

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/HSP^注 90阻害剤

劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

ジェセリ錠 40mg**Jeselhy[®] tablets**

ピミテスピブ錠

注) HSP: Heat Shock Protein (ヒートショックプロテイン)

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 ピミテスピブ 40mg
一般名	和名：ピミテスピブ（JAN） 洋名：Pimitespib（JAN） pimitespib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年6月20日 薬価基準収載年月日：2022年8月18日 販売開始年月日：2022年8月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL：0120-20-4527 受付時間：9時00分～17時30分（土・日・祝日・当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.taiho.co.jp/

本IFは2023年1月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
2. 一般名…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力 価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 8
12. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物
又は化合物群…………… 19
2. 薬理作用…………… 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 24
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 26
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 26
4. 吸 収…………… 28
5. 分 布…………… 28
6. 代 謝…………… 29
7. 排 泄…………… 30
8. トランスポーターに関する情報…………… 30
9. 透析等による除去率…………… 30
10. 特定の背景を有する患者…………… 31
11. その他…………… 31

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 32
2. 禁忌内容とその理由…………… 32
3. 効能又は効果に関連する
注意とその理由…………… 32
4. 用法及び用量に関連する
注意とその理由…………… 32
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 33
6. 特定の背景を有する
患者に関する注意…………… 33

7. 相互作用	35
8. 副作用	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
10. 過量投与	39
11. 適用上の注意	39
12. その他の注意	39

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	40
2. 毒性試験	41

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	44
2. 有効期間	44
3. 包装状態での貯法	44
4. 取扱い上の注意	44
5. 患者向け資材	44
6. 同一成分・同効薬	44
7. 国際誕生年月日	44
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	44

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	44
10. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	45
11. 再審査期間	45
12. 投薬期間制限に関する情報	45
13. 各種コード	45
14. 保険給付上の注意	45

XI. 文献

1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	46

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	47

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	48
2. その他の関連資料	48

略語表

略号 (用語)	内 容 (定義)
ABC	ATP binding cassette
AE	Adverse Events : 有害事象
AKT	V-akt murine thymoma viral oncogene homolog
ALP	Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₇₂	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72hr : 投与0時間から72時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time infinity : 投与0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of the last quantifiable plasma concentration : 投与0時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein : 乳がん耐性タンパク
BSA	Body surface area : 体表面積
BSC	Best supportive care : ベストサポーティブケア
CES	Carboxylesterase : カルボキシルエステラーゼ
CHAPTER	The molecular CHAperone heat shock protein 90 (HSP90) inhibitor, PimiTEspib
CI	Confidence interval : 信頼区間
CL/F	Oral clearance : 経口クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events : 有害事象共通用語規準
C _{trough}	Trough plasma concentration : 血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450 : チトクローム P450
DLT	Dose-limiting toxicity : 用量制限毒性
EGFR	Epidermal growth factor receptor : 上皮増殖因子受容体
FLT3-ITD	Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication
FOB	Functional observational battery : 機能観察総合評価
GAPDH	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
GIST	Gastrointestinal stromal tumor : 消化管間質腫瘍
hERG	Human ether-a-go-go related gene : ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HER3	Human epidermal growth factor receptor 3
HNSTD	Highest non-severely toxic dose : 重篤な毒性が発現しない最大投与量
HR	Hazard ratio : ハザード比
HSP90	Heat shock protein 90 : 熱ショックタンパク 90
IC ₅₀	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
IGF1R	Insulin-like growth factor-1 receptor : インスリン様成長因子 1 受容体
Ka	Apparent first-order absorption rate : 一次の吸収速度定数
KIT	V-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MET	Met proto-oncogene
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MTD	Maximum tolerated dose : 最大耐量
NC	Not calculated : 算出不能

略号（用語）	内 容（定義）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network：全米総合がん情報ネットワーク
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
OAT	Organic anion transporting
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporting
OS	Overall survival：全生存期間
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic (s)：生理学的薬物速度論
PD	Progressive disease：進行（抗腫瘍効果の奏効度）
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor α ：血小板由来増殖因子受容体 α
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P糖タンパク
PGx	Pharmacogenomic (s)：ゲノム薬理学
PK	Pharmacokinetic (s)：薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic (s)：母集団薬物動態
PTP	Press through pack
QTc	Corrected QT interval：補正QT間隔
QTcF	Corrected QT interval using Fridericia's formula：Fridericia補正法を用いた補正QT間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFT	Rank preserving structural failure time
SLC	Solute carrier
STD ₁₀	Severely toxic dose in 10% of the animals：供試動物の10%に重篤な毒性が発現する投与量
T _{1/2}	Terminal elimination half-life：消失半減期
T _{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TV	Tumor volume：腫瘍体積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジェセリ®錠（一般名：ピミテスピブ、以下、本剤）は、大鵬薬品工業株式会社が創製した本邦発の選択的Heat Shock Protein 90（HSP90）阻害剤である。HSP90は分子シャペロンとして機能し、200種類を超えるクライアントタンパクの安定化に寄与する。HSP90のクライアントタンパクの多くは受容体型チロシンキナーゼ、シグナル伝達因子、細胞周期関連因子、転写因子等のがん細胞の増殖・生存に重要な因子であることが報告されている^{1,2)}。本剤はHSP90を阻害することにより、HSP90が関与するKITやPDGFRA等のクライアントタンパクを減少及び枯渇させ、シグナル伝達系及び細胞周期進行を阻害し、がん細胞の増殖抑制並びにアポトーシスを誘導する。以上より、本剤はこれまでにないメカニズムで抗腫瘍効果を示すことが期待されている。

本剤は、消化管間質腫瘍（GIST）を含む様々なヒト腫瘍細胞株を用いた非臨床試験で、HSP90クライアントタンパクの減少を誘導し、腫瘍細胞の増殖を抑制する効果が確認された。また、本剤はイマチニブ感受性ヒトGIST株並びにKITに二次変異を有し、イマチニブ及びスニチニブに対して低感受性のヒトGIST株を皮下移植したヌードマウスにおいて抗腫瘍効果を示した³⁾。

非臨床試験の結果に基づき、2013年より固形がん患者を対象とした国内・海外第I相試験（10058010試験）を開始した。その後、本剤の推奨用法用量を1日160mg、5日間連日投与後2日間休薬とし、2016年2月より、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能GIST患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検、単群の国内第II相試験（10058020試験）を実施し、主要評価項目の無増悪生存期間（PFS）において臨床的有効性が示された。2018年10月より、10058020試験と同一患者集団を対象として、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照の国内第III相試験（10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験）を実施した。その結果、主要評価項目のPFSにおいてプラセボ投与群に対する本剤投与群の優越性が検証された。

これらの結果より、本剤の有効性及び安全性が確認され、2021年9月に「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」を効能又は効果とした製造販売承認申請を行い、2022年6月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、世界初の選択的Heat Shock Protein 90 (HSP90) 阻害作用を有する医薬品である
- ・ヒト組換えHSP90 α 及び β を選択的に阻害した。またヒト腫瘍細胞株では、クライアントタンパクであるKIT、EGFR、HER2等の発現量を減少させ、細胞増殖抑制作用を示した (*in vitro*)。[p20、21参照]
 - ・消化管間質腫瘍 (GIST) 細胞株及びイマチニブ耐性GIST細胞株に対して抗腫瘍効果が認められた (マウス)。 [p22、23参照]
- (2) 空腹時に1日1回経口投与の製剤である
- ・5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。 [p9、10参照]
- (3) 転移性/切除不能GIST患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験) で、主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) においてプラセボ投与群に対する優越性が検証された
- ・イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐のGIST患者を対象とした。 [p16参照]
 - ・PFS中央値は、本剤投与群2.8ヵ月、プラセボ投与群1.4ヵ月、ハザード比は0.51で、本剤投与群で有意に延長することが検証された (片側p=0.006、前治療数及び年齢を層とした層別log-rank検定、有意水準：片側0.025)。 [p16参照]
- (4) 安全性
- ・重大な副作用として、重度の下痢、眼障害 (夜盲、霧視、視力障害、網膜静脈閉塞、網膜症、後天性色覚異常等)、出血 (腹腔内出血、出血性十二指腸潰瘍等) が報告されている (承認時)。 [p35、36参照]
 - ・主な副作用 (10%以上) として、味覚障害、腎機能障害、血中クレアチニン増加、下痢、食欲減退、悪心、倦怠感が報告されている* (承認時)。 [p36参照]
 - ・国内第Ⅲ相試験 (10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験) では、58例中54例 (93.1%) に副作用が認められ、特に注目すべき副作用として定義したグレード2以上の視覚異常が2例にみられた。
 - ・電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照。
*ジェセリ錠40mg 電子添文「11.2 その他の副作用」より10%以上の事象を記載

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料・最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイド (p3参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2022年8月時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・重度の下痢 ・眼障害 ・出血 	胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

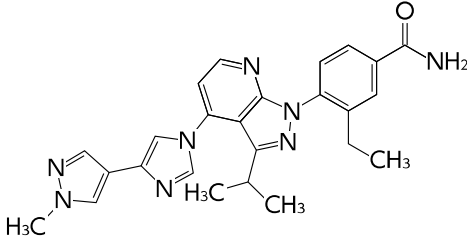
医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査（全例調査）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ジェセリ®錠 40mg
(2) 洋名	Jeselhy® tablets
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ピミテスピブ (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Pimitespib (JAN) 、 pimitespib (INN)
(3) ステム	HSP90 阻害剤 : -espib
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式 : C ₂₅ H ₂₆ N ₈ O 分子量 : 454.53
5. 化学名 (命名法) 又は本質	3-Ethyl-4-{4-[4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl]-3-(propan-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-1-yl}benzamide (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	TAS-116

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度 (20°C ± 1°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL) *	日局の溶解性表記
水	2.18×10 ⁻³	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	2.19	溶けにくい
メタノール	4.78	溶けにくい
アセトニトリル	1.34	溶けにくい
0.1mol/L 塩酸	6.31×10 ⁻¹	極めて溶けにくい
0.1mol/L 水酸化ナトリウム液	2.29×10 ⁻³	ほとんど溶けない
N-メチル-2-ピロリドン	3.06×10 ²	溶けやすい

*アセトニトリル、N-メチル-2-ピロリドンは3時間振り混ぜた後の溶解度、その他の溶媒は24時間振り混ぜた後の溶解度を測定した。

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度 (20°C ± 1°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL) *	日局の溶解性表記
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 2.0)	5.52×10 ⁻²	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 4.0)	2.01×10 ⁻³	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 6.0)	1.52×10 ⁻³	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 8.0)	1.33×10 ⁻³	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 10.0)	1.60×10 ⁻³	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 12.0)	1.27×10 ⁻³	ほとんど溶けない

*アセトニトリル、N-メチル-2-ピロリドンは3時間振り混ぜた後の溶解度、その他の溶媒は24時間振り混ぜた後の溶解度を測定した。

(3) 吸湿性

吸湿性なし (25°C/5~95%RH)

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

融点 : 270°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.42 (キャピラリー電気泳動法)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

ピミテスピブと Britton-Robinson 緩衝液を用いて、振とう法により分配係数を求めた。

測定温度：25℃

溶媒	分配係数 (1-オクタノール/水系)
Britton-Robinson緩衝液 (pH 2.0)	16.4
Britton-Robinson緩衝液 (pH 4.0)	466
Britton-Robinson緩衝液 (pH 6.0)	616
Britton-Robinson緩衝液 (pH 7.0)	630
Britton-Robinson緩衝液 (pH 8.0)	641
Britton-Robinson緩衝液 (pH 10.0)	897
Britton-Robinson緩衝液 (pH 12.0)	1,110

(7) その他の主な示性値

紫外吸収 (極大) : 219nm 及び 319nm、メタノール溶液 (1→200000)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	二重ポリエチレン袋に入れた後、ポリエチレンドラムに入れて包装	24箇月	規格内
加速試験	40℃、75%RH		6箇月	規格内
苛酷試験	熱 60℃	ガラスシャーレ開放	3箇月	規格内
	熱及び湿度 40℃、75%RH		3箇月	規格内
	光 2,000lx (D65ランプ)、25℃		120万lx・hr	類縁物質の増加傾向を認めたが、規格内

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、定量、結晶形、微生物限度*

*長期保存試験及び加速試験のみ実施

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) 液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ・質量	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)
	7.7	3.4	154.5

(3) 識別コード

表示部位：錠剤裏面、PTPシート

表示内容：P116

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)
の含量及び添加剤

販売名	ジェセリ錠 40mg
有効成分	1錠中 ピミテスビブ 40mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成
及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある
夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分由来の合成不純物及び分解物である。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性	各種条件下における安定性					
	試験	保存条件			保存形態	保存期間
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	コントロールなし	PTP	24 箇月	規格内
加速試験	40℃	75%RH		PTP	6 箇月	規格内
苛酷試験	熱	60℃		コントロールなし	ガラスシャーレ開放	3 箇月
	熱及び湿度	40℃	75%RH	ガラスシャーレ開放	3 箇月	規格内
	光	25℃	60%RH	1,800lx (D65ランプ)	120 万lx・hr	規格内
	測定項目：性状、確認試験、類縁物質、微生物限度*、溶出性、定量 *長期保存試験及び加速試験のみ実施					
7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない					
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない					
9. 溶出性	日局 一般試験法 溶出試験法 (パドル法)					
10. 容器・包装						
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない					
(2) 包装	PTP包装：40錠 (10錠×4)					
(3) 予備容量	該当しない					
(4) 容器の材質	PTP包装					
11. 別途提供される資材類	該当しない					
12. その他	該当しない					

