatinib mesilate (JAN)

レンパチニブメシル酸塩

抗悪性腫瘍剤

429

基本添付文書 レンビマカプセル2022年2月改訂

製品 規制等: 製 処方 《レンビマカプセル4・10mg 2015.03.26承認》

レンビマ Lenvima カプセル4・10mg (エーザイーMSD)

〔組成〕〔カプセル〕: 1カプセル中レンパチニブとして4mg, 10mg
レンパチニブメシル酸塩4.90mgはレンパチニブ4mgに相当

〔効能・効果〕①根治切除不能な甲状腺癌 ②〔4mg〕切除不能な肝細胞癌 ③切除不能な胸腺癌 ④がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ⑤根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

〔効能関連注意〕①根治切除不能な甲状腺癌 ②放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺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 ③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、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(臨床成績①②③参照) ②切除不能な肝細胞癌 ③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 ④臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、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(臨床成績④参照) ③切除不能な胸腺癌 ④本剤の術前補助療法としての有効性及び安全性は確立していない ⑤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(臨床成績⑤参照) ④がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ⑤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 ⑥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 ⑦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(臨床成績⑦参照) ⑤根治切除不能又は転移性の腎細胞癌: 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

〔用法・用量〕レンパチニブとして ①〔4・10mg〕⑦根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌: 1日1回24mgを経口投与。患者の状態により適宜減量 ④がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌: ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mgを経口投与。患者の状態により適宜減量 ②〔4mg〕切除不能な肝細胞癌: 体重にあわせて体重60kg以上の場合は12mg、体重60kg未満の場合は8mgを1日1回、経口投与。患者の状態により適宜減量

〔用法関連注意〕①根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌 ②本剤と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 ③副作用が現れた場合は、症状、重症度等に応じて次の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止する。減量して投与を継続する場合には、1日1回20mg, 14mg, 10mg, 8mg又は4mgに減量する

《減量、休薬及び中止基準》

副作用	程度*	処置
高血圧 (重要な基本的注意④⑤, 特定背景関連注意⑥, 重大な副作用⑦参照)	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤を再開する場合、1段階減量する
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤を中止する
前記以外の副作用	忍容性がないGrade 2又はGrade 3の副作用が発現した場合	投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬(悪心・嘔吐・下痢)に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬)。再開する場合、1段階減量する

Grade 4の副作用が発現した場合(生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする)	本剤を中止する
---	---------

*: GradeはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0に準じる

②切除不能な肝細胞癌 ③本剤と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 ⑤臨床試験において、中等度(Child-Pughスコア7~8)の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は1日1回8mgであることが確認されている(特定背景関連注意②③参照) ⑥副作用が現れた場合は、症状、重症度等に応じて次の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止する

開始用量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
12mg 1日1回	8mg 1日1回	4mg 1日1回	4mg 隔日
8mg 1日1回	4mg 1日1回	4mg 隔日	投与中止

《減量、休薬及び中止基準》

副作用	程度*	処置
高血圧 (重要な基本的注意④⑤, 特定背景関連注意⑥, 重大な副作用⑦参照)	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤を再開する場合、1段階減量する
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤を中止する
血液毒性及び蛋白尿 (重要な基本的注意④⑤⑥, 重大な副作用⑦⑧参照)	Grade 3の副作用が発現した場合(臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)	投与開始前の状態又はGrade 2以下に回復するまで休薬。再開する場合、初回の副作用発現時は減量せず、2回目以降の副作用発現時は1段階減量する
	Grade 4の副作用が発現した場合	投与開始前の状態又はGrade 2以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量する
	前記以外の副作用	忍容性がないGrade 2の副作用が発現した場合
Grade 3の副作用が発現した場合(臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)	Grade 3の副作用が発現した場合(臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)	投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬(悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下)に対しては休薬又は減量の前適切な処置を行い、コントロールできない場合に休薬又は減量)。再開する場合、1段階減量する
	Grade 4の副作用が発現した場合(生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする)	本剤を中止する

