2017年4月改訂 Z003

	錠10	錠15	錠50
承認指令書	農林水産省指令	農林水産省指令	農林水産省指令
番号	23動薬第2492号	23動薬第2493号	23動薬第2494号
販売開始		2014年6月	

### 抗悪性腫瘍剤

受容体型チロシンキナーゼ阻害剤 要指示医薬品 指定医薬品

# ピラディア 錠 10 パラディア 錠 15 パラディア 錠 50

パラディア®錠は、がん細胞に特異的に過剰発現・機 能亢進して腫瘍化させる特定の分子に作用する、大 用の分子標的薬である。有効成分トセラニブリン酸 塩は、抗腫瘍活性ならびに血管新生阻害活性を有し、 腫瘍の細胞増殖、血管新生および転移に関与する 様々な受容体型チロシンキナーゼ(RTK)を標的とす るマルチターゲット型RTK阻害剤である。

本剤は3含量あり、パラディア®錠10は青色から帯緑 青色、パラディア®錠15はだいだい色、パラディア® 錠50は赤色のフィルムコート錠である。 【成分及び分量】

有効成分     トセラニブリン酸塩       1錠 (105mg)中 含量     1錠 (157.5mg)中 12.469mg (トセラニブ として     1錠 (525mg)中 62.344mg (トセラニブ として	品名	パラディア 錠10	パラディア 錠15	パラディア 錠50
合量	有効成分	١.	セラニブリン酸	8塩
10.000mg)   15.000mg)   50.000mg)	含量	(105mg)中 12.469mg (トセラニブ	(157.5mg) 中 18.704mg (トセラニブ	(525mg)中 62.344mg (トセラニブ

### 【効能又は効果】 犬: Patnaikグレ

- ドⅡ(中間型)またはⅢ(未分化型) の再発した皮膚の肥満細胞腫 【用法及び用量】

ニブとして体重1kg当たり3.25mgを2

日に1回経口投与する。なお、状態により適宜減量 (0.5mg/kgごとの減量とし、最低用量は2.20mg/kgと する)または休薬(2週間まで)を行う。投与開始6週間 は毎週、その後は6週おきに獣医師の診察を受け、用 法用量を決定すること。 なお、体重別には次の投与量による。

<b>母壬</b> (1)		錠剤数	
体重(kg)	10mg	15mg	50mg*
5.0 - 5.3		1	
5.4 - 6.9	2		
7.0 - 8.4	1	1	
8.5 - 10.0		2	
10.1 - 11.5	2	1	
11.6 - 13.0	1	2	
13.1 - 14.6		3	
14.7 - 16.1			1
16.2 - 17.6	1	3	
17.7 - 19.2	1		1
19.3 - 20.7		1	1
20.8 - 23.0	2		1
23.1 - 26.9		2	1
27.0 - 29.9		3	1
30.0 - 32.3			2
32.4 - 34.6	1		2
34.7 - 36.1		1	2
36.2 - 38.4	2		2
38.5 - 43.0		2	2
43.1 - 47.6			3
47.7 - 49.9	1		3
50.0 - 51.5		1	3
51.6 - 53.8	2		3
53.9 - 58.4		2	3
58.5 - 63.0			4
63.1 - 65.3	1		4
65.4 - 71.5		1	4
71.6 - 78.5			5
78.6 - 80.7	1		5
80.8 - 86.9		1	5