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

〈解説〉

本剤の臨床的有用性は、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能GISTを有する患者を対象として、本剤+BSC（以下、本剤投与群）とプラセボ+BSC（以下、プラセボ投与群）の有効性及び安全性を比較評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照の国内第Ⅲ相試験（10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験）^{4,5)}において示された。

本試験の主要評価項目である盲検化中央画像判定によるPFS中央値は、本剤投与群2.8ヵ月（95%CI: 1.6-2.9ヵ月）、プラセボ投与群1.4ヵ月（95%CI: 0.9-1.8ヵ月）で、前治療数及び年齢を層別因子とした層別log-rank検定で片側 $p=0.006$ 、プラセボ投与群に対する本剤投与群のHRは0.51（95%CI: 0.30-0.87）であり、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で統計的に有意にPFSを延長した。

副次評価項目であるOS中央値は、本剤投与群13.8ヵ月（95%CI: 9.2ヵ月-NC）、プラセボ投与群9.6ヵ月（95%CI: 5.5ヵ月-NC）で、log-rank検定により片側 $p=0.081$ 、HRは0.63（95%CI: 0.32-1.21）であり、本剤のクロスオーバーを許容した試験デザインではあったが、本剤投与群はプラセボ投与群に対してOSの延長傾向を示した。

本剤のPFS及びOSの延長効果を踏まえると、本剤は標準治療が確立していない、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能GISTを有する患者に対して臨床的有用性を示したことから、本効能又は効果を設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後の患者を対象とすること。
- 5.2 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。

〈解説〉

5.1 10058030試験（CHAPTER-GIST-301試験）^{4,5)}ではイマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療歴のある患者を対象にしていることから設定した。

5.2 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはピミテスピブとして1日1回160mgを空腹時に投与する。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の
設定経緯・根拠

固形がん患者を対象とした国内・海外第I相試験（10058010試験）^{6,7)}において、 $4.8\sim 150.5\text{mg}/\text{m}^2$ の連日投与、 $160\text{mg}/\text{day}$ の5日間連日投与後2日間休薬、 $107.5\sim 295.0\text{mg}/\text{m}^2$ の隔日投与、 $340\text{mg}/\text{day}$ の隔日投与にて本剤の忍容性の評価、推奨用量の検討等を実施した。その結果、 $107.5\text{mg}/\text{m}^2$ の連日投与は相対用量強度が低く3/6例が投与中止に至るAEを発現したため、本剤の連日投与のMTDは $107.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、隔日投与のMTDは $210.7\text{mg}/\text{m}^2$ と決定された。また、BSAとCL/Fの間に相関は認められなかったため、本剤 $160\text{mg}/\text{day}$ を5日間連日投与後2日間休薬のスケジュールで繰り返した時の安全性、忍容性及び抗腫瘍効果を評価した。その結果、本剤の忍容性は良好で、安全性の懸念は認められなかったことから、本用法及び用量を設定した。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」、本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはピミテスピブとして1日1回 160mg を空腹時に投与する。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが上昇する。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]
- 7.3 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬・減量すること。

減量する場合の投与量

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

副作用発現時の休薬・減量基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
下痢	グレード2	管理困難で忍容不能な場合は、グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。
	グレード3以上	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
眼障害	グレード2以上	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
上記以外の副作用	グレード3以上	グレード2又はグレード1以下に回復するまで休薬する。グレード2に回復後、1段階減量した用量又はグレード1以下に回復後、同一用量で投与を再開できる。

注) グレードはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる

〈解説〉

- 7.1 承認された効能又は効果の対象疾患において、他の抗悪性腫瘍剤との併用としての有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため、設定した。
- 7.2 本剤のPKに対する食事の影響を検討した国内第I相試験(10058040試験)⁸⁾の結果から、空腹下投与と比較して、摂食下投与で C_{max} は約1.9倍、 AUC_{inf} は約1.6倍上昇し、 T_{max} は有意に遅延を認めた($p=0.0490$ 、Wilcoxon符号順位検定)。そのため、本剤は空腹時に投与し、少なくとも投与前2時間及び投与後1時間は食物の摂取を避ける必要があると考え設定した。
- 7.3 10058030試験(CHAPTER-GIST-301試験)^{4,5)}の休薬・減量基準及び試験での副作用発現頻度、休薬や減量に至った副作用の発現状況を踏まえて設定した。
特に、下痢は最も発現頻度が高い副作用であること、眼障害は日常生活に影響を与える可能性があることから、より慎重に適切な対応が必要と考え設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データ
パッケージ

治験の種類		試験番号	試験の主目的	試験デザイン	対 象	資料 区分
第Ⅰ相	国内・海外	10058010;用量 漸増フェーズ、拡大 フェーズ	MTD、推奨用 量及び投与方法の推定	非盲検、用量漸増	進行固形がん患者 61 例	◎
	海外	10058010;延長 フェーズ	安全性及び 忍容性、有効 性	非盲検、 非ランダム化	HER2陽性の切除不能進行乳がん患者、 EGFR変異陽性の進行非小細胞肺がん患者 及びALK転座陽性進行非小細胞肺がん患 者31例	○
	国内	10058040	製剤比較及び 食事の影響	非盲検、 ランダム化、 クロスオーバー	進行固形がん患者30例	◎
	国内	10058050	心血管系安全 性パラメータ への作用	単盲検、 非ランダム化	進行固形がん患者25例	◎
第Ⅱ相	国内	10058020	有効性	非盲検、単群	イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニ ブに不応又は不耐の転移性/切除不能GIST 患者40例	◎
第Ⅲ相	国内	10058030	有効性	盲検投与期間： 二重盲検、 並行群間、 ランダム化	イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニ ブに不応又は不耐の転移性/切除不能GIST 患者86例	◎
				非盲検投与期間： 非盲検、単群	盲検投与期間に中央画像判定によってPD と判定される等の組み入れ基準を満たし たGIST患者18例	

◎：評価資料 ○：参考資料

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」、本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはピミテスビブとして1日1回160mgを空腹時に投与する。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 10058010試験；延長フェーズ⁷⁾

進行固形がん（HER2陽性切除不能進行乳がん、EGFR変異陽性進行非小細胞肺癌及びALK転座陽性進行非小細胞肺癌）患者31例を対象に、本剤160mgを1日1回空腹時経口投与で5日間連日投与後2日間休薬を21日ごとに繰り返した時の安全性、忍容性及び抗腫瘍効果の評価を目的とした。

本試験において本剤の忍容性が確認された。

2) 10058050試験⁹⁾

進行固形がん患者25例を対象に、心血管系安全性パラメータへの作用の検討を目的とした。Day -1の朝に単盲検（患者盲検）下でプラセボを単回投与し、Day 1～5に本剤160mgを1日1回空腹時（食事の1時間以上前又は食後2時間以降）に経口投与した。安静時12誘導心電図検査は、Day -2、Day -1のプラセボ投与後、Day 1及びDay 5に実施し、心電図パラメータは中央判読者により盲検下で判読した。

単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 5）のベースラインからの変化量（ $\Delta\Delta QTcF$ ）における、最小二乗平均値の片側95%CI上限値はいずれの測定時点でも20msを下回り、本剤に臨床的に意味のあるQTc延長作用はないと判断した。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」、本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはピミテスピブとして1日1回160mgを空腹時に投与する。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

10058010試験；用量漸増フェーズ、拡大フェーズ⁶⁾

試験デザイン	国内・海外、第I相、非盲検																																																
対象	進行固形がん患者61例																																																
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織診又は細胞診で固形がんと診断されている ・通常の治療法では効果が認められない、又は標準的治療法がない 																																																
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・両眼の矯正視力が共に0.5未満（万国式視力表を用いる） ・本剤の吸収に影響を及ぼす恐れのある消化管機能障害がある ・前治療に起因する副作用がCTCAEグレード1まで回復していない（ヘモグロビン、脱毛、皮膚色素沈着を除く） 																																																
試験方法	<p>本剤4.8～150.5mg/m²の連日投与（Step1、用量漸増フェーズ）、又は107.5～295.0mg/m²の隔日投与（Step2、用量漸増フェーズ）、160mgの5日間連日投与後2日間休薬（Step1、拡大フェーズ）、340mgの隔日投与（Step2、拡大フェーズ）を空腹時（食事の1時間前又は2時間後）に経口で実施した。1サイクルを21日間とし、投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した。</p>																																																
主要評価項目	DLT																																																
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・PK：用量比例性、食事の影響、反復投与の影響、尿中排泄率 ・安全性：AE、臨床検査値の推移 ・有効性：最良総合効果、全奏効率、病勢コントロール率 																																																
結果	<p>主要評価項目 連日投与において、DLTが150.5mg/m²の全例に、107.5mg/m²の1/6例に発現したため、連日投与のMTDは107.5mg/m²と決定された。隔日投与において、DLTが295.0mg/m²の2/5例に発現し、210.7mg/m²では発現しなかったため、隔日投与のMTDは210.7mg/m²と決定された。</p> <p>副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・連日投与及び隔日投与において、用量比例的な曝露の増加が認められた。 ・各フェーズのAEの概要は以下のとおりであった。 </p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Step1、用量漸増フェーズ (n=16)</th> <th>Step1、拡大フェーズ (n=19)</th> <th>Step2、用量漸増フェーズ (n=20)</th> <th>Step2、拡大フェーズ (n=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全AE</td> <td>15 (93.8%)</td> <td>19 (100.0%)</td> <td>20 (100.0%)</td> <td>6 (100.0%)</td> </tr> <tr> <td>グレード3以上のAE</td> <td>7 (43.8%)</td> <td>10 (52.6%)</td> <td>8 (40.0%)</td> <td>5 (83.3%)</td> </tr> <tr> <td>重篤なAE</td> <td>5 (31.3%)</td> <td>7 (36.8%)</td> <td>3 (15.0%)</td> <td>4 (66.7%)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至ったAE</td> <td>5 (31.3%)</td> <td>1 (5.3%)</td> <td>3 (15.0%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>死亡に至ったAE</td> <td>0</td> <td>1 (5.3%)</td> <td>1 (5.0%)</td> <td>1 (16.7%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる <ul style="list-style-type: none"> ・各フェーズの全奏効率及び病勢コントロール率は以下のとおりであった。 </p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Step1、用量漸増フェーズ (n=16)</th> <th>Step1、拡大フェーズ (n=18)</th> <th>Step2、用量漸増フェーズ (n=20)</th> <th>Step2、拡大フェーズ (n=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全奏効率 (95%CI)</td> <td>12.5% (1.6-38.3)</td> <td>0 (0.0-18.5)</td> <td>5.0% (0.1-24.9)</td> <td>0 (0.0-45.9)</td> </tr> <tr> <td>病勢コントロール率 (95%CI)</td> <td>31.3% (11.0-58.7)</td> <td>38.9% (17.3-64.3)</td> <td>20.0% (5.7-43.7)</td> <td>0 (0.0-45.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p> <ul style="list-style-type: none"> ・CL/FとBSAの間には有意な相関は認められなかったため、続いて実施した拡大フェーズで本剤を固定用量として更に評価した結果、本剤の推奨用量とスケジュールは、160mgの5日間連日投与後2日間休薬及び340mgの隔日投与と決定した。 </p>					Step1、用量漸増フェーズ (n=16)	Step1、拡大フェーズ (n=19)	Step2、用量漸増フェーズ (n=20)	Step2、拡大フェーズ (n=6)	全AE	15 (93.8%)	19 (100.0%)	20 (100.0%)	6 (100.0%)	グレード3以上のAE	7 (43.8%)	10 (52.6%)	8 (40.0%)	5 (83.3%)	重篤なAE	5 (31.3%)	7 (36.8%)	3 (15.0%)	4 (66.7%)	投与中止に至ったAE	5 (31.3%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	0	死亡に至ったAE	0	1 (5.3%)	1 (5.0%)	1 (16.7%)		Step1、用量漸増フェーズ (n=16)	Step1、拡大フェーズ (n=18)	Step2、用量漸増フェーズ (n=20)	Step2、拡大フェーズ (n=6)	全奏効率 (95%CI)	12.5% (1.6-38.3)	0 (0.0-18.5)	5.0% (0.1-24.9)	0 (0.0-45.9)	病勢コントロール率 (95%CI)	31.3% (11.0-58.7)	38.9% (17.3-64.3)	20.0% (5.7-43.7)	0 (0.0-45.9)
	Step1、用量漸増フェーズ (n=16)	Step1、拡大フェーズ (n=19)	Step2、用量漸増フェーズ (n=20)	Step2、拡大フェーズ (n=6)																																													
全AE	15 (93.8%)	19 (100.0%)	20 (100.0%)	6 (100.0%)																																													
グレード3以上のAE	7 (43.8%)	10 (52.6%)	8 (40.0%)	5 (83.3%)																																													
重篤なAE	5 (31.3%)	7 (36.8%)	3 (15.0%)	4 (66.7%)																																													
投与中止に至ったAE	5 (31.3%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	0																																													
死亡に至ったAE	0	1 (5.3%)	1 (5.0%)	1 (16.7%)																																													
	Step1、用量漸増フェーズ (n=16)	Step1、拡大フェーズ (n=18)	Step2、用量漸増フェーズ (n=20)	Step2、拡大フェーズ (n=6)																																													
全奏効率 (95%CI)	12.5% (1.6-38.3)	0 (0.0-18.5)	5.0% (0.1-24.9)	0 (0.0-45.9)																																													
病勢コントロール率 (95%CI)	31.3% (11.0-58.7)	38.9% (17.3-64.3)	20.0% (5.7-43.7)	0 (0.0-45.9)																																													