*: GradeはCTCAE version 4.0に準じる

④がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌: 副作用が現れた場合は、症状、重症度等に応じて次の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止する。減量して継続する場合には、1日1回14mg, 10mg, 8mg又は4mgに減量する

《減量、休薬及び中止基準》

副作用	程度*	処置
高血圧 (重要な基本的注意④⑤, 特定背景関連注意⑥)	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤を再開する場合、1段階減量する

前記以外の副作用	期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休業し、降圧剤による治療を行う。本剤を再開する場合、1段階減量する
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤を中止する
	忍容性がないGrade 2又はGrade 3の副作用が発現した場合	投与開始前の状態又は忍容性のあるGrade 2以下に回復するまで休業(悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下)に対しては休業又は減量の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休業又は減量。再開する場合、1段階減量する
	Grade 4の副作用が発現した場合(生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする)	本剤を中止する

※：GradeはCTCAE version 4.0に準じる

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。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する

(禁忌) ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意^⑩参照)

【重要な基本的注意】①効能共通 ③血圧の上昇が認められることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行う(用法関連注意^{①②③④⑤}、特定背景関連注意^⑩、重大な副作用^⑨参照) ④蛋白尿が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察する(用法関連注意^{②④}、重大な副作用^⑨参照) ⑤骨髄抑制が現れることがあるので、定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する(用法関連注意^{②④}、重大な副作用^⑨参照) ⑥肝障害が現れることがあるので、投与期間中は定期的に肝機能検査、血中アンモニア値の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用^⑨参照) ⑦心機能不全が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に心エコー、十二誘導心電図検査等の心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用^⑨参照) ⑧創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤を中断する。外科的処置後の再開は、患者の状態に応じて判断する(特定背景関連注意^{⑩⑪}、重大な副作用^⑨参照) ⑨疲労、無力症、めまい、筋痙攣等が現れることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明する ⑩定期的に血清カルシウム濃度を測定する(重大な副作用^⑨参照) ⑪甲状腺機能低下が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用^⑨参照) ⑫根治切除不能な甲状腺癌：投与前には頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤を十分確認するとともに、投与期間中は患者の状態の観察や瘻孔形成の有無の確認を十分にを行う(特定背景関連注意^{⑩⑪}、重大な副作用^⑨参照) 【特定背景関連注意】⑬合併症・既往歴等のある患者 ⑭高血圧症の患者：高血圧が悪化するおそれがある(用法関連注意^{①②③④⑤}、重要な基本的注意^⑩、重大な副作用^⑨参照) ⑮脳転移のある患者：転移部位からの出血が現れるおそれがある(重大な副作用^⑨参照) ⑯血栓塞栓症又はその既往歴のある患者：血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある(重大な副作用^{⑨⑩}参照) ⑰外科的処置後、創傷が治癒していない患者：創傷治癒遅延が現れることがある(重要な基本的注意^⑩、重大な副作用^⑨参照) ⑱頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者：腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血が現れることがある。なお、甲状腺未分化癌患者では、頸動脈・静脈への腫瘍浸潤例が多いので、特に注意する(重要な基本的注意^⑩、重大な副作用^⑨参照) ⑲肺転移を有する患者：気胸が発現するおそれがある(重大な副作用^⑨参照) ⑳肝機能障害患者 ㉑重度の肝機能障害のある患者：減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する。本剤の血中

濃度が上昇するとの報告がある。なお、重度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する臨床試験は実施していない(薬物動態^{⑭⑮}参照) ㉒中等度の肝機能障害のある肝細胞癌患者：減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する。なお、中等度(Child-Pughスコア9)の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する臨床試験は実施していない(用法関連注意^{⑩⑪}参照) ㉓生殖能を有する者：妊娠可能な女性に対しては、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(特定背景関連注意^⑩、その他の注意^⑩参照) ㉔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。外国臨床試験において、本剤の投与終了後に妊娠が判明し、自然流産となったことが報告されている。ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が報告されている。なお、ラットでは臨床曝露量以下で認められた(禁忌^②、特定背景関連注意^⑩参照) ㉕授乳婦：授乳しないことが望ましい。ラットにおいて乳汁中へ移行することが報告されている ㉖小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯の異形成及び骨の短小など成長を阻害する影響が認められ、成熟ラットに比較し、致死量での死亡がより早期にみられた(その他の注意^⑩参照) ㉗高齢者：患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が現れやすい