3.25mg/kg投与の投与早見表

87.0 - 100.0

## 1





6

# 

## [用法・用量に関連する使用上の注意]

用法及び用量で規定する適宜減量、並びに投与の中 止及び再開の指標は、下記の休薬減量基準に従うこ と。投与を忘れた場合あるいは全量を投与できな

食欲不振	らない。	候/昨床給本値に	比づく休茶減島其淮
(全) (本) (本) (本) (本) (本) (本) (本) (本) (本) (本			
様下痢が2日未満 擦法を実施する。		2日以上にわたって摂餌量が50%	摂餌量が回復するまで 投与を中断し、食事制 限または/および支持病 法を実施する。回復後 は休薬前の投与量を 0.5mg/kg減量して投与
下痢 水様下痢が、1日 セキュー (根下) (根下) (根下) (根で) (根で) (根で) (は、 は、 は		様下痢が2日未満	用重は変更せる、文杉
#血便あるいは黒	下痢	水様下痢が、1日 4回以上または2日	薬前の投与量を0.5mg kg減量して投与を再開
図		いタール状の便が 2日を越えて続く、 または明らかな出 血がある、便に凝	血便の徴候がなくなる。 で投与を中断し、支持 療法を実施する。回 後は休薬前の投与量を 0.5mg/kg減量して投与
好中球減少症 (好中球 対	ン血症 (アルブミ	<1.5g/dL	アルブミン値が1.5g/dLを超えるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量を0.5mg/kg減量して投与を再開する。
貧血 (ヘマトクリット値が26%) 超えるまで投与を中断でる。回復後は休薬前域 投与量を0.5mg/kg減量して投与を再開する。 一般与量を継続。	少症 (好 中 球	≤1000/µLまたは 好中球減少性発	好中球数が1000/µLを超え、臨床徴候が正常となるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量を0.5mg/kg減量して投与を再開する。
正常範囲上限値の1~3倍内  肝毒性(ALT, AST) 正常範囲上限値の3倍以下となるまで非の3倍超  正常範囲上限値の3倍以下となるまで非める。両復後は休業前の投与量を0.5mg/kg/遺して投与を再開する。回復後は休業前の投与量を2.5mg/kg/遺して投与を再開する。に常範囲上限値の1.25倍未満  正常範囲上限値の1.25倍未満  正常範囲上限値の1.25倍よ清  正常範囲上限値の1.25倍以上  正常範囲上限値の1.25倍以上  正常範囲上限値の1.25倍以上  正常範囲上限値の1.25倍以上  正常範囲上限値の1.25倍未満とまで役と手を再開する。  正常範囲上限値の1.25倍未満さる。回復後は休業前の投与量を0.5mg/kg減量して投与を再開する。  アルブミン値が2.5g/dL/超え、その他の検査が出表して投与を中断する。同時に発現した場合  第1位 25 で	(ヘマトク		ヘマトクリット値が26%を超えるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量を0.5mg/kg減量
肝毒性 (ALT, AST) 正常範囲上限値 の3倍以下となるまで持 与を中断し、肝毒性 ある薬剤を併用してい場合はその投与を中間 する。回復後は休薬前の投与量を0.5mg/kg減量して投与を再開する。 正常範囲上限値 の1.25倍未満 同一投与量を継続。 正常範囲上限値 の1.25倍以上 正常範囲上限値 の1.25倍以上 を			同一投与量を継続。
の1.25倍未満 同一投与量を継続。	(ALT,		査値が正常範囲上限値の3倍以下となるまで払 与を中断1 肝毒性の
する。	(クレアチ	の1.25倍未満 正常範囲上限値	同一投与重を継続。 正常範囲上限値の1.2 倍未満となるまで投与を 中断する。回復後は休 薬前の投与量を0.5mg
*0.5mg/kgの減量は、3.25mg/kgから2.75mg/kgまた 2.75mg/kgから2.25mg/kgとし、実用量が2.2mg/kg	ミン血症お。	はび高リン酸血症が	アルブミン値が2.5g/dLを超え、その他の検査値が改善するまで1~2週間投与を中断する。回復後は休薬前の投与量を0.5mg/kg減量してお
	2.75mg/kg	gから2.25mg/kgとし	/kgから2.75mg/kgまたり
	休重(៤	g)	錠剤数   15mg   50mg*
# # # # # # # # # # # # # # # # # # #	体重(k	g)	

4.1 - 4.5 用量2.25mg/kgの早見表参照 4.6 - 5.3参照\*\* 5.4 - 6.0 用量2.25mg/kgの早見表参照 6.1 - 6.8参照\*\* 6.8 - 6.9