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

10058020試験^{10,11)}

試験デザイン	国内、第II相、非盲検、単群、多施設共同試験																																				
対象	進行性のGIST患者40例																																				
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織診でGISTと診断されている症例 ・イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブの前治療を受けており、直近のそれらの前治療に対してRECISTによるPD又は臨床上PD又は不耐と判断されている症例 																																				
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・両眼の矯正視力が共に0.5未満（万国式視力表を用いる） ・前治療に起因するCTCAEグレード2以上の未回復の毒性がある（脱毛及び皮膚色素沈着を除く） ・本試験の評価対象のがんと原疾患又は組織学の点で異なるがんの既往歴又は合併症がある 																																				
試験方法	本剤160mgを1日1回空腹時（食事の1時間前又は2時間後）に経口投与で5日間連日投与後2日間休薬を21日ごとに繰り返した。1サイクルを21日間とし、投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した。																																				
主要評価項目	中央画像判定に基づくPFS																																				
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・全奏効率 ・病勢コントロール率 ・OS ・Tumor growth rate ・Metabolic response rate ・安全性：AE、副作用、臨床検査値、心電図 ・PK解析 ・PGx解析 																																				
結果	<p>主要評価項目 中央画像判定によるRECISTに基づくPFSの中央値は、4.4ヵ月（95%CI：2.8-6.0）であった。</p> <p>副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・全奏効率は2.5%（1/40例）、病勢コントロール率は85.0%（34/40例）であった。 ・OS中央値は11.9ヵ月（95%CI：11.0-NC）であった。 </p> <p>副作用 本剤投与例の副作用発現率は100%（40/40例）であった。10%以上で発現がみられた副作用は以下のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>事象、MedDRA (ver.22.0)</th> <th>全グレード、n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>下痢</td><td>32 (80.0)</td></tr> <tr><td>食欲減退</td><td>18 (45.0)</td></tr> <tr><td>血中クレアチニン増加</td><td>17 (42.5)</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>16 (40.0)</td></tr> <tr><td>ALT増加</td><td>10 (25.0)</td></tr> <tr><td>AST増加</td><td>9 (22.5)</td></tr> <tr><td>血中ALP増加</td><td>9 (22.5)</td></tr> <tr><td>貧血</td><td>6 (15.0)</td></tr> <tr><td>倦怠感</td><td>5 (12.5)</td></tr> <tr><td>好中球数減少</td><td>5 (12.5)</td></tr> <tr><td>脱水</td><td>5 (12.5)</td></tr> <tr><td>タンパク尿</td><td>5 (12.5)</td></tr> <tr><td>発声障害</td><td>5 (12.5)</td></tr> <tr><td>夜盲</td><td>4 (10.0)</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>4 (10.0)</td></tr> <tr><td>疲労</td><td>4 (10.0)</td></tr> <tr><td>発疹</td><td>4 (10.0)</td></tr> </tbody> </table> <p>グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる</p> <p>重篤な副作用は、40例中6例に認められ、その内訳は食欲減退3例、下痢2例及び発熱性好中球減少症1例であった。特に注目すべき副作用として定義したグレード2以上の視覚異常は認められなかった。</p>	事象、MedDRA (ver.22.0)	全グレード、n (%)	下痢	32 (80.0)	食欲減退	18 (45.0)	血中クレアチニン増加	17 (42.5)	悪心	16 (40.0)	ALT増加	10 (25.0)	AST増加	9 (22.5)	血中ALP増加	9 (22.5)	貧血	6 (15.0)	倦怠感	5 (12.5)	好中球数減少	5 (12.5)	脱水	5 (12.5)	タンパク尿	5 (12.5)	発声障害	5 (12.5)	夜盲	4 (10.0)	嘔吐	4 (10.0)	疲労	4 (10.0)	発疹	4 (10.0)
事象、MedDRA (ver.22.0)	全グレード、n (%)																																				
下痢	32 (80.0)																																				
食欲減退	18 (45.0)																																				
血中クレアチニン増加	17 (42.5)																																				
悪心	16 (40.0)																																				
ALT増加	10 (25.0)																																				
AST増加	9 (22.5)																																				
血中ALP増加	9 (22.5)																																				
貧血	6 (15.0)																																				
倦怠感	5 (12.5)																																				
好中球数減少	5 (12.5)																																				
脱水	5 (12.5)																																				
タンパク尿	5 (12.5)																																				
発声障害	5 (12.5)																																				
夜盲	4 (10.0)																																				
嘔吐	4 (10.0)																																				
疲労	4 (10.0)																																				
発疹	4 (10.0)																																				

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験 (つづき)

10058030試験 (CHAPTER-GIST-301試験)^{4,5)}

試験デザイン	国内、第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験																		
対象	イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能GISTを有する患者86例																		
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織診でGISTと診断されている症例 ・イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブの前治療を受けており、直近のそれらの前治療に対してRECIST上PD又は臨床上演PD又は不耐と判定されている症例 																		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・両眼の矯正視力が共に0.5未満 (万国式試視力表を用いる) ・前治療に起因するCTCAEグレード2以上の未回復の毒性がある (脱毛及び皮膚色素沈着を除く) ・本試験の評価対象のがんと原疾患又は組織学の点で異なるがんの既往歴又は合併症がある 																		
試験方法	<p>患者を本剤投与群又はプラセボ投与群に2:1の割合でランダムに割り付けた。盲検投与期間では、盲検投与期間の投与中止基準に該当するまで割り付けられた治験薬の投与*を継続した。盲検化中央画像判定によりPDと判定された場合は盲検を解除し、非盲検投与期間の組み入れ基準を満たす場合は、非盲検投与期間で本剤の投与を受けることができた。非盲検投与は、盲検投与期間の投与中止判断から14日以内に開始し、非盲検投与期間の投与中止基準に該当するまで継続した。</p> <p>* 本剤160mg又はプラセボを1日1回5日間連日投与後2日間休薬のスケジュールで21日間を1サイクルとし、空腹時 (食事の1時間以上前又は食後2時間以降) に経口投与した。</p>																		
主要評価項目	盲検化中央画像判定に基づくPFS																		
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・OS ・全奏効率 ・病勢コントロール率 ・奏効期間 ・無増悪期間 ・治療成功期間 ・Tumor growth rate ・安全性 ・初回PD後のSecondary PFS ・健康関連生活の質 																		
結果	<p>主要評価項目 盲検投与期間の盲検化中央画像判定によるPFS中央値は、本剤投与群2.8ヵ月 (95%CI: 1.6-2.9)、プラセボ投与群1.4ヵ月 (95%CI: 0.9-1.8) で、プラセボ投与群に対する本剤投与群の優越性が検証された (片側p=0.006、層別log-rank検定)。また、プラセボ投与群に対する本剤投与群のHRは0.51であった。</p> <p style="text-align: center;">無増悪生存率 (%)</p> <p style="text-align: center;">無作為割付からの期間 (月)</p> <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>at risk</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤投与群</td> <td>58</td> <td>14</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ投与群</td> <td>28</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	at risk	0	3	6	9	12	本剤投与群	58	14	2	1	0	プラセボ投与群	28	6	1	1	0
at risk	0	3	6	9	12														
本剤投与群	58	14	2	1	0														
プラセボ投与群	28	6	1	1	0														

V. 治療に関する項目

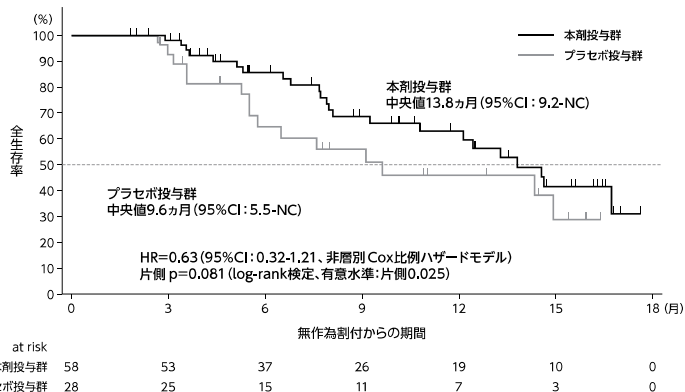
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

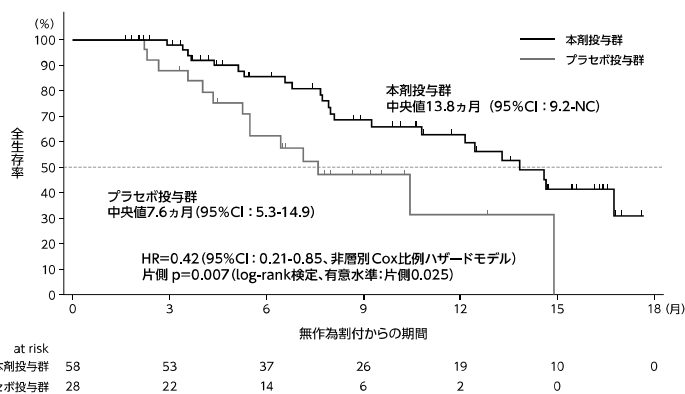
(つづき)

副次評価項目

・OS中央値は、本剤投与群13.8ヵ月(95%CI: 9.2-NC)、プラセボ投与群9.6ヵ月(95%CI: 5.5-NC)、HRは0.63であった(片側 $p=0.081$ 、log-rank検定)。



・クロスオーバー(プラセボの投与中止後に本剤を投与すること)によるOSへのバイアスを補正するため、RPSFTモデルを用いて解析を行った。その結果、OS中央値は本剤投与群13.8ヵ月(95%CI: 9.2-NC)、プラセボ投与群7.6ヵ月(95%CI: 5.3-14.9)、HRは0.42であった(片側 $p=0.007$ 、log-rank検定)。



結果
(つづき)

・本剤投与群及びプラセボ投与群共に完全奏効例、部分奏効例は認められなかった。
・病勢コントロール率は、本剤投与群27.6%(16/58例)、プラセボ投与群21.4%(6/28例)であった。

副作用

本剤投与群及びプラセボ投与群の副作用発現率はそれぞれ93.1%(54/58例)及び39.3%(11/28例)であった。

いずれかの群で10%以上の発現がみられたものは以下のとおりであった。

事象	本剤投与群 (n=58)	プラセボ投与群 (n=28)	n (%)
MedDRA (ver.23.0)			
下痢	43 (74.1)	4 (14.3)	
食欲減退	18 (31.0)	2 (7.1)	
倦怠感	15 (25.9)	3 (10.7)	
血中クレアチニン増加	15 (25.9)	2 (7.1)	
悪心	14 (24.1)	3 (10.7)	
腎機能障害	9 (15.5)	0	
夜盲	8 (13.8)	0	

盲検投与期間では、重篤な副作用は58例中6例に認められ、下痢、

結果
(つづき)