【相互作用】本剤はP-糖蛋白(P-gp)及びCYP3Aの基質となる(薬物動態^⑭参照) 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp阻害剤 ・ケトコナゾール ・イトラコナゾール ・リファンピシン ・アミオダロン ・クラリスロマイシン ・シクロスポリン ・キニジン ・ペラパミル等 (薬物動態 ^{⑭⑮} 参照)	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある	これらの薬剤が消化管のP-gp活性を阻害することによる
CYP3A/P-gp誘導剤 ・リファンピシン ・フェニトイン ・カルバマゼピン ・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)含有食品等 (薬物動態 ^{⑭⑮} 参照)	本剤の血中濃度が低下する可能性がある	これらの薬剤がCYP3A及びP-gp等を誘導することによる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ③**高血圧**：高血圧(56.8%)、高血圧クリーゼ(0.2%)等が現れることがある。必要に応じて降圧剤の投与を行うなど適切な処置を行う。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧が現れた場合には、減量、休業又は中止する。また、高血圧クリーゼが現れた場合には中止し、適切な処置を行う(用法関連注意^{①②③④⑤}、重要な基本的注意^⑩、特定背景関連注意^{⑩⑪}参照) ⑤**出血**(14.9%)：鼻出血、血尿、消化管出血、咯血、脳出血、肺出血、腫瘍出血等の出血が現れることがある。また、甲状腺癌患者において、腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血が現れることがある。頸動脈露出部位や皮膚瘻形成部位より大量出血した例が認められており、気管瘻や食道瘻を形成している場合には、咯血や吐血のおそれがある。重篤な出血が現れた場合には、中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意^⑩、特定背景関連注意^{⑩⑪}参照) ⑥**動脈血栓塞栓症**(1.8%)：心筋梗塞、脳血管発作、脾臓梗塞等の動脈血栓塞栓症が現れることがある(特定背景関連注意^{⑩⑪}参照) ⑦**静脈血栓塞栓症**(2.4%)：肺塞栓症、深部静脈血栓症、門脈血栓症、網膜静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症が現れることがある(特定背景関連注意^{⑩⑪}参照) ⑧**肝障害**：AST、ALT等の上昇を伴う肝障害(20.1%)、アルブミン低下(3.8%)、肝性脳症(1.1%)、肝不全(0.4%)等が現れることがある(重要な基本的注意^{⑩⑪}参照) ⑨**急性胆嚢炎**(0.6%)：無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎が現れることがあり、胆嚢穿孔に至った例も報告されている ㉑**腎障害**：蛋白尿(29.7%)、腎機能障害(1.8%)、腎不全(0.7%)、ネフローゼ症候群(0.2%)等が現れることがある(用法関連注意^{⑩⑪}、重要な基本的注意^{⑩⑪}参照) ⑲**消化管穿孔、瘻孔形成、気**

胸：腸管穿孔(0.4%)、気胸(0.2%)、痔瘻(0.1%)、腸膀胱腫(0.1%)等が現れることがある(特定背景関連注意^{①②}参照) ①**可逆性後白質脳症候群**(0.3%)：痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行う ①**心障害**：心電図QT延長(4.1%)、駆出率減少(0.9%)、心不全(0.6%)、心房細動・粗動(0.4%)等が現れることがある(重要な基本的注意^{①②}参照) ③**手足症候群**(29.1%) ①**感染症**：気道感染(1.4%)、肺炎(1.3%)、敗血症(0.4%)等が現れることがある ③**骨髄抑制**：血小板減少(17.2%)、好中球減少(8.2%)、白血球減少(7.8%)、貧血(7.2%)、リンパ球減少(4.2%)等が現れることがある。感染症、出血傾向等の発現に留意する(用法関連注意^{②③}、重要な基本的注意^{①②}参照) ①**低カルシウム血症**(2.5%)：副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照) ①**創傷治癒遅延**：治癒不良(0.3%)、創離開(0.2%)等が現れることがある。創傷治癒遅延が現れた場合には、創傷が治癒するまで本剤を中止する(重要な基本的注意^{①②}、特定背景関連注意^{①②}参照) ①**間質性肺疾患**(1.8%) ①**甲状腺機能低下**(37.5%)：(重要な基本的注意^{①②}参照)