15mg

50mg\*

10mg

2

3.6 - 4.0

7.0 - 8.0

8.1 - 8.4	用量2.25	見表参照	
8.5 - 10.0	1	1	
10.1 - 11.8		2	
11.9 - 13.6	2	1	
13.7 - 15.4	1	2	
15.5 - 17.2		3	
17.3 - 19.0			1
19.1 - 20.9	1	3	
21.0 - 22.7	1		1
22.8 - 24.5		1	1
24.6 - 27.2	2		1
27.3 - 31.8		2	1
31.9 - 35.4		3	1
35.5 - 38.1			2
38.2 - 40.9	1		2
41.0 - 42.7		1	2
42.8 - 45.4	2		2
45.5 - 49.9		2	2
50.0 - 53.6		3	2
53.7 - 56.3			3
56.4 - 59.0	1		3
59.1 - 60.9		1	3
61.0 - 63.6	2		3
63.7 - 69.0		2	3
69.1 - 74.5			4
74.6 - 77.2	1		4

77.3 - 79.0 1 4 79.1 - 81.8 4 81.9 - 87.2 2 4 87.3 - 92.7 5 92.8 - 95.4 1 5 95.5 - 100.0 1 5 \*50mg錠1錠は、「10mg錠2錠 +15mg錠2錠」に読み 替え可能。 替え  $\Pi$  能。 \*4.1~5.3、6.1~6.9およ U8.1~8.4kgの範囲 の体重 の大は2.75mg/kgの用量に減量することができ ない。この場合は、さらにもう1レベル下の用量 (2.25mg/kg)に減量するか、投与間隔日数を増や して(例:月曜・水曜・金曜に投与し、土曜・日曜 は投与しない、あるいは2日おきに投与する)対応

すること。

体重(kg)		錠剤数	
浄里(Kg)	10mg	15mg	50mg*
<4.1		参照**	
4.1 - 4.5	1		
4.6 - 6.0		参照**	
6.1 - 6.8		1	
6.9 - 8.0		参照**	
8.1 - 9.0	2		
9.1 - 10.0		参照**	
10.1 - 11.3	1	1	
11.4 - 11.8		参照**	
11.9 - 13.6		2	
13.7 - 15.9	2	1	
16.0 - 18.1	1	2	
18.2 - 20.4		3	
20.5 - 22.7			1
22.8 - 24.9	1	3	
25.0 - 27.2	1		1
27.3 - 29.5		1	1
29.6 - 31.8	2		1
31.9 - 36.3		2	1
36.4 - 43.1		3	1
43.2 - 45.4			2
45.5 - 49.9	1		2
50.0 - 52.2		1	2
52.3 - 54.5	2		2
54.6 - 59.0		2	2
59.1 - 65.5		3	2
65.6 - 68.1			3
68.2 - 72.2	1		3
72.3 - 74.4		1	3
74.5 – 77.2	2		3
77.3 - 81.8		2	3
81.9 - 87.7		3	3
87.8 - 90.9			4
91.0 - 94.4	1		4
94.5 - 96.6		1	4
96.7 - 100.0	2		4
50mg錠1錠は、 替え可能。	「10mg錠2á	錠 + 15mg錠	2錠」に読

きに投与する)対応すること。 【使用上の注意】

および11.4~11.8kgの範囲の体重の大は2.25mg/kg の用量に減量することができない。この場合は、 投与間隔日数を増やして(例:月曜・水曜・金曜に

土曜・日曜は投与しない、あるいは2日お

- (基本的事項) 守らなければならないこと (一般的注意) ・本剤は、要指示医薬品であるので獣医師等の処 方箋・指示により使用すること ・本剤は、効能・効果において定められた目的に のみ使用すること。
- ・本剤は、定められた用法・用量を厳守すること。 (使用者に対する注意) ・人には使用しないこと。 ・薬剤への曝露を避けるため、本剤は分割投与し

ある。

て管理すること

(使用者に対する注意)

場合は、

(犬に関する注意)