	<p>出血性十二指腸潰瘍、腸炎、肝機能異常、肝障害、脱水及び食欲減退が各1例であった。非盲検投与期間では、重篤な副作用は18例中2例に認められ、貧血及び腹腔内出血が各1例であった。特に注目すべき副作用として定義したグレード2以上の視覚異常は2例に認められ、いずれもグレード2であった。</p>										
	<p>グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる</p>										
<p>2) 安全性試験</p>	<p>該当資料なし</p>										
<p>(5) 患者・病態別試験</p>	<p>該当資料なし</p>										
<p>(6) 治療的使用</p>	<p>以下の一般使用成績調査を実施する。</p>										
<p>1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容</p>	<p>[一般使用成績調査]</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="497 705 710 739">対象</td> <td data-bbox="710 705 1442 739">重度の下痢、眼障害、出血</td> </tr> <tr> <td data-bbox="497 739 710 884">目的</td> <td data-bbox="710 739 1442 884"> <p>本調査は、以下の事項を把握することを主な目的とし、使用実態の把握や医薬品を有効かつ安全に使用するための情報の収集を本剤が投与された全症例を対象に行う。</p> <p>1) 使用実態下における副作用の発生状況及び未知の副作用</p> <p>2) 安全性、有効性等に影響を与えられとされる要因</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="497 884 710 918">調査方法</td> <td data-bbox="710 884 1442 918">中央登録方式</td> </tr> <tr> <td data-bbox="497 918 710 952">観察期間</td> <td data-bbox="710 918 1442 952">15週間</td> </tr> <tr> <td data-bbox="497 952 710 985">目標症例数</td> <td data-bbox="710 952 1442 985">がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 100例</td> </tr> </table>	対象	重度の下痢、眼障害、出血	目的	<p>本調査は、以下の事項を把握することを主な目的とし、使用実態の把握や医薬品を有効かつ安全に使用するための情報の収集を本剤が投与された全症例を対象に行う。</p> <p>1) 使用実態下における副作用の発生状況及び未知の副作用</p> <p>2) 安全性、有効性等に影響を与えられとされる要因</p>	調査方法	中央登録方式	観察期間	15週間	目標症例数	がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 100例
対象	重度の下痢、眼障害、出血										
目的	<p>本調査は、以下の事項を把握することを主な目的とし、使用実態の把握や医薬品を有効かつ安全に使用するための情報の収集を本剤が投与された全症例を対象に行う。</p> <p>1) 使用実態下における副作用の発生状況及び未知の副作用</p> <p>2) 安全性、有効性等に影響を与えられとされる要因</p>										
調査方法	中央登録方式										
観察期間	15週間										
目標症例数	がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 100例										
<p>2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要</p>	<p>該当資料なし</p>										
<p>(7) その他</p>	<p>該当しない</p>										

VI. 薬効薬理に関する項目

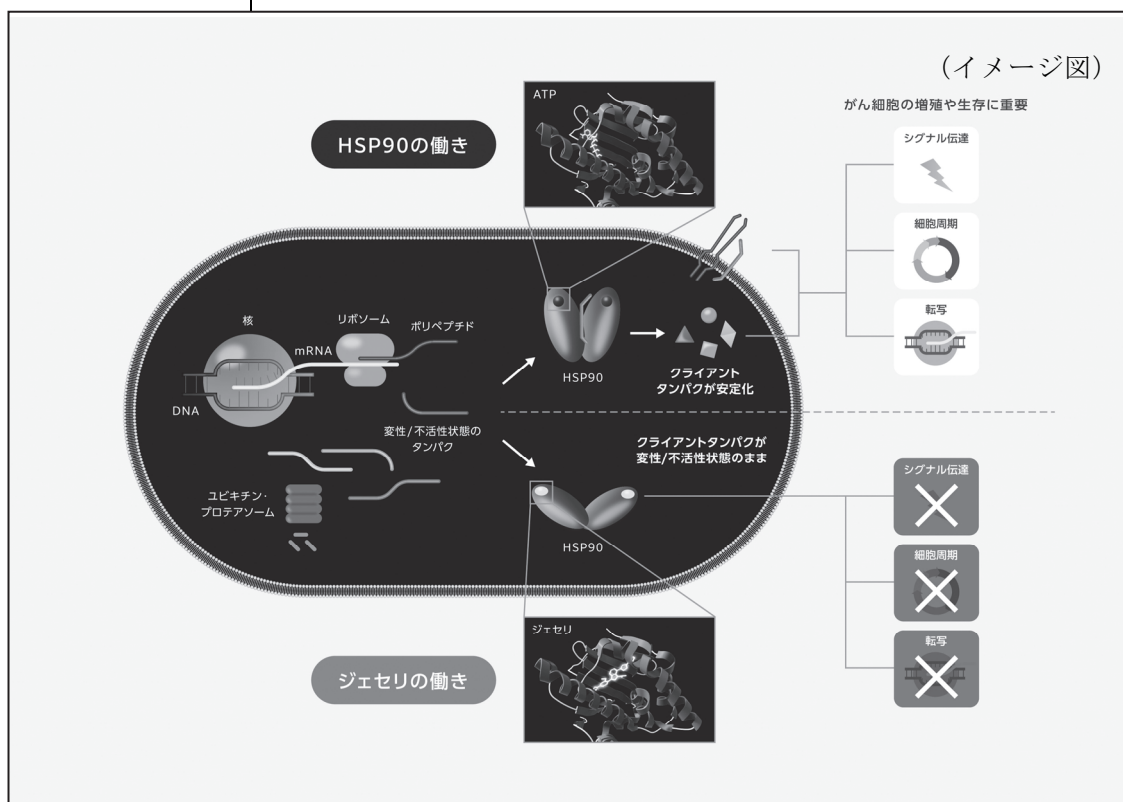
1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、Heat Shock Protein 90 (HSP90) のN末端のATP結合部位に作用する選択的なHSP90阻害剤である。HSP90は分子シャペロンとして機能し、クライアントタンパクと呼ばれる一群のタンパクの安定化に寄与する。これまでに200種類を超えるHSP90クライアントタンパクが同定されており、その多くが受容体型チロシンキナーゼ、シグナル伝達因子、細胞周期関連因子、転写因子等のがん細胞の増殖・生存に重要な因子であることが報告されている^{1,2)}。本剤はHSP90によるクライアントタンパクの高次構造の形成を阻害することにより、腫瘍の増殖に参与するタンパクの発現量の減少、アポトーシスの誘導等を介して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。



(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1) HSP90 に対する阻害活性 (*in vitro*)¹²⁾

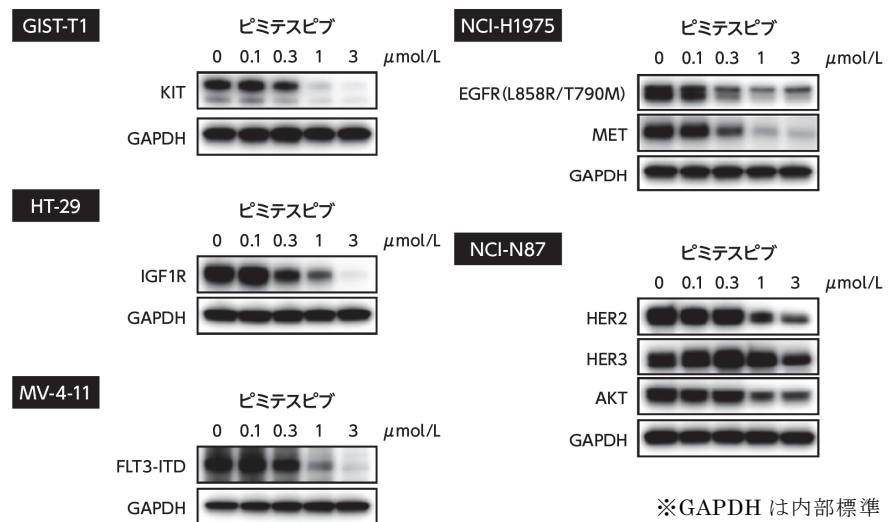
ピミテスピブのヒト組換えHSP90 α 及びHSP90 β に対する阻害活性は既存のHSP90阻害作用を持つゲルダナマイシン*との競合結合試験により評価した。その結果、蛍光標識したゲルダナマイシン* (終濃度5nmol/L) とHSP90 α (終濃度25nmol/L) 及びHSP90 β (終濃度50nmol/L) に対するピミテスピブのIC₅₀ (平均値±標準偏差) はそれぞれ148±28nmol/L及び210±26nmol/Lであった。

*本邦未承認

2) HSP90クライアントタンパクに対する作用 (*in vitro*)¹³⁾

受容体型チロシンキナーゼであるKIT、EGFR (L858R/T790M)、MET、IGF1R、HER2、HER3、AKT及びFLT3-ITDを発現するヒト腫瘍細胞株に対してピミテスピブを24時間処理した後のHSP90クライアントタンパクの発現量を評価した。その結果、ピミテスピブによる濃度依存的な発現量の減少は、ヒトGIST株GIST-T1のKIT、ヒト大腸がん株HT-29のIGF1R、ヒト白血病株MV-4-11のFLT3-ITD、ヒト肺がん株NCI-H1975のEGFR (L858R/T790M) 及びMET、ヒト胃がん株NCI-N87のHER2、HER3及びAKTで認められた。

各種細胞株におけるピミテスピブ処理時のHSP90クライアントタンパクに対する作用



3) がん細胞の増殖・生存に関与するシグナル伝達因子に対する影響とアポトーシス誘導 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒトGIST株GIST-T1に対してピミテスピブを12時間又は24時間処理した後のシグナル伝達因子への影響と、アポトーシス誘導作用について評価した。その結果、ピミテスピブはKITの発現量の減少に伴うリン酸化型KITの減少に加えて、KITの下流シグナル因子であるリン酸化型AKT及びリン酸化型p44/42MAPKを減少させ、更にアポトーシス誘導の指標の1つであるCaspase 3/7の活性を亢進させた。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績
(つづき)

4) ヒト腫瘍細胞株に対する細胞増殖抑制効果 (*in vitro*)¹⁵⁾

ピミテスピブの様々な組織由来のヒト腫瘍細胞株に対する抗腫瘍効果を評価した。ヒト前立腺がん株DU145、ヒトGIST株GIST-T1、ヒト乳がん株Hs578T、ヒト大腸がん株HT-29、ヒト白血病株Kasumi-1及びMV-4-11、ヒト肺がん株NCI-H146及びNCI-H1975、ヒト胃がん株NCI-N87及びヒト卵巣がん株SK-OV-3を播種したマイクロプレートにピミテスピブを添加し、3日後の細胞増殖抑制効果 (IC₅₀) を算出した。その結果、ピミテスピブは評価したすべての細胞株の増殖を抑制し、各細胞株に対するピミテスピブのIC₅₀は0.100-2.31 μ mol/Lであった。

ヒト腫瘍細胞株に対するピミテスピブの増殖抑制効果 (n=3)

細胞株	がん腫	IC ₅₀ 値 (μ mol/L)
DU145	前立腺がん	0.383 \pm 0.0454
GIST-T1	GIST	0.311 \pm 0.0780
Hs578T	乳がん	0.493 \pm 0.143
HT-29	大腸がん	0.394 \pm 0.0520
Kasumi-1	白血病	0.197 \pm 0.0289
MV-4-11	白血病	0.100 \pm 0.0136
NCI-H146	小細胞肺がん	0.323 \pm 0.0225
NCI-H1975	非小細胞肺がん	0.485 \pm 0.0571
NCI-N87	胃がん	0.175 \pm 0.00994
SK-OV-3	卵巣がん	2.31 \pm 0.658

平均IC₅₀は0.517 \pm 0.196 μ mol/L

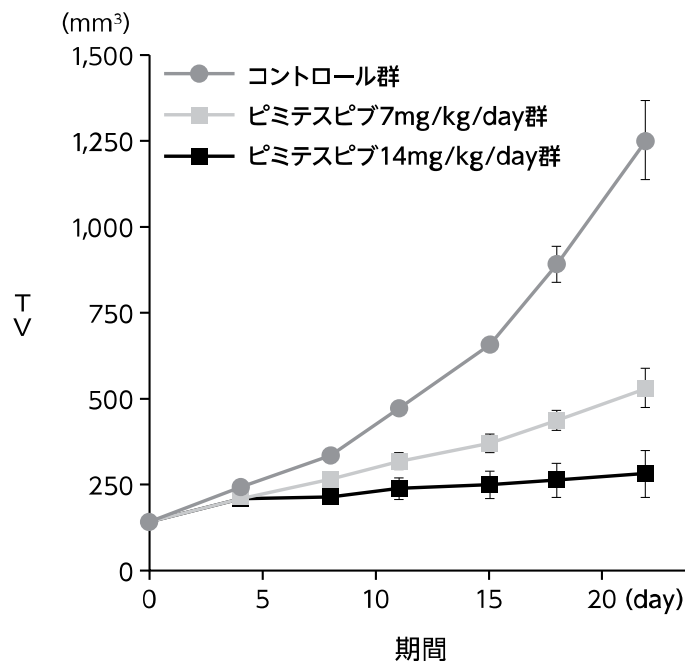
平均値 \pm 標準偏差

(2) 薬効を裏付ける
試験成績
(つづき)

5) ヒト GIST 株 GIST-T1 に対する抗腫瘍効果 (マウス)¹⁶⁾

活性型の変異 KIT (del V560-Y578) を発現している GIST 株 GIST-T1 のヌードマウス皮下移植モデルを用いて、ピミテスピブの抗腫瘍効果を評価した。群分け日を Day 0 とし、ピミテスピブを 7mg/kg/day 及び 14mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 3 週間繰り返すスケジュール (Day 1~5、Day 8~12 及び Day 15~19 に投与) で経口投与した。いずれの用量についても評価期間中に動物の死亡、異常所見及び Day 0 と比較した 20%以上の体重減少は認められず、忍容性が確認された。Day 22 における TV の Treatment/Control (T/C、%) は 7mg/kg/day 及び 14mg/kg/day のピミテスピブ投与群でそれぞれ 42.7%及び 22.9%となり、いずれの用量においても抗腫瘍効果が認められた。

ヒト GIST 株 GIST-T1 ヌードマウス皮下移植モデルにおける
ピミテスピブ投与による TV の推移 (平均値±標準偏差、n=6)