②その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	下痢(45.1%)	悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	口腔内乾燥、便秘、血中リパーゼの上昇、口腔咽頭痛、消化不良、血中アミラーゼの上昇	嚥下障害、舌痛、肺炎	
全身症状	疲労(30.6%)	無力症	浮腫、発熱	疼痛、創傷	
精神神経系		発声障害、頭痛、味覚障害	めまい	睡眠障害	
代謝	食欲減退(36.9%)		血中コレステロールの上昇、血中トリグリセリドの上昇	血中カリウム値の低下、脱水	
筋骨格系		関節痛、筋肉痛		四肢痛、筋痙攣、背部痛	
呼吸器				咳嗽、呼吸困難	
皮膚		発疹	痒痒症、皮膚乾燥、皮膚病変	脱毛症、皮膚炎	
その他		体重減少		CRPの上昇	甲状腺炎

【適用上の注意】薬剤交付時の注意：湿気不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導する 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報 ①**反復投与毒性試験**(ラット、イス及びサル)の病理組織学的検査において、精巣(精上皮細胞の減少)及び卵巣(卵胞閉鎖)の変化が認められており、生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆されている(特定背景関連注意^②参照) ②**反復投与毒性試験**において、ラット及びサル(成長板が残存する場合)に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた(特定背景関連注意^②参照) ③ラット及びイスを用いた反復投与毒性試験において、副腎の出血(イス)及び副腎皮質壊死(ラット)が認められた 【保存等】室温保存。有効期間：4年 【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

【薬物動態】(レンパチニブとして。*：承認用法・用量は根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌は24mg/日、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌はペムブロリズマブ(遺伝子組換え)との併用において20mg/日、切除不能な肝細胞癌は体重60kg以上の場合には12mg/日、体重60kg未満の場合には8mg/日) ①**血中濃度**：反復投与 ②**固形癌患者**：日本人固形癌患者9例に20*又は24*mgを1日1回経口投与時、初回投与時の血漿中濃度推移は添付文書参照。初回投与時及び1日1回反復投与した15日目の薬物動態パラメータは次のとおり。C_{max}及びAUC_(0-24h)には用量比例性が認められた。反復投与15日後の薬物動態は、初回投与の結果から推測可能で、C_{max}及びAUC_(0-24h)の

累積値の平均値は、20mg群で1.27及び1.44、24mg群で1.42及び1.32

		C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-24h) (ng・h/mL)	t _{max} ^{※3} (h)
20mg/日 [#]	1日目(3例)	309±60.1	2,500±647	2(2-2)
	15日目(3例)	415±267	3,690±1,790	2(2-2)
24mg/日 [#]	1日目(6例)	418±167	3,150±352 ^{※1}	2(2-4)
	15日目(6例)	518±209	4,140±1,350 ^{※2}	2(2-4)

※1：4例。※2：5例。※3：中央値(最小値-最大値)

③**肝細胞癌患者**：国際共同第Ⅲ相試験で、日本人及び外国人肝細胞癌患者に開始用量として8mg(体重60kg未満)又は12mg(体重60kg以上)を1日1回反復経口投与時の開始用量ごとのレンパチニブの血漿中トラフ濃度は次のとおり。開始用量8mgとした場合と12mgとした場合で、血漿中トラフ濃度に明確な差異は認められなかった