- ・本剤を投与した後は石鹸と水で手を洗うこと。 ・本剤の有効成分の多くが糞便や尿中に排泄される可能性があるため、犬の糞便や尿、吐物、割
- れた錠剤あるいは湿った錠剤には直接触れない よう防護手袋などを着用すること ・本剤を投与した犬の糞便や尿、吐物に小児等を 近づけないこと
- ・妊娠女性、妊娠を予定している女性あるいは授乳中の女性は特に注意を払って本剤を取り扱うこと。他の同類の薬剤と同様、本剤は腫瘍の血 管新生を阻害するため、本剤は発育段階の胎児 の血管新生を阻害することがあり、胎児にとっ ても有害となり得る。誤って妊娠女性が服薬し た場合、妊娠に関する副作用が発生することが
- (取扱い及び廃棄のための注意) ・小児の手の届かないところに保管すること。・偶発的な接触を避けるため、本剤は袋等に入れ
- ・本剤を廃棄する際は、ビニール袋に入れしっかり閉じてから捨て、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分す ・使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い 処分すること。 使用に際して気を付けること

・誤って薬剤を飲み込んだり、眼に入ったりした 場合は、直ちに医師の診察を受けること。誤って本剤を摂取した場合、嘔吐や下痢など胃腸の

迅速な治療を必要とする重

・本剤の投与により、 度の下痢あるいは消化管出血が発現する場合が ある ・副作用が認められた場合には、速やかに獣医師

の診察を受けること。

不快感が認められることがある。

(専門的事項) ①警告 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応で きる獣医療施設において、がん化学療法に十分

- な知識・経験を持つ獣医師のもとで、本療法が 適切と判断される症例についてのみ実施するこ 治療開始に先立ち、 飼い主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。 また、本剤は生殖発生毒性を有することから、
- 安全な取扱いについて使用者に十分な投薬指導 をすること。 ・本剤の投与により、浮腫や肺血栓性塞栓症を含 む血栓塞栓症に至る血管障害を引き起こすこと
  - がある。臨床症状や臨床検査値に異常が認めら れた場合は、これらが正常になるまで投薬を中 止すること。 本剤適用症例に外科的手術を行う 場合は、本剤の投与を中止して3日以上経過してから行うこと。
    ・まれに、消化管穿孔を含む重篤な消化管合併症が発生し、死亡に至った例があることから、消化を表し、死亡に至った例があることから、消化が進れる。
    - 化管潰瘍が疑われる場合は投薬を中止し、適切な処置をすること。
- ②対象動物の使用制限等
  - ・次の動物には投与しないこと。 -2歳未満の犬[2歳未満の犬に対する安全性は確立され
    - 体重5kg未満の犬[用量が過剰となる]
    - 交配予定及び妊娠・授乳中の犬[ラットを用いた 試験において催奇形性が報告されている]

. . . . .

- 消化管からの出血が認められる犬[症状を悪化 させるおそれがある〕 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある犬

<sup>\*50</sup>mg錠1錠は、「10mg錠2錠+15mg錠2錠」に読み替

- ・次の動物に投与する際は、投与の是非を慎重に 判断すること
- 肝疾患を有する犬[本剤は肝臓で代謝される] 全身性肥満細胞症が認められる場合、本剤の投 与により肥満細胞が脱顆粒し、全身性の重篤な 副作用へ至ることがあるため、投与の開始前に は標準的な先制的治療(H1/H2受容体拮抗剤投 与等)を行うこと。

④有効性に関する重要な基本的注意

- 手術が適応である場合、治療の第一選択肢は外 科的切除とすること。
- ・内臓への転移が認められる場合の有用性は確認
- されていない。 ⑤相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名・	臨床症状・	作用機序・
薬効群名	対処方法	危険因子
非ステロイド	消化管潰瘍や穿孔	本剤及びこれら
性抗炎症薬	のリスクを増加さ	の薬剤は、いず
	せるため、併用の	れも消化管障害
	是非を慎重に判断	の副作用を有す
	すること。	るため、併用によ
		り作用が増強さ
		れる場合がある。
肝酵素の誘導	本剤及びこれらの	本剤は、肝臓で
又は阻害作用	薬剤の作用が減弱	代謝されるため、
を有する薬	又は増強されるお	1 4 2 4 4 7 1 4 1 4 1 1 1 1 1 4 1
剤、及び肝酵	それがあるため、	阻害又は促進さ
素により代謝	併用の是非を慎重	れる場合がある。
される薬剤	に判断すること。	
腸肝循環に影	本剤の作用が減弱	本剤の腸肝循環
響を与える薬	するおそれがある	が阻害される場
剤	ため、併用の是非	合がある。
	を慎重に判断する	
	こと。	