ヒト GIST 株 GIST-T1 ヌードマウス皮下移植モデルにおける
ピミテスピブの抗腫瘍効果 (n=6)

	投与量 (mg/kg/day)	TV* (mm ³) 平均値±標準偏差	p値**	T/C*** (%)
コントロール群	-	1,251.7±116.4	-	100.0
ピミテスピブ群	7	535.0±56.4	<0.0001	42.7
	14	286.8±66.5	<0.0001	22.9

コントロール群には0.5w/v% HPMC水溶液を投与

* Day 22のTV; TV (mm³) = (長径) × (短径) × (短径) / 2

** Dunnett検定でコントロール群と比較

*** Day 22のT/C比; T/C (%) = (ピミテスピブ群の平均TV) / (コントロール群の平均TV) × 100

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績
(つづき)

6) イマチニブ耐性ヒト GIST 株に対する有効性 (マウス)¹⁷⁾
KIT (del V560-Y578、D820Y) 又は KIT (del V560-Y578、D820V) が発現しているヒト GIST 株のヌードマウス皮下移植モデルを用いて、ピミテスピブの抗腫瘍効果を評価した。ピミテスピブを 14mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 3 週間繰り返すスケジュール (Day 1~5、Day 8~12 及び Day 15~19 に投与) で経口投与した。その結果、ピミテスピブによる抗腫瘍効果が認められた。

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

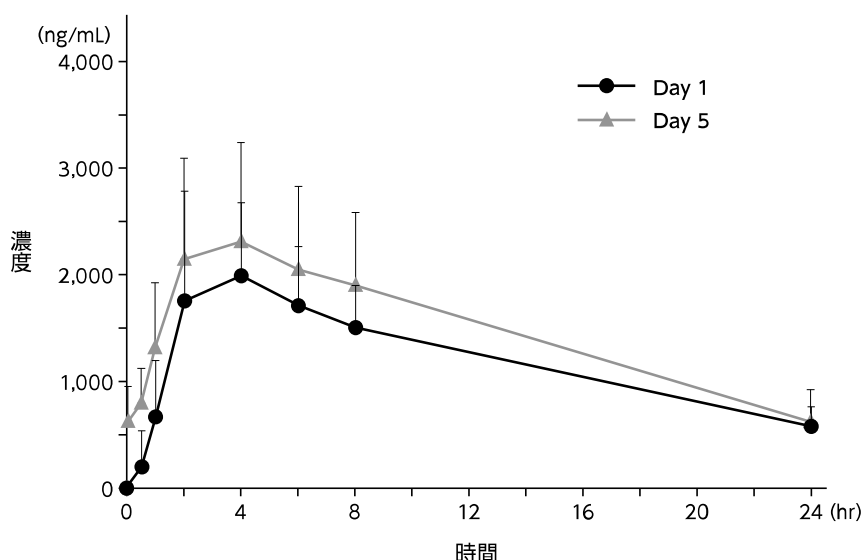
(2) 臨床試験で確認さ
れた血中濃度

単回及び反復投与（日本人固形がん患者）⁹⁾

国内第 I 相試験（10058050試験）に登録された日本人固形がん患者22例に本剤160mg（申請用製剤）を1日1回空腹時に連日経口投与した時、血漿中濃度は投与開始後5日目までには定常状態に達していると考えられ、 C_{max} 及び AUC_{last} の蓄積率はそれぞれ約1.19及び約1.27であった。

5日間連日経口投与した時の平均血漿中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりであった。

日本人固形がん患者に本剤160mgを経口投与した時の血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差、n=22）



日本人固形がん患者に本剤160mgを経口投与した時のPKパラメータ

日	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
1	22	2,263± 758	3.87 (1.00-8.00)	28,394± 7,351	38,570± 9,686*	11.22±3.48*
5	22	2,600± 942	2.98 (1.00-7.98)	35,277± 12,003	算出せず	10.40±2.32*

平均値±標準偏差、 T_{max} のみ中央値（範囲）、* n=18

(3) 中毒域

該当資料なし

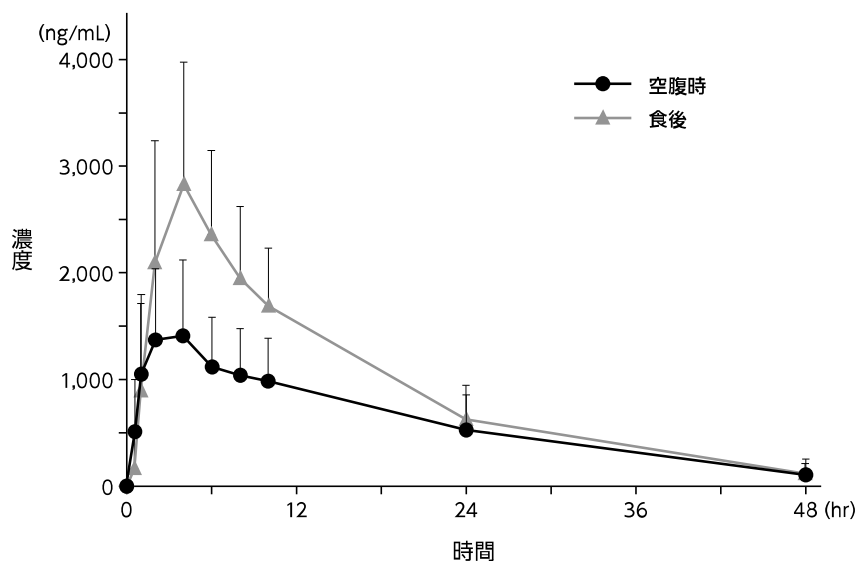
VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（日本人固形がん患者）^{8,18)}

国内第 I 相試験（10058040試験）に登録された日本人固形がん患者16例に本剤160mg（申請用製剤）を1日1回食後に単回経口投与した時、空腹時と比較して C_{max} は約1.9倍、 AUC_{inf} は約1.6倍増加した。また、 T_{max} は摂食下投与で有意に遅延を認めた（ $p=0.0490$ 、Wilcoxon符号順位検定）。本剤の曝露は、食事により上昇することが確認されたが、曝露-反応解析により、低曝露群と比較して高曝露群ではグレード3以上の副作用の発現割合や、減量に至った副作用の発現割合が高かったことから、空腹時に投与時間が設定された。

日本人固形がん患者に空腹時及び食後に本剤160mgを経口投与した時の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、 $n=16$ ）



日本人固形がん患者に空腹時及び食後に本剤160mgを経口投与した時のPKパラメータ

食事の条件	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
空腹時	16	1,625±706	2.03 (0.93-7.53) 7.53)	29,922±13,996	29,384±10,388*	12.54±2.48*
食後	16	3,046±967	4.02 (1.07-10.03) 7.53)	45,479±15,366	49,345±16,097*	10.02±1.87*

平均値±標準偏差、 T_{max} のみ中央値（範囲）、* $n=15$

2) 併用薬の影響^{19,20)}

① CYP3Aで代謝される薬剤¹⁹⁾

がん患者におけるCYP3A基質薬であるミダゾラムのPKに対する本剤160mgの5日間1日1回反復投与の影響をPBPKモデル解析で予測した。その結果、本剤とミダゾラムを併用すると、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-72} はそれぞれ2.09倍及び3.16倍に上昇することが予測された。本剤をCYP3A阻害による薬物相互作用を受けやすい基質薬と併用する時には、併用薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性があるため、注意する必要がある（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）。

② MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤¹⁹⁾

がん患者におけるMATE基質薬であるメトホルミンのPKに対する本剤160mgの5日間1日1回反復投与の影響をPBPKモデル解析で予測した。その結果、本剤とメトホルミンを併用すると、メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-72} はそれぞれ1.60倍及び2.12倍に上昇することが予測された。本剤をMATE1及びMATE2-K阻害による薬物相互作用を受けやすい基質薬と併用する時には、併用薬剤の血漿中

	<p>濃度を上昇させる可能性があるので注意する必要がある（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）。</p> <p>③ 胃酸抑制薬²⁰⁾ 胃酸抑制薬（プロトンポンプ阻害薬、H₂-受容体拮抗薬、制酸薬等）の併用により相対バイオアベイラビリティが0.853倍に低下すると推定された。曝露－反応解析により曝露と有効性の相関はみられなかったことから、胃酸抑制薬の併用が有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析（2）パラメータ変動要因」の項参照）。 「VII. 6. 代謝（2）代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」の項、「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照</p>
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	ノンコンパートメント法
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	日本人固形がん患者18例に本剤160mgを経口投与した時のCL/Fの平均値（CV%）は、4.39L/hr（24.6%）であった ⁹⁾ 。
(5) 分布容積	日本人固形がん患者18例に本剤160mgを経口投与した時の見かけの分布容積の平均値（CV%）は、70.2L（36.1%）であった ⁹⁾ 。
(6) その他	該当しない
3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	GISTを含む進行固形がん患者を対象とした5試験（10058010試験、10058020試験、10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験、10058040試験及び10058050試験）のデータ（194例から得られた2,434点の血漿中濃度）を用いてPPK解析 ²¹⁾ を実施した。本剤の血漿中濃度プロファイルは、ラグタイムと一次吸収過程を伴う2コンパートメントモデルで記述された。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因

1) 内因性要因²²⁾

① 年齢

PPK解析の解析対象者の年齢の中央値は61歳（範囲：32～81歳）であった。PPK解析の結果、本剤のPKに年齢は影響を及ぼさないと考えられた。

② 性別

PPK解析の解析対象者の性別の割合は、男性57%及び女性43%であった。PPK解析の結果、本剤のPKに性別は影響を及ぼさないと考えられた。

③ 体格

PPK解析の解析対象者の体重の中央値は59.6kg（範囲：37.4～103kg）であった。また、BSAの中央値は1.65m²（範囲：1.28～2.16m²）であった。PPK解析の結果、本剤のPKに体重及びBSAは影響を及ぼさないと考えられた。

④ 民族

PPK解析の解析対象者のほとんど（97%）が日本人であり、白人はわずか3%であった。人種はいずれのPKパラメータの共変量としても選択されなかったが、サンプルサイズに偏りがあるため、本剤のPKに人種が影響するかは結論づけられなかった。

国内・海外第I相試験（10058010試験）⁶⁾に登録され、本剤160mgを反復投与された日本人と英国で登録された患者（白人）の本剤のPKパラメータを比較した。その結果、C_{max}及びAUC_{last}に有意な差はみられなかった（C_{max}：p=0.154、AUC_{last}：p=0.813、対応のないt検定）。現時点で白人のPKデータは限られているものの、日本人と白人において本剤のPKに顕著な違いはないと考えられた。

⑤ 肝機能障害

本剤は肝臓で代謝され、主要な消失経路は肝クリアランスと考えられた。PPK解析のデータセットには、194例（正常な肝機能の153例、軽度の肝機能障害41例）のベースライン時のAST、ALT、ALP及びアルブミン等の肝機能のマーカーが含まれた。いずれのマーカーも最終モデルにおいて統計学的に有意な共変量ではなく、軽度の肝機能障害は本剤の曝露量に影響を与えないと考えられた。中等度及び重度の肝機能障害を有する患者のデータは得られなかった。

⑥ 腎機能障害

本剤を107.5mg/m²で投与した時の尿中排泄率は2.2%であり、尿中排泄は主たる消失経路ではないと考えられた。PPK解析のデータセットには、194例（正常な腎機能の79例、軽度の腎機能障害95例、中等度の腎機能障害20例）のベースライン時のクレアチニンクリアランスのデータが含まれた。クレアチニンクリアランスは、最終モデルにおいて統計学的に有意な共変量ではなく、軽度及び中等度の腎機能障害は本剤の曝露量に影響を与えないと考えられた。重度の腎機能障害を有する患者又は透析中の患者のデータは得られなかった。

2) 外因性要因¹⁸⁾

① 食事の影響

「VII. 1. 血中濃度の推移（4）食事・併用薬の影響」の項参照

② 使用する製剤の影響

PPK解析の解析結果から、使用した製剤はKaの共変量として選択され、Kaは申請用製剤に対して開発用製剤で1.587倍に上昇すると推定されたが、シミュレーションの結果より、使用する製剤の違いによるPKパラメータ（C_{max}及びAUC）への影響は限定的であると考えられた。

③ 胃切除及び小腸切除の影響

PPK解析のデータセットには194例（胃切除あり：21例、小腸切除あり：52例）の胃切除及び小腸切除のデータが含まれた。胃切除及び小腸切除は、最終モデルにおいて統計学的に有意な共変量ではなく、本剤のPKに影響を与えないと考えられた。

4. 吸 収

胃切除及び小腸切除の影響^{10,21)}

PPK解析の結果、胃切除及び小腸切除は、最終モデルにおいて統計学的に有意な共変量ではなかった（「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析（2）パラメータ変動要因」の項参照）。

国内第Ⅱ相試験（10058020 試験）において、胃切除及び小腸切除が本剤のPKに与える影響を検討した。胃切除歴の有無別のDay 5における本剤のPKパラメータ（ C_{max} 、 C_{trough} 、 AUC_{last} 、 T_{max} ）を比較したところ、PKパラメータに有意な差はなかった。小腸切除歴のない患者と小腸切除歴のある患者においてPKパラメータを比較したところ、PKパラメータに有意な差はなかった。以上のことから、本剤のPKに及ぼす胃切除及び小腸切除の影響はないと考えられた。