測定時点	開始用量8mg C _{trough} (ng/mL)	開始用量12mg C _{trough} (ng/mL)
第1サイクル 15日目	37.70±25.58(136例)	40.83±34.97(299例)
第2サイクル 1日目	36.80±33.01(128例)	37.30±28.19(275例)
第3サイクル 1日目	32.46±33.83(62例)	40.95±40.39(139例)
第4サイクル 1日目	29.74±28.01(65例)	38.25±36.82(136例)
第5サイクル 1日目	36.07±40.59(65例)	34.02±27.09(129例)
第6サイクル 1日目	38.73±50.49(59例)	32.94±25.89(128例)

②**吸収** 食事の影響：外国人健康成人16例に10mg*をクロスオーバー法により、空腹時又は食後(高脂肪食)に単回経口投与。空腹時と比較して、食後投与時のC_{max}及びAUC_(0-inf)の臨床的に意味のある変化は認められなかった ③**分布**：蛋白結合率は97.9～98.6%(*in vitro*試験)、96.6～98.2%(日本人固形癌患者)。主な結合蛋白はアルブミン ④**代謝**：主にアルデヒドオキシダーゼ、CYP3Aにより代謝され、グルタチオンが非酵素的に結合(*in vitro*試験)。外国人固形癌患者6例に¹⁴C-標識レンパチニブ24mgを単回経口投与時、血漿中放射能の大部分は未変化体(相互作用参照) ⑤**排泄**：外国人固形癌患者6例に¹⁴C-標識レンパチニブ24mgを単回経口投与時、投与10日後までに投与した総放射能の25%が尿中に、64%が糞中に回収。また、尿及び糞中に排泄された未変化体は投与量のそれぞれ0.38%及び2.5%。未変化体の血漿中消失半減期は、約35.4時間 ⑥**特定の背景を有する患者** ⑥**腎機能障害患者**：24mgを外国人の腎機能が正常な被験者〔クレアチニンクリアランス(CL_{cr})：≥90mL/min、8例〕、軽度(CL_{cr}：60～89mL/min)、中等度(CL_{cr}：30～59mL/min)及び重度(CL_{cr}：15～29mL/min)の腎機能障害を有する被験者(各6例)に単回投与。軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者におけるC_{max}は健康被験者のそれぞれ1.0、0.61及び0.87倍で、AUC_(0-inf)は、健康被験者のそれぞれ1.0、0.90及び1.2倍 ⑦**肝機能障害患者**：10mgを外国人の肝機能が正常な被験者(8例)、軽度(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する被験者(各6例)に単回投与。また、5mgを外国人の重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害を有する被験者(6例)に単回投与。軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における投与量補正したC_{max}は健康被験者のそれぞれ0.97、0.79及び1.1倍で、投与量補正したAUC_(0-inf)は健康被験者のそれぞれ1.2、1.1及び1.8倍(特定背景関連注意^{②③}参照) ⑦**薬物相互作用** ⑧**ケトコナゾール**：外国人健康成人16例に、レンパチニブをケトコナゾールと併用投与時のC_{max}及びAUC_(0-inf)は、レンパチニブをプラセボと併用時と比べてそれぞれ19%及び15%上昇(相互作用参照) ⑨**リファンピシン**：外国人健康成人15例に、レンパチニブをリファンピシンと単回同時併用投与時のC_{max}及びAUC_(0-inf)は、レンパチニブ単独投与時と比べてそれぞれ33%及び31%上昇。リファンピシンの反復投与後に、レンパチニブをリファンピシンと同時に併用投与時のC_{max}及びAUC_(0-inf)は、レンパチニブをリファンピシンと単回同時併用投与時と比べてそれぞれ24%及び37%減少(相互作用参照) ⑩**その他**：レンパチニブは、乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質となること、及びUGT1A1を阻害すること(IC₅₀値：10.6μmol/L)が示されている(*in vitro*) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①根治切除不能な甲状腺癌 ②国際共同第Ⅲ相試験 ③放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性(ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後12ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が600mCi[22GBq]を超える放射性ヨウ素治療を受けている)の分化型甲状腺癌患者(乳頭癌、ろ癌腫、Hürthle細胞癌、及び低分化癌)392例〔本剤群261例(日本人30例)、プラセボ群131例(日本人10例)〕において、プラセボを比較対照として24mgを1日1回投与時の有効性及び安全性を評価。なお、心不全の既往、心血管系疾患の既往、不整脈、出血性疾患、血栓性疾患又は活動性の咯血がある患者、抗凝固剤を投与されている患者、3週間以内に大手術を受けた患者、及びQTc間隔が480ms超の患者は除外。主要評価