### ⑥副作用 ・重大な副作用

## 重篤な食欲不振(食欲減退・低下を含む: 17.6%)、 下痢(軟便を含む: 6.9%<sup>注1</sup>)、嘔吐(5.9%)、高窒

素血症・血中アルブミン低下(5.9%)および消化管 出血(血便・出血性下痢を含む: 2.3%<sup>注1</sup>)が発現する場合があるので、用法・用量に関連する使用上 の注意の用量調整表に示された臨床兆候/臨床検 査値に基づく休薬減量基準に従い、休薬あるいは 減量を決定すること。 注1: 国外臨床試験における副作用発現頻度 その他の副作用 発現部位 20%以上 10~20%未満 | 10%未満

消化管	食欲不振(食欲 減 退・低	下痢(軟便を含			
	依 減 返・仏	U) (17.0%)			
	(29.5%)				
	嘔吐(23.5%)				
血液・1	J		貧血		
ンパ系			(5.9%)		
その他		元気消失	浮腫		
		(11.8%)	(5.9%)		
		健康状態の悪	歩行困難		
		化	(5.9%)		
		(呼吸困難)			
		(11.8%)			
⑦過量投与					
・臨床兆候/臨床検査値に基づく休薬減量基準に					
示す事象が認められた場合には、症状が回復す					

るまで投与を中断し、回復後は適切な投与量から投与を再開すること。 【薬理学的情報等】 (薬物動態) 血中濃度

### ーーグル犬8頭にトセラニブとして3.25mg/kg

(1) 単回投与

## で単回経口投与したとき、C<sub>max</sub>は68.6ng/mL、AUC<sub>0</sub>∞は1770ng・hr/mL、t<sub>max</sub>は7.0時間、t<sub>1/2</sub>

## は17.1時間であった。また生物学的利用率は

76.9%であった。 (2) 反復投与 ビーグル 犬11頭 にトセラニブとして 3.25mg/kgで2日に1回、7回反復経口投与した。 3.25mg/kgで2日に1回、7回及復経口収分した。 7回目投与後は初回投与後に比べてC<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> およびAUC<sub>0-48</sub>が1.3~1.5倍に増加したが、各投 与48時間後のトラフレベルの推移から、投与

初回

1000

2.59~

4回目には定常状態に達すると推測された。したがって、イヌに臨床予定開始用量の3.25mg/kgで2日に1回反復経口投与したときに蓄積性 はないと考えられた。 表1. ビー -ブとして3.25mg/kgで2日に1回、 7回反復経口投与したときの薬物動態学的パラメータ AUC<sub>0-48</sub> 実際の 投与 t1/2 投与量 (ng (ng (ng·hr/  $(hr)^{2)}$ 回数  $\frac{(\text{mg/kg}) | \text{mL}^{ns'}|}{(\text{mg/kg}) | \text{mL}^{ns'}|}$ (hr)  $mL^{\tilde{j}_{1)}}$ mL)1) 5.3 ±

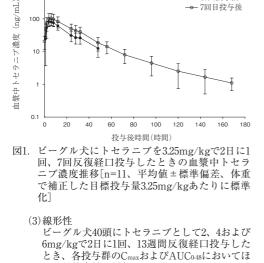
1.6 投与後 3.35 21.5 510 6.0 3.6 2.53~ 18.7± 6.2± 7回目 108± 2640± 17.2± 940 41 8.3