5. 分 布

(1) 血液－脳関門
通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

雄性白色ラットに $[^{14}C]$ ピミテスピブを $8mg/kg$ で単回経口投与した時、
大脳及び小脳における放射能は定量下限未満もしくは定量下限付近であった。

(2) 血液－胎盤関門
通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への
移行性

1) 組織中放射能濃度

〈参考：ラット〉

雄性白色ラットに $[^{14}C]$ ピミテスピブを $8mg/kg$ で単回経口投与した時、放射能は広く分布し、多くの組織で投与後 4 時間に最高値を示した。投与後24時間では、肝臓及び小腸を除いてすべての組織で定量下限未満となり、投与後48時間では、すべての組織で定量下限未満であった。

雄性有色ラットに $[^{14}C]$ ピミテスピブを $8mg/kg$ で単回経口投与した時、投与後 168 時間でもぶどう膜及び網膜上皮細胞では放射能が検出された。

2) 血球移行性 (*in vitro*)

ピミテスピブのヒトにおける血液/血漿中濃度比は $0.5\sim 10\mu g/mL$ の範囲で $0.525\sim 0.658$ であり、ピミテスピブは主に血漿に分布すると考えられた²³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒトにおけるピミテスピブの *in vitro* 血漿蛋白結合率を限外ろ過法により測定した。ピミテスピブの *in vitro* 血漿蛋白結合率は、 $0.5\sim 10\mu g/mL$ の範囲で $93.1\sim 93.6\%$ であった。また、ヒト血漿での主要結合蛋白はアルブミンであると考えられた²⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び 代謝経路

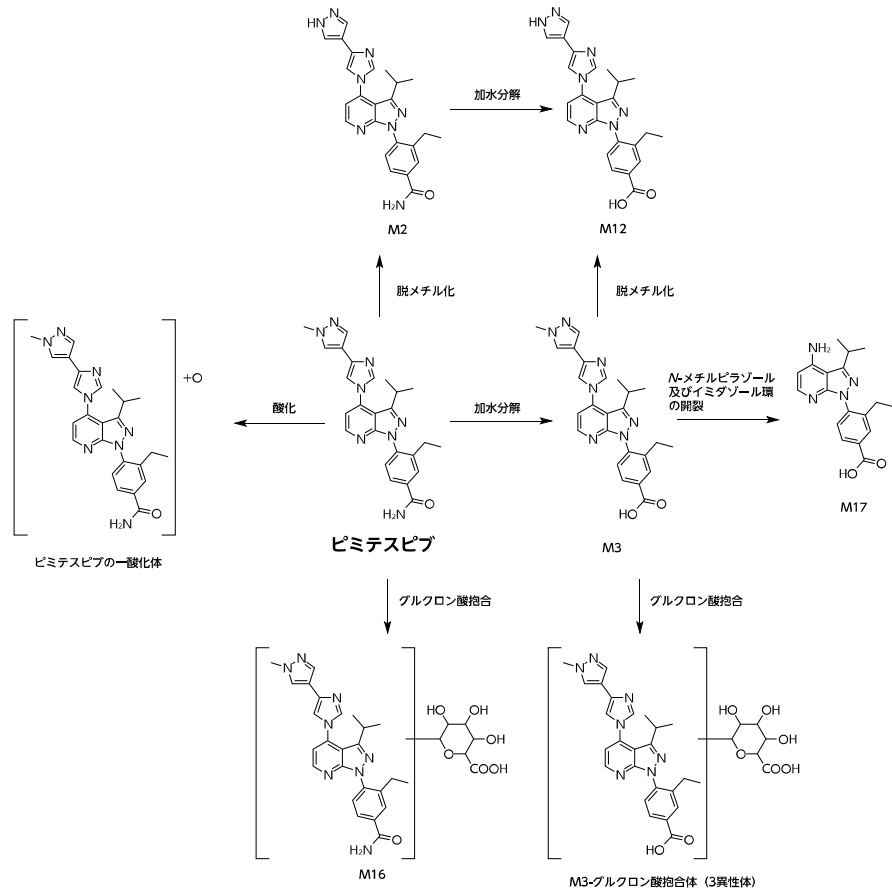
代謝部位：主に肝臓と推定される²⁵⁾。

ヒト肝細胞中で¹⁴C]ピミテスピブを37°Cで120分間インキュベーションすると、主にアミド加水分解体(M3)が生成された。また、*N*-脱メチル体(M2)の生成もわずかであるが確認された。

国内・海外第I相試験(10058010試験)⁶⁾に登録された日本人固形がん患者のうち本剤を150.5mg/m²で投与した3例の血漿及び尿中の代謝物の検索及び構造推定を実施した。本剤投与後の血漿においては、ピミテスピブとM3が主要成分として確認された。これら以外に微量な代謝物として、M2、M3の*N*-脱メチル体(M12)、ピミテスピブのグルクロン酸抱合体(M16)及び複数のM3のグルクロン酸抱合体が検出された。尿試料においても、ピミテスピブとM3が主要な成分として確認された。これら以外に微量な代謝物として、M2、M12、ピミテスピブの一酸化体、M16、複数のM3のグルクロン酸抱合体及びM3のイミダゾール環が開裂した代謝物(M17)が検出された。ピミテスピブの代謝経路は、主にアミド加水分解によるM3の生成と考えられた。

ヒトにおける推定代謝経路は以下に示すとおりである。

ピミテスピブのヒトにおける推定代謝経路



注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」、本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはピミテスピブとして1日1回160mgを空腹時に投与する。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

<p>(2) 代謝に関与する 酵素（CYP等） の分子種、寄与率</p>	<p>1) 代謝に関与する酵素・寄与率²⁶⁾ 遺伝子組換えヒトCYP発現系及びCES発現系と共にピミテスピブ（10μmol/L）をインキュベーションした時のM2及びM3の生成を検討した。M2はCYP3A4及びCYP3A5の発現系により、M3はCES1の発現系により生成が確認され、CYP及びCES2の発現系ではほとんど生成しなかった。 ヒト肝細胞でM2及びM3の代謝物生成に対する阻害剤の影響を検討した。M2の生成速度は、1-アミノベンゾトリアゾール（非特異的CYP阻害剤）及びトロレアンドマイシン（CYP3A阻害剤）によって低下した。M3の生成速度は、ビス（4-ニトロフェニル）ホスフェート（非特異的CES阻害剤）及びジギトニン（CES1阻害剤）によって低下した。不活化した肝細胞や肝細胞非存在下では、M2及びM3の生成はみられなかった。ヒト肝細胞におけるキネティクスの検討から、約10%にCYP3A（M2の生成）が、約90%にCES1（M3の生成）が関与していると考えられた。</p>
<p>(3) 初回通過効果の 有無及びその割合</p>	<p>2) 代謝酵素に対する阻害作用・誘導作用²⁷⁾ ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3Aに対するピミテスピブの可逆的阻害能を評価したところ、相互作用のリスクは低いと考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いて、これら7種類のCYP分子種に対するピミテスピブの時間依存的阻害能を評価したところ、CYP3Aに対する時間依存的阻害がみられた。 凍結ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4のmRNA発現に対するピミテスピブの誘導能を評価したところ、30μmol/Lまでの濃度範囲で、これらの分子種のmRNA発現の誘導はみられなかった。</p> <p>該当資料なし</p>
<p>(4) 代謝物の活性の 有無及び活性比、 存在比率</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>7. 排 泄</p>	<p>国内・海外第 I 相試験（10058010試験）に登録された日本人固形がん患者6例に本剤を107.5mg/m²で経口投与した時、未変化体の尿中排泄率は2.2%であり、尿中排泄は主たる消失経路ではないと考えられた⁶⁾。</p>
<p>8. トランスポーターに 関する情報</p>	<p>ピミテスピブのABCトランスポーター（P-gp及びBCRP）及びSLCトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1及びMATE2-K）に対する阻害能について評価したところ、ピミテスピブは、MATE1及びMATE2-Kを阻害する可能性が示された。また、ピミテスピブが各種トランスポーターの基質であるかを検討したところ、P-gp及びBCRPの基質であったが、OATP1B1及びOATP1B3の基質ではないと考えられた²⁷⁾。</p>
<p>9. 透析等による除去率</p>	<p>該当資料なし</p>

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者における検討²¹⁾

GISTを含む固形がん患者194例（正常な腎機能の79例、軽度の腎機能障害95例、中等度の腎機能障害20例）を対象としたPPK解析において、クレアチニンクリアランスは、統計学的に有意な共変量ではなく、軽度及び中等度の腎機能障害は本剤の曝露量に影響を与えないと考えられた。なお、重度の腎機能障害を有する患者又は透析中の患者のデータは得られなかった（「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析（2）パラメータ変動要因」の項参照）。

2) 肝機能障害患者における検討²¹⁾

GISTを含む固形がん患者194例（正常な肝機能の153例、軽度の肝機能障害41例）を対象としたPPK解析において、AST、ALT、ALP及びアルブミン等の肝機能のマーカーは、統計学的に有意な共変量ではなく、軽度の肝機能障害は本剤の曝露量に影響を与えないと考えられた。なお、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者のデータは得られなかった（「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析（2）パラメータ変動要因」の項参照）。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

〈解説〉

患者の安全確保及び適正使用の推進のために、抗悪性腫瘍剤の一般的な記載に準じて設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

過敏症が発現する可能性があること、医薬品の一般的な注意事項に準じて設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 重度の下痢があらわれることがあるので、定期的に症状を確認するなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.1 参照]
- 8.2 眼障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に眼の異常の有無を確認し、必要に応じて検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.2 参照]

〈解説〉

- 8.1 10058030試験 (CHAPTER-GIST-301試験)^{4,5)}及び安全性併合解析において、グレード3以上の下痢が発現しており、重度の下痢により脱水をきたし、重篤な腎障害を発現し入院に至った患者が2例報告された。重症化する可能性があることを注意喚起し、定期的に症状を確認する等、患者の状態を十分に観察することを促すために設定した。
- 8.2 臨床試験では、夜盲、霧視、視力障害等の眼障害が高頻度に発現しており、患者の日常生活への影響を踏まえリスクベネフィットに影響を与える可能性があるため、定期的に眼の異常の有無を確認する等、患者の状態を十分に観察することを促すために設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度（総ビリルビンが基準値上限 1.5 倍より高い）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。

〈解説〉

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。本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。GIST患者の安全性併合解析において登録時の肝機能別（正常、軽度）のAE及び副作用発現割合を比較検討した結果、グレード3以上のAE及び副作用の発現割合は、正常の患者に比べて軽度肝機能障害の患者で高くなった。臨床試験の登録基準より中等度及び重度の肝機能障害を有する患者の安全性情報が得られていないことから、肝機能障害患者の安全性プロファイルが確立されていないことを踏まえ設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 生殖可能な患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験（ラット）で膈上皮のアポトーシス小体増加、卵巣の多巣性嚢胞、白斑、黄体減少及び間質腺増生が報告されている。動物実験（ラット及びイヌ）で精細管変性及び副生殖腺の萎縮性変化、精巣上体での精子減少を伴う胚上皮の変性/壊死が報告されている。
- 9.4.2 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2 参照]

〈解説〉

- 9.4.1 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験²⁸⁾の結果、雄性及び雌性生殖器への影響が認められたことから設定した。
- 9.4.2 ラットを用いた生殖発生毒性試験²⁹⁾の結果、胚・胎児に対して発育抑制作用、催奇形性及び胎生致死が認められたことから設定した。遺伝毒性試験³⁰⁾成績から、染色体構造異常誘発作用が認められた。また、ラットを用いた反復投与毒性試験²⁸⁾の結果、雌性生殖器への影響が認められ、雌性受胎能へ影響を与える可能性があると考えられたことから設定した。
- 9.4.3 遺伝毒性試験³⁰⁾成績から、染色体構造異常誘発作用が認められた。また、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験²⁸⁾の結果、雄性生殖器への影響が認められ、雄性受胎能へ影響を与える可能性があると考えられたことから設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量（AUC）以下の曝露量で胚・胎児に対して発育抑制、催奇形性及び胎生致死が認められている。[9.4.2 参照]

〈解説〉

がん化学療法後に増悪したGISTは予後不良な疾患であり、更に他の治療選択肢が極めて限られている。しかしながらラットを用いた生殖発生毒性試験²⁹⁾の結果、胚・胎児に対して発育抑制作用、催奇形性及び胎生致死が認められたことから、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には、胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性があるため、設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して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。

〈解説〉

非臨床試験又はヒトで乳汁移行に関するデータはないが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、本剤の薬理作用からヒトで哺乳中の児における影響が懸念されるため、本剤の投与中は授乳しないことが望ましいと考え設定した。

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

本剤は、CYP3A、MATE1及びMATE2-Kの阻害作用を示す。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、アルプラゾラム、アトルバスタチン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	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。
MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 メトホルミン、ピルシカイニド、プロカインアミド等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がMATE1及びMATE2-K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。