項目である無増悪生存期間(PFS)の中央値は、本剤群で18.3ヵ月、プラセボ群で3.6ヵ月で、本剤はプラセボ群に対してPFSを有意に延長〔 $P < 0.0001$ ：層別Log Rank検定、ハザード比[95%信頼区間]：0.21[0.14, 0.31]〕。時間(月)別のat risk数(本剤群、プラセボ群の順)は、0ヵ月(261, 131)、2ヵ月(225, 71)、4ヵ月(198, 43)、6ヵ月(176, 29)、8ヵ月(159, 19)、10ヵ月(148, 13)、12ヵ月(136, 11)、14ヵ月(92, 5)、16ヵ月(66, 4)、18ヵ月(44, 2)、20ヵ月(24, 2)、22ヵ月(11, 2)、24ヵ月(3, 0)、26ヵ月(0, 0) ④無作為化期において、本剤が投与された261例(日本人30例を含む)中254例(97.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧177例(67.8%)、下痢159例(60.9%)、食欲減退135例(51.7%)、体重減少123例(47.1%)、悪心107例(41.0%)、疲労104例(39.8%)、口内炎96例(36.8%)、蛋白尿85例(32.6%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群83例(31.8%)等(効能関連注意⑩参照) ⑤国内第Ⅱ相試験 ⑦甲状腺癌〔放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌(ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後12ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が600mCi[22GBq]を超える放射性ヨウ素治療を受けている)、切除不能の甲状腺腫瘍癌及び切除不能の甲状腺未分化癌〕43例に対し、本剤24mgを1日1回投与時の安全性と有効性を評価。主要評価項目を安全性とし、副次評価項目として有効性を評価

例数(%)	分化型甲状腺癌 (23例)	甲状腺腫瘍癌 (8例)	甲状腺未分化癌 (11例)
完全奏効(CR)	0	0	0
部分奏効(PR)	16(69.6)	1(12.5)	3(27.3)
安定(SD)	7(30.4)	7(87.5)	7(63.6)
病勢進行(PD)	0	0	1(9.1)