 $12.7 \pm$ 

 $1830 \pm$ 

 $86.1 \pm$ 

薬物動態学的パラメータ:算術平均値±標準偏差 1)体重で補正し目標投与量3.25mg/kgあたりに標準化 2)投与8~48時間後の消失速度から算出



ぼ用量依存性に増加しており、2~6mg/kgの用量範囲では、線形を示すことが確認された。 *in vitro*における[<sup>14</sup>C]-トセラニブ(20~500ng/mL)のイヌ血漿蛋白結合率は90.8~93.1%であった。 分布 分布 ビーグル犬8頭に[<sup>14</sup>C]-トセラニブを経口投与した ときの、投与7日後のトセラニブ相当濃度は、血 液を含め、脳、脊髄、脳脊髄液、坐骨神経、滑液 および脂肪では定量限界(約11ng/g)未満であっ たが、胆汁で1400ng/g、肝臓で1040ng/gと高い 値を示した。また、肺、腎臓、副腎、脾臓、膵 臓、結腸、骨髄、リンパ節および皮膚においても 50ng/gを超える値を示したことから、トセラニブ は全身に広く分布することが確認された。

は全身に広く分布することが確認された 代謝・排泄

(臨床成績)

玉

接検定

(1) in vitroの試験において、トセラニブの主要代謝産物はN-オキシド体であると推測された。 イヌではN-オキシド体に代謝された後にグルクロン酸抱合は受けないことが確認されてい るが、N-オキシド体は腸管内で還元されて腸肝循環することが知られていることから、トセラニブに加えN-オキシド体も腸肝循環する と推測される。一般にN-オキシド体の生成に はフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)ま たはCYP450が関与することが知られている。 トセラニブのN-オキシド体への代謝に関与する酵素の特定はされていないが、多くの三級アミンはFMOにより代謝されること、および イヌではFMO1が肝臓中の主要なモノオキシ ゲナーゼであることから[1]、トセラニブに ついても主にFMO1が関与すると推測される。

kgで単回経口投与したとき、投与7日後までの 放射能排泄率は、糞中において91.8%、尿中に おいては7.2%であり、トセラニブの主要排泄 経路は糞中であることが確認された。 食餌の影響 ビーグル犬12頭にトセラニブ3.25mg/kgを単回経 口投与したときの、絶食時と非絶食時における血 漿中トセラニブ濃度の薬物動態学的パラメータを 測定した結果、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0</sub>∞、t<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>のいずれ においても絶食群と非絶食群の間で有意差は認め t1/2のいずれ られなかった。

FMOは酵素阻害および誘導を引き起こさない ことから、主にFMOにより代謝される薬物と

の相互作用は最小限であると考えられる[2]。 グル犬8頭に[14C]-トセラニブを3.25mg/

は皿の再発した犬の肥満細胞腫における本剤の有効性および安全性を検討する臨床試験を行った(マスキング相:プラセボを用いた盲検無作為化多施設試験)。トセラニブとして3.25mg/kg(開始用量)を隔日数に対した。 駅)。ドセラニアとして3.25mg/kg(開始用重)を開日 経口投与し、投与開始後3および6週に腫瘍の縮小効 果を判定した。なお、本試験における主要評価項目 である客観的奏効率とは、完全奏効(CR)および部分 奏効(PR)が確認された症例の占める割合であり、腫 瘍の奏効の判定および腫瘍の測定は、大肥満細胞腫 場の奏効の利定および腫瘍の測定は、大肥満細胞腫用に改定したRECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) ガイドライン基準に準拠して実施した。国外では、以上のマスキング相6週間の終了時に、パラディア群または対照群においてCR、PR、安定(SD)と評価された症例および対照群で進行(PD)と評価された症例のうち、飼い主が試験の継続を希望した症例がオープン相に参加し、本剤の投与が行われた

国内および国外において、PatnaikグレードⅡまた

れた 1. 有効性 る有効性 国内の試験においてパラディア群の客観的奏

効率は23.5%であり、対照群(9.1%)と比較して高かったが、統計的に有意差はなかった。また、国外の試験においてパラディア群の客 観的奏効率は37.2%であり、対照群(7.9%)と 比較して統計的に有意に高かった。 表