〈解説〉

薬物相互作用に関する臨床薬理試験は実施されていないが、非臨床試験データ及びPBPKモデルによるシミュレーションに基づき、本剤の使用に際しては注意する必要があるため設定した。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢

重度の下痢（16.0%）により脱水をきたし、重篤な腎障害があらわれることがある。 [8.1 参照]

11.1.2 眼障害

夜盲（12.0%）、霧視（5.3%）、視力障害（5.3%）、網膜静脈閉塞（1.3%）、網膜症（1.3%）、後天性色覚異常（1.3%）等があらわれることがある。 [8.2 参照]

11.1.3 出血

腹腔内出血（1.3%）、出血性十二指腸潰瘍（1.3%）等があらわれることがある。

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(1) 重大な副作用と
初期症状
(つづき)

〈解説〉

- 11.1 頻度は10058030試験 (CHAPTER-GIST-301試験) ^{4,5)}の盲検投与期間及び/又は非盲検投与期間75例に発現した副作用に基づき記載した。
- 11.1.1 臨床試験では、グレード3以上の下痢が発現しており、重度の下痢により脱水をきたし、重篤な腎障害を発現し入院に至った2例が報告された。重症化する可能性があることを注意喚起し、定期的に症状を確認する等、十分な観察を促すために設定した。
- 11.1.2 臨床試験では、夜盲、霧視、視力障害等の眼障害が高頻度に発現しており、患者の日常生活への影響を踏まえリスクベネフィットに影響を与える可能性があるため、定期的に症状を確認する等、十分な観察を促すために設定した。
- 11.1.3 臨床試験では、有害事象の発現割合がプラセボ投与群に比べ本剤投与群において高い割合で認められたこと、本剤との因果関係が否定できない重篤な腹腔内出血、出血性十二指腸潰瘍が発現していることから注意喚起し、定期的に症状を確認する等、十分な観察を促すために設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
精神神経系			発声障害
血液		貧血	血小板数減少
感覚器	味覚障害		
肝臓		ALT上昇、AST上昇、肝障害	血中ビリルビン増加、ALP増加
呼吸器			肺炎
腎臓・泌尿器	腎機能障害、血中クレアチニン増加 (28.0%)		膀胱炎、排尿困難、蛋白尿
消化器	下痢 (72.0%)、食欲減退 (29.3%)、悪心 (25.3%)	嘔吐	腹部不快感、腹痛、口内乾燥、消化不良、腸炎、口内炎
皮膚		発疹	脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹
その他	倦怠感 (26.7%)		甲状腺機能低下症、浮腫、発熱、LDH増加、体重減少、脱水、低カリウム血症、血中リン減少

〈解説〉

10058030試験 (CHAPTER-GIST-301試験) ^{4,5)}の盲検投与期間及び/又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者75例に発現した副作用に基づき記載した。基本的に2例以上に発現した副作用を記載した。1例のみに発現した副作用は安全性併合解析で類似事象を検討した。検討した類似事象は以下のとおりである。その他の副作用に記載の事象名及び括弧内に類似事象を示した。

腹痛 (腹痛、上腹部痛、下腹部痛)、浮腫 (浮腫、末梢性浮腫)、肝障害 (肝障害、肝機能異常、肝酵素上昇)、血中リン減少 (血中リン減少、低リン血症)、味覚障害 (味覚障害、味覚不全)、発疹 (発疹、薬疹)

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(2) その他の副作用
(つづき)

副作用発現頻度一覧表

国内第Ⅲ相試験（10058030 試験/CHAPTER-GIST-301 試験、盲検投与期間及び/又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者、n=75）^{4,5)}

MedDRA (ver.23.0) 器官別大分類/基本語	発現例数 (%)	
	全グレード	≥グレード3
全副作用	70 (93.3)	20 (26.7)
血液およびリンパ系障害	6 (8.0)	4 (5.3)
貧血	6 (8.0)	4 (5.3)
耳および迷路障害	1 (1.3)	0
耳不快感	1 (1.3)	0
内分泌障害	2 (2.7)	0
甲状腺機能低下症	2 (2.7)	0
眼障害	17 (22.7)	0
後天性色覚異常	1 (1.3)	0
眼の障害	3 (4.0)	0
夜盲	9 (12.0)	0
網膜静脈閉塞	1 (1.3)	0
網膜症	1 (1.3)	0
霧視	4 (5.3)	0
視力低下	1 (1.3)	0
視力障害	4 (5.3)	0
胃腸障害	60 (80.0)	14 (18.7)
腹部不快感	2 (2.7)	0
上腹部痛	1 (1.3)	0
下痢	54 (72.0)	12 (16.0)
口内乾燥	1 (1.3)	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (1.3)	1 (1.3)
消化不良	3 (4.0)	0
腸炎	1 (1.3)	0
排便回数増加	2 (2.7)	0
痔核	1 (1.3)	0
悪心	19 (25.3)	0
口内炎	2 (2.7)	0
嘔吐	4 (5.3)	0
腹腔内出血	1 (1.3)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (28.0)	1 (1.3)
胸痛	1 (1.3)	0
倦怠感	20 (26.7)	1 (1.3)
末梢性浮腫	1 (1.3)	0
発熱	2 (2.7)	0
肝胆道系障害	3 (4.0)	2 (2.7)
肝機能障害	2 (2.7)	1 (1.3)
肝障害	1 (1.3)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	5 (6.7)	0
膀胱炎	2 (2.7)	0
肺炎	2 (2.7)	0
尿路感染	1 (1.3)	0
臨床検査	25 (33.3)	1 (1.3)
ALT 増加	5 (6.7)	1 (1.3)
AST 増加	5 (6.7)	0
血中ビリルビン増加	2 (2.7)	0
血中クレアチニン増加	21 (28.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.3)	0
血小板数減少	2 (2.7)	0
体重減少	1 (1.3)	0
血中リン減少	1 (1.3)	0
血中 ALP 増加	2 (2.7)	0
肝酵素上昇	1 (1.3)	0
代謝および栄養障害	24 (32.0)	3 (4.0)
脱水	1 (1.3)	1 (1.3)
高血糖	1 (1.3)	0
高尿酸血症	1 (1.3)	0
低カリウム血症	3 (4.0)	1 (1.3)
低リン酸血症	1 (1.3)	0
食欲減退	22 (29.3)	1 (1.3)

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

(2) その他の副作用
(つづき)

MedDRA (ver.23.0) 器官別大分類/基本語	発現例数 (%)	
	全グレード	≥グレード3
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.7)	0
関節痛	1 (1.3)	0
関節リウマチ	1 (1.3)	0
四肢不快感	1 (1.3)	0
神経系障害	9 (12.0)	0
味覚不全	6 (8.0)	0
感覚鈍麻	1 (1.3)	0
味覚障害	2 (2.7)	0
精神障害	1 (1.3)	0
不眠症	1 (1.3)	0
腎および尿路障害	17 (22.7)	3 (4.0)
排尿困難	2 (2.7)	0
頻尿	1 (1.3)	0
蛋白尿	3 (4.0)	0
尿閉	1 (1.3)	0
腎機能障害	10 (13.3)	2 (2.7)
慢性腎臓病	1 (1.3)	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	0
良性前立腺肥大症	1 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7)	0
発声障害	2 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (14.7)	0
脱毛症	2 (2.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.3)	0
薬疹	1 (1.3)	0
湿疹	1 (1.3)	0
そう痒症	2 (2.7)	0
発疹	3 (4.0)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.3)	0
皮膚亀裂	1 (1.3)	0
血管障害	2 (2.7)	0
高血圧	1 (1.3)	0
出血	1 (1.3)	0

グレードは NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる

VIII. 安全性(注意事項等情報等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過量投与	設定されていない
11. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>14.1 薬剤交付時の注意 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p> </div> <p>〈解説〉 日本製薬団体連合会の申し合わせ事項に基づき設定した。</p>
12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	設定されていない
(2) 非臨床試験に基づく情報	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報 遺伝毒性試験成績から、染色体構造異常誘発作用が認められた。[9.4.3 参照]</p> </div> <p>〈解説〉 「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (4) 生殖能を有する者」及び「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理コアバッテリーに関する試験³¹⁾として、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に及ぼすピミテスピブの影響を評価した。

安全性薬理試験

評価対象となる器官	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び数/群	特記すべき所見
心血管系	イヌ/ビーグル	強制経口	0、3、6、12	雄4例	影響なし
心血管系 (hERG電流)	ヒト HEK293細胞	<i>in vitro</i>	0、1、10、30µmol/L	n=5	30µmol/Lでは軽度の抑制作用あり
中枢神経系 (FOB)	ラット/Sprague Dawley系	強制経口	0、4、8、12	雄5例	影響なし
呼吸器系	ラット/Sprague Dawley系	強制経口	0、4、8、12	雄6例	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与 毒性試験

ピミテスピブの単回投与毒性試験は実施していないが、雄性ラット及び雌性イヌを用いた2週間反復投与毒性試験²⁸⁾、雌雄ラットを用いた4週間反復投与毒性試験²⁸⁾及び雄性ラットを用いた小核試験³⁰⁾の成績から、投与14日以内に認められた顕著な毒性を急性毒性とし、急性経口毒性に関する評価を行った結果、ラット及びイヌの概略の致死量はそれぞれ12mg/kg及び15mg/kgであった。

〈参考〉

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/day)	性別及び 数/群	特記すべき所見	概略の致死量
ラット/ Sprague Dawley系	2週間 反復経口	0、6、9、12、 15	雄5例	12及び15mg/kg群の各1例で、投与3日より摂餌の減少、投与9日より少量便、被毛着色、軟便、投与10日に著明な体重減少が認められ、投与11日に12mg/kg群の1例が死亡し、15mg/kg群の1例が瀕死状態となった。	12mg/kg
ラット/ Sprague Dawley系	4週間 反復経口	0、4、8、12	4、8mg/kg群： 雌雄10例 0、12mg/kg群： 雌雄16例 (回復性確認6 例)	12mg/kg群で投与6日より雌で死亡又は瀕死動物がみられた。	
ラット/ Sprague Dawley系	2日間経口	0、7.5、15、 30	雄6例	死亡及び瀕死動物はみられなかった。	
イヌ/ ビーグル	2週間* 反復経口	0、9、12、 15、20*	0、20*mg/kg 群：雄1例 9、12、15mg/kg 群：雄2例	15mg/kg群の1例が投与8日で、20mg/kg群の1例が投与9日で瀕死状態となった。	15mg/kg

* 15mg/kg 群の1例を除いて投与起因性変化を認めなかったため投与期間を22日間に延長した。投与22日後に0mg/kg群の1例にピミテスピブを20mg/kgの用量で反復投与した。