④43例中全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧37例(86.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群34例(79.1%)、食欲減退33例(76.7%)、疲労31例(72.1%)、蛋白尿25例(58.1%)、口内炎24例(55.8%)及び下痢22例(51.2%) (効能関連注意⑩参照) ⑧切除不能な肝細胞癌：国際共同第Ⅲ相試験 ⑨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954例〔本剤群478例(日本人患者81例)、ソラフェニブ群476例(日本人患者87例)〕において、ソラフェニブを比較対照として本剤の有効性と安全性を評価。本剤群では体重60kg以上の患者には本剤12mgを1日1回、体重60kg未満の患者には本剤8mgを1日1回投与。なお、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。主要評価項目である全生存期間(OS)において、ハザード比[95%信頼区間]は0.92(0.79, 1.06)で、95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンの1.08を下回ったことから、本剤群のソラフェニブ群に対する非劣性が統計学的に検証された(OSの中央値：本剤群13.6ヵ月、ソラフェニブ群12.3ヵ月)。時間(月)別のat risk数(本剤群、ソラフェニブ群の順)は、0ヵ月(478, 476)、3ヵ月(436, 440)、6ヵ月(374, 348)、9ヵ月(297, 282)、12ヵ月(253, 230)、15ヵ月(207, 192)、18ヵ月(178, 156)、21ヵ月(140, 116)、24ヵ月(102, 83)、27ヵ月(67, 57)、30ヵ月(40, 33)、33ヵ月(21, 16)、36ヵ月(8, 8)、39ヵ月(2, 4)、42ヵ月(0, 0) ⑤本剤が投与された476例(日本人81例を含む)中447例(93.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧189例(39.7%)、下痢143例(30.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群126例(26.5%)、食欲減退122例(25.6%)、蛋白尿114例(23.9%)、疲労111例(23.3%)、発声障害104例(21.8%)等(効能関連注意⑩参照) ⑧切除不能な胸腺癌：国内第Ⅱ相試験 ⑨プラチナ製剤を含む化学(放射線)療法歴を有する切除不能な胸腺癌患者*42例に対し、本剤24mgを1日1回投与時の安全性と有効性を評価。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は38.1%(90%信頼区間：25.6, 52.0)〔完全奏効(CR)：0、部分奏効(PR)：16例(38.1%)、安定(SD)：24例(57.1%)、病勢進行(PD)：2例(4.8%)〕。*：正岡-古賀分類Ⅲa～Ⅳb又は術後再発の患者が臨床試験に組入れられた ⑩安全性評価対象42例中全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧37例(88.1%)、蛋白尿30例(71.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群29例(69.0%)、甲状腺機能低下症27例(64.3%)、血小板数減少22例(52.4%)及び下痢21例(50.0%) (効能関連注意⑩参照) ⑪がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 国際共同第Ⅲ相試験：プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者827例(日本人104例を含む)を対象に、本剤200mg1日1回投与とパムプロリズマブ200mg3週間間隔投与の併用療法の有効性及び安全性が、化学療法(ドキシソルビン又はパクリタキセル)*を対照に検討。化学療法は担当医師が患者ごとに選択。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の