(2) 反復投与
毒性試験経口投与時の反復毒性試験²⁸⁾

動物種/ 系統/性別及び 数/群	投与方法/投与期 間(回復期間)/ 投与量 (mg/kg/day)	主な毒性所見
ラット/ Sprague Dawley系/ 雄5例	経口/2週間/ 0、6、9、12、15	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡/瀕死：12mg/kg群の1例、15mg/kg群の1例 ・無毒性量：6mg/kg/day ・リンパ造血系障害を示唆する変化：血小板数減少、胸腺及び脾臓重量減少、胸腺のアポトーシス小体増加、脾臓の髄外造血減少等 ・肝胆道系障害を示唆する変化：胆管上皮腫脹、AST及びALT増加、肝細胞の変性/壊死等 ・骨障害を示唆する変化：骨端軟骨板の肥厚、骨梁減少等 ・精巣障害を示唆する変化：精巣の精細管変性等
ラット/ Sprague Dawley系/ 4、8mg/kg群： 雌雄10例 0、12mg/kg 群：雌雄16例 (回復性確認6例)	経口/4週間 (4週間)/ 0、4、8、12	<ul style="list-style-type: none"> ・STD₁₀：8mg/kg ・死亡/瀕死：12mg/kg群の雄1例及び雌8例 ・4mg/kg群は毒性所見なし ・リンパ造血系障害を示唆する変化：血小板数減少、脾臓、胸腺の重量減少及び萎縮性変化、胸腺の小型、骨髄造血細胞の減少等 ・肝胆道系障害を示唆する変化：AST、ALT及び/又はALP増加、重量減少、γ-GTP及び総ビリルビン増加、胆管上皮の腫脹、肝細胞変性/壊死等 ・骨障害を示唆する変化：骨端軟骨板の肥厚、骨幹端における骨梁減少等 ・膣障害を示唆する変化：膣上皮のアポトーシス小体増加等 ・消化管障害を示唆する変化：水様便、摂餌量減少に伴う体重減少、回腸に粘液状内容物等 ・回復性あり
ラット/ Sprague Dawley系/ 雌雄12例	経口/13週間/ 0、2、4、8	<ul style="list-style-type: none"> ・STD₁₀：8mg/kg ・リンパ造血系障害を示唆する変化：血小板数減少、脾臓及び胸腺重量減少、胸腺の小型、萎縮及び皮質のアポトーシス小体増加、脾臓の髄外造血減少、白脾髄及び腸間膜リンパ節のリンパ球減少、骨髄造血細胞の減少等 ・肝胆道系障害を示唆する変化：AST、ALP、γ-GTP及び総ビリルビン増加、胆管上皮の腫脹、小葉中間帯性の肝細胞空胞化等 ・副腎障害を示唆する変化：重量増加、皮質のうっ血/出血又は変性/壊死等 ・卵巣障害を示唆する変化：多巣性嚢胞、白斑、黄体減少、間質腺増生等
イヌ/ ビーグル/ 0、20mg/kg 群：雄1例、 9、12、15mg/kg 群：雄2例	経口/2週間*/ 0、9、12、15、20*	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡/瀕死：15mg/kg群の1例、20mg/kg群の1例 ・リンパ造血系障害を示唆する変化：萎縮性変化等 ・消化管障害を示唆する変化：胃幽門部のアポトーシス小体増加、十二指腸陰窩の拡張、十二指腸の変性/壊死巣、消化管固有層のうっ血、腸間膜リンパ節髓洞の血液吸収等 ・皮膚障害を示唆する変化：毛包のアポトーシス小体増加等 ・精巣障害を示唆する変化：胚上皮の変性/壊死等
イヌ/ ビーグル/ 3、6mg/kg群： 雌雄3例、 0mg/kg群： 雌雄5例 (回復性確認2例) 12mg/kg群： 雌雄6例 (回復性確認2例)	経口/4週間 (4週間)/ 0、3、6、12	<ul style="list-style-type: none"> ・HNSTD：6mg/kg ・3mg/kg群は毒性所見なし ・リンパ造血系障害を示唆する変化：網状赤血球数増加(6mg/kg群のみ)、赤血球数、ヘモグロビン、網状赤血球数及びリンパ球数減少、血小板数増加、骨髄造血細胞の増加、胸腺萎縮等 ・肝胆道系障害を示唆する変化：粘膜の隆起、粘液貯留又はアポトーシス小体増加等 ・消化管障害を示唆する変化：便性状異常の頻度増加、血便、摂餌量減少、回腸及び盲腸粘膜の暗赤色巣、パリエル板の小型及び萎縮等 ・腎臓障害を示唆する変化：腎臓皮質での多巣性好塩基性尿細管等 ・回復性あり
イヌ/ビーグル/ 雌雄3例	経口/13週間/ 0、1、3、6	毒性所見なし
イヌ/ビーグル/ 雌雄3例	経口/13週間/ 0、9、12	<ul style="list-style-type: none"> ・HNSTD：9mg/kg ・死亡/瀕死：12mg/kg群の雌1例 ・リンパ造血系障害を示唆する変化：平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量及び好中球数増加、赤血球数減少、胸腺の萎縮、骨髄造血細胞の増加等 ・消化管障害を示唆する変化：胃幽門部、十二指腸及び回腸陰窩の単細胞壊死増加、十二指腸部総胆管上皮の単細胞壊死等 ・肝胆道系障害を示唆する変化：総胆管拡張、胆嚢粘膜の暗赤色、肝外総胆管及び胆嚢粘膜/粘膜下組織の間質水腫等 ・精巣障害を示唆する変化：精巣上体での精子減少を伴う精巣胚上皮の変性/壊死等

* 15mg/kg 群の1例を除いて投与起因性変化を認めなかったため投与期間を22日間に延長した。投与22日後に0mg/kg 群の1例にピミテスビブを20mg/kgの用量で反復投与した。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

- 1) 細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)³⁰⁾
 ネズミチフス菌 (TA100、TA1535、TA98及びTA1537) 並びに大腸菌 (WP2*uvrA*) の菌株を用いて、ラット肝臓代謝活性化系 (S9 mix) の非存在下及び存在下で復帰突然変異試験を実施した結果、ピミテスピブは復帰突然変異誘発能を有さないと考えられた。
- 2) 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)³⁰⁾
 チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いてS9 mixによる代謝活性化の非存在下及び存在下における6時間の短時間処理法、並びに代謝活性化の非存在下における24時間連続処理法にて染色体異常試験を実施した結果、染色体の構造異常を有する細胞の出現率は、24時間連続処理法において、対照群 (0µg/mL) と比較して有意に増加し用量依存性も認められた ($p < 0.05$, Fisherの正確検定)。一方、数的異常を有する細胞の出現率は、ピミテスピブ処理群で対照群と比較していずれの処理法においても明らかな増加はなかった。以上の結果から、ピミテスピブは*in vitro*では染色体異常誘発能を有すると考えられた。
- 3) 小核試験 (ラット)³⁰⁾
 ピミテスピブを0、7.5、15及び30mg/kgの用量で1群6例の雄性Sprague Dawley系ラットに2日間経口投与し、骨髄を用いて小核試験を実施した結果、30mg/kg群では、小核を有する網状赤血球の出現率が対照群 (0mg/mL) と比較して有意に増加した ($p = 0.0023$, 条件付き二項検定)。また、総赤血球に対する網状赤血球の割合は30mg/kg群でのみ有意に減少した ($p = 0.0003$, Dunnett検定)。したがって、ピミテスピブは小核誘発能を有すると考えられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生 毒性試験

経口投与時の胚・胎児に対する毒性²⁹⁾

動物種/ 系統/ 性別及び 数/群	投与方法/ 投与期間/投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な毒性所見
ラット/ Sprague Dawley系/ 雌 10例	経口/ 妊娠7～ 17日目/ 0、4、8、10	4未満	<ul style="list-style-type: none"> ・母体毒性：動物の死亡/瀕死 (8mg/kg 群の2例、10mg/kg 群の6例) ・胎児毒性：8及び10mg/kg群では生存胎児が得られなかった。4mg/kg群で胎児体重の低値、口蓋裂、曲尾、心室中隔欠損、血管走行異常、泌尿生殖器の無形成又は低形成、無眼球、胸骨分節・肋骨・肋軟骨・胸椎・胸椎軟骨の異常、指骨・仙椎・尾椎の骨化遅延、胸骨分節・胸椎の骨化異常
ラット/ Sprague Dawley系/ 雌 22例	経口/ 妊娠7～ 17日目/ 0、1、2、4	2	<ul style="list-style-type: none"> ・母体毒性：4mg/kg群で摂餌量の減少、体重増加抑制、臍出血、全胚致死 (20例中9例)、高率な着床後胚死 ・胎児毒性：4mg/kg群で生存胎児数減少 (胎児に致死的な用量と考えられた)、胎児体重低値、眼瞼欠損、眼部隆起の小型又は欠損、膈ヘルニア、曲尾、心室中隔欠損、血管走行異常、泌尿器の無形成又は低形成、無眼球、小眼球、胸骨分節・肋骨・肋軟骨・胸椎・腰椎又は頸椎とそれらの軟骨等の異常、指骨・肋骨・仙椎・尾椎・胸椎の骨化遅延

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験 (*in vitro*)³²⁾
 ピミテスピブの哺乳類培養細胞に対する光毒性試験をマウス胚由来 Balb/3T3 細胞を用いて実施した結果、濃度100µg/mLまで光照射の有無にかかわらず細胞毒性を示さなかったため、光毒性を生じる可能性はないと判断した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	・劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） ・有効成分 ピミテスピブ：毒薬
2. 有効期間	有効期間：3年
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	該当資料なし
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有 くすりのしおり：有 その他の患者向け資材：治療のてびき
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：レゴラフェニブ水和物、スニチニブリンゴ酸塩、イマチニブメシル酸塩
7. 国際誕生年月日	2022年6月20日（日本）
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日	承認年月日：2022年6月20日 承認番号：30400AMX00211000 薬価基準収載年月日：2022年8月18日 販売開始年月日：2022年8月30日
9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更 追加等の年月日及び その内容	該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	該当しない										
11. 再審査期間	8年（2022年6月20日～2030年6月19日）										
12. 投薬期間制限に関する 情報	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、2023年8月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。										
13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #f2f2f2;"> <th style="padding: 5px;">販売名</th> <th style="padding: 5px;">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th style="padding: 5px;">個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th style="padding: 5px;">HOT (9桁) 番号</th> <th style="padding: 5px;">レセプト電算処理 システム用コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">ジェセリ 錠 40mg</td> <td style="padding: 5px;">4291078F1021</td> <td style="padding: 5px;">4291078F1021</td> <td style="padding: 5px;">129196401</td> <td style="padding: 5px;">622919601</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード	ジェセリ 錠 40mg	4291078F1021	4291078F1021	129196401	622919601
販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード							
ジェセリ 錠 40mg	4291078F1021	4291078F1021	129196401	622919601							
14. 保険給付上の注意	設定されていない										

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Neckers L. et al.: Clin Cancer Res. 2012; 18 (1) : 64-76 [PMID: 22215907]
- 2) Scaltriti M. et al.: Clin Cancer Res. 2012; 18 (17) : 4508-4513 [PMID: 22718860]
- 3) Saito Y. et al.: Br J Cancer. 2020; 122 (5) : 658-667 [PMID: 31857719]
- 4) 社内資料 : 10058030 試験 (CHAPTER-GIST-301 試験) [2022年6月20日承認、CTD2.7.6.5]
- 5) Kurokawa Y. et al.: Ann Oncol. 2022; 33 (9) : 959-967 [PMID: 35688358]
- 6) 社内資料 : 10058010 試験 ; 用量漸増フェーズ、拡大フェーズ [2022年6月20日承認、CTD2.7.6.2]
- 7) 社内資料 : 10058010 試験 ; 延長フェーズ [2022年6月20日承認、CTD2.7.6.3]
- 8) 社内資料 : 10058040 試験 [2022年6月20日承認、CTD2.7.6.1]
- 9) 社内資料 : 10058050 試験 [2022年6月20日承認、CTD2.7.6.4]
- 10) 社内資料 : 10058020 試験 [2022年6月20日承認、CTD2.7.6.6]
- 11) Doi T. et al.: Eur J Cancer. 2019; 121: 29-39 [PMID: 31536852]
- 12) 社内資料 : HSP90 に対する阻害活性 [2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.1.1]
- 13) 社内資料 : HSP90 クライアント蛋白質に対する作用 [2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.1.2]
- 14) 社内資料 : 癌細胞の増殖・生存に関与するシグナル伝達因子に対する影響とアポトーシス誘導 [2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.1.3]
- 15) 社内資料 : ヒト腫瘍細胞株に対する細胞増殖抑制効果 [2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.2.1]
- 16) 社内資料 : ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 に対する抗腫瘍効果 [2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.3.1]
- 17) 社内資料 : イマチニブ耐性ヒト消化管間質腫瘍株に対する有効性 [2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.3.2]
- 18) 社内資料 : 外因性要因 [2022年6月20日承認、CTD2.7.2.3.5]
- 19) 社内資料 : 生理学的薬物速度論モデル解析 [2022年6月20日承認、CTD2.7.2.3.6]
- 20) 社内資料 : 胃酸抑制薬の影響 [2022年6月20日承認、CTD2.7.2.3.5.2]
- 21) 社内資料 : 母集団薬物動態解析 [2022年6月20日承認、CTD2.7.2.3.3]
- 22) 社内資料 : 内因性要因 [2022年6月20日承認、CTD2.7.2.3.4]
- 23) 社内資料 : 分布 [2022年6月20日承認、CTD2.7.2.3.2.2]
- 24) 社内資料 : 蛋白結合 [2022年6月20日承認、CTD2.7.2.2.1.2.1]
- 25) 社内資料 : 代謝 [2022年6月20日承認、CTD2.7.2.2.1.3]
- 26) 社内資料 : TAS-116 代謝における代謝酵素の同定 [2022年6月20日承認、CTD2.6.4.5.3]
- 27) 社内資料 : 薬物動態学的薬物相互作用 [2022年6月20日承認、CTD2.6.4.7]
- 28) 社内資料 : 反復投与毒性試験 [2022年6月20日承認、CTD2.6.6.3]
- 29) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 [2022年6月20日承認、CTD2.6.6.6]
- 30) 社内資料 : 遺伝毒性試験 [2022年6月20日承認、CTD2.6.6.4]
- 31) 社内資料 : 安全性薬理試験 [2022年6月20日承認、CTD2.6.2.4]
- 32) 社内資料 : その他の毒性試験 [2022年6月20日承認、CTD2.6.6.8]

2. その他の参考文献

NCCN Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) version 1. 2023
GIST 診療ガイドライン 2022年4月改訂第4版 2023年2月部分改訂
Web版. (<http://www.jasco-cpg.jp/gist/>)

XII. 参考資料

- | | |
|-----------------|--|
| 1. 主な外国での発売状況 | 外国では、本剤と同成分を含む医薬品は発売されていない（2022年8月時点）。 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 該当資料なし |

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に

際して臨床判断を行う
にあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課

TEL 0120-20-4527

受付時間：9時00分～17時30分

（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く）

(2) 崩壊・懸濁性及び

経管投与チューブ
の通過性

個別に照会すること

照会先：大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課

TEL 0120-20-4527

受付時間：9時00分～17時30分

（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く）

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：適正使用ガイド

患者向け資料：治療のてびき

文献請求先及び問い合わせ先
製造販売元  **大鵬薬品工業株式会社**
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>