画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。*：ドキシソルビン塩酸塩60mg/m²を3週間間隔投与、又はパクリタキセル80mg/m²を各コース(1コース28日間)の1, 8, 15日目に投与 ⑫主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、OSの中央値は本剤とパムプロリズマブの併用群では18.3ヵ月、化学療法群では11.4ヵ月($P < 0.0001$ ；層別Log Rank検定、ハザード比：0.62, 95%信頼区間：0.51, 0.75)、PFSの中央値は本剤とパムプロリズマブの併用群では7.2ヵ月、化学療法群では3.8ヵ月($P < 0.0001$ ；層別Log Rank検定、ハザード比：0.56, 95%信頼区間：0.47, 0.66)で、本剤とパムプロリズマブの併用群は化学療法と比較してOS及びPFSを有意に延長。また、無作為化前に選択された化学療法群の薬剤〔(1)ドキシソルビン(605例)又は(2)パクリタキセル(222例)〕別の部分集団解析を事後的に実施した結果、化学療法群に対する本剤とパムプロリズマブの併用群のPFSのハザード比[95%信頼区間]は、それぞれ(1)0.47[0.39, 0.58]及び(2)0.85[0.61, 1.20]。また、OSのハザード比[95%信頼区間]は、それぞれ(1)0.49[0.39, 0.61]及び(2)1.40[0.93, 2.12](2020年10月26日カットオフ)。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照、OS、PFSのat risk数は次のとおり ⑬OS：生存期間別(本剤とパムプロリズマブ群、化学療法群の順)に0ヵ月(411, 416)、3ヵ月(383, 373)、6ヵ月(337, 300)、9ヵ月(282, 228)、12ヵ月(198, 138)、15ヵ月(136, 80)、18ヵ月(81, 40)、21ヵ月(40, 11)、24ヵ月(7, 3)、27ヵ月(0, 0) ⑭PFS：無増悪生存期間別(本剤とパムプロリズマブ群、化学療法群の順)に0ヵ月(411, 416)、3ヵ月(316, 214)、6ヵ月(202, 95)、9ヵ月(144, 42)、12ヵ月(86, 18)、15ヵ月(56, 10)、18ヵ月(43, 4)、21ヵ月(17, 1)、24ヵ月(6, 1)、27ヵ月(0, 0) ⑮安全性解析対象例406例中395例(97.3%)(日本人52例中51例を含む)に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧249例(61.3%)、甲状腺機能低下症222例(54.7%)、下痢171例(42.1%)、悪心158例(38.9%)、食欲減退151例(37.2%)、疲労113例(27.8%)、蛋白尿105例(25.9%)、嘔吐98例(24.1%)、体重減少91例(22.4%)、関節痛87例(21.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群84例(20.1%)(2021年2月8日カットオフ)(効能関連注意⑩参照) ⑯根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験：化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者(腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者)712例(日本人73例を含む)を対象に、本剤20mg1日1回投与とパムプロリズマブ200mg3週間間隔投与の併用療法の有効性及び安全性を、スニチニブを対照として検討。画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた ⑰主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)の中央値は、本剤とパムプロリズマブ併用群では23.9ヵ月、スニチニブ群では9.2ヵ月($P < 0.0001$ ；層別Log Rank検定、ハザード比：0.39, 95%信頼区間：0.32, 0.49)で、本剤とパムプロリズマブの併用群はスニチニブ群と比較して有意に延長。時間(月)別のat risk数(本剤+パムプロリズマブ群、スニチニブ群の順)は、0ヵ月(355, 357)、2ヵ月(321, 262)、4ヵ月(300, 218)、6ヵ月(276, 145)、8ヵ月(259, 124)、10ヵ月(235, 107)、12ヵ月(213, 85)、14ヵ月(186, 69)、16ヵ月(160, 62)、18ヵ月(136, 49)、20ヵ月(126, 42)、22ヵ月(106, 32)、24ヵ月(80, 25)、26ヵ月(56, 16)、28ヵ月(30, 9)、30ヵ月(14, 3)、32ヵ月(6, 2)、34ヵ月(3, 1)、36ヵ月(1, 0)、38ヵ月(1, -)、40ヵ月(1, -) ⑱安全性解析対象例352例中341例(96.9%)(日本人42例中42例を含む)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢192例(54.5%)、高血圧184例(52.3%)、甲状腺機能低下症150例(42.6%)、食欲減退123例(34.9%)、疲労113例(32.1%)、口内炎113例(32.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群99例(28.1%)、蛋白尿97例(27.6%)、悪心94例(26.7%)、発声障害87例(24.7%)、発疹77例(21.9%)、無力症71例(20.2%)等 【薬効薬理】①作用機序：腫瘍血管新生及び腫瘍増殖等に関与する、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体(VEGFR1-3)、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体(FGFR1-4)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR) α 、幹細胞因子受容体(KIT)、Rearranged During Transfectionがん原遺伝子(RET)等の受容体チロシンキナーゼを阻害。また、VEGF及びFGFによって誘導される血管内皮細胞の血管様管腔構造の形成を阻害 ②抗腫瘍効果：ヒト甲状腺乳頭癌由来細胞株(K1)、ヒト甲状腺腺癌由来細胞株(RO82-W-1)、ヒト甲状腺腫瘍由来細胞株(TT)、ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株(S305C)、ヒト甲状腺由来扁平上皮癌由来細胞株(SW579)、ヒト肝細胞癌由来細胞株(Hep 3B2.1-7, LIXC-012及びPLC/PRF/5)、肝細胞癌患者由来腫瘍組織片(LI0050及びLI0334)及びヒト胸腺癌由来細胞株(Ty-82)を移植したマウスで、腫瘍増殖抑制作用 (性状) レンパチニブメシル酸塩は白色～うすい帯赤黄色の粉末である。水、メタノール又はN-メチルピロリジンに溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。融点：221～224℃(分解)

備考 再審査期間中(根治切除不能な甲状腺癌について2015年3月26日から10年。切除不能な肝細胞癌について2018年3月23日から5年10ヵ月。切除不能な胸腺癌について2021年3月23日から10年。がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌について2021年12月24日から10年。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌について2024年1月22日まで)