(1)国内および国外臨床試験マスキング相におけ

2. 国内および国外の臨床試験における有効性					
	パラディア群	対照群			
客観的奏効率	23.5%1) (4/17例)	9.1% (1/11例)			
客観的奏効率	37.2% (32/86例)	7.9% (5/63例)			

- 2 内 玉 推定值 39%2) 9%
- 95%信頼区間 26-54% 4-21% 1)対照群との間に有意差なし(p=0.6195、Fischerの直

2)対照群との間に有意差あり(p<0.001、ロジスティック回

(2)c-kit遺伝子変異別の客観的奏効率

c-kit遺伝子変異陰性症例の奏効率は、 国内試 験では42.9% (7例中3例)、国外試験では31.3% (64例中20例)であり、同程度の奏効であった。 また、陽性症例では国内で50.0% (2例中1例)、 国外で60.0% (20例中12例)であり、同程度の 奏効が認められ、奏効率は国内と国外でのど ちらでも陰性症例より高い傾向が認められた。 供試されたc-kit遺伝子変異陽性症例の 割合は国内で22.2% (9例中2例)、国外で23.8% (84例中20例)と同程度であった。

表3. c-kit遺伝子変異別の客観的奏効率

c-kit遺伝子変異	パフディア群			
C-KIIJI 以丁多共	国内臨床試験	国外臨床試験		
奏効率<陰性>	42.9% (3/7例)	31.3% (20/64例)		
奏効率<陽性>	50.0% (1/2例)	60.0% (12/20例)		
陽性症例数の割合	22.2%	23.8%		
(3) 試験前の化学療法および放射線療法の有無に				

よる客観的奏効率 本試験では、供試前に化学療法または放射線 療法が実施されていた症例があり、それらの 実施の有無による奏効率について国内外の試

験を比較した。 本試験の供試前に化学療法を実施していた症 例における奏効率は、 国内試験では25.0%(16 例中4例)、国外では30.8%(39例中12例)と同程

20例)であった。なお、国外での化学療法実施率45.3%(86例中39例)に対し国内での実施率は94.1%(17例中16例)と2倍近く高かった。また、供試前に放射線療法を実施していた症例における奏効率は、国内試験および国外試験とも20.0%(5例中1例)であった。放射線療 法未実施の症例での奏効率は国内で25.0%(12

例中3例)、国外で38.3%(81例中31例)といずれ も放射線療法実施症例の奏効率より高かった なお、国外での放射線療法実施率5.8% (86例中 5例) に対し国内での実施率は29.4% (17例中5 例)と、6倍近く高かった。 表4. 試験前の化学療法および放射線療法の有無によ パラディア群 内臨床 国外臨床

		国内臨床 試験	国外臨床 試験	
試験前の	奏効率<実施>	25.0% (4/16例)	30.8% (12/39例)	
化学療法	奏効率<未実施>	0% (0/1例)	42.6% (20/47例)	
	実施症例数の割合	94.1%	45.3%	
試験前の	奏効率<実施>	20.0% (1/5例)	20.0% (1/5例)	
放射線療 法	奏効率<未実施>	25.0% (3/12例)	38.3% (31/81例)	
	実施症例数の割合	29.4%	5.8%	
(4) 国外臨床試験マスキング相並びにオープン権				

本剤投与期間の平均 値は143.5日、中央値は68日であった。 また、最低でも10週にわたってSDを保持した症例がよび本剤の投与開始後にCRまたは

変異が陽性であった症例(82.1%)の方が陰性の 症例(54.5%)より有意に高いコントロール率を 示した。 国内臨床試験期間中、本剤を投与された症例 に生じたすべての疾病又は症状(すなわち有害 事象)について、表5に示す。なお、同じ有害 事象が何回観察されたかを問わず、発現頻度 は1症例あたり1回として取り扱った。

退・低下を含む) 2(18.2%) 5(29.4%) 下痢・軟便

1(9.1%)

嘔吐

16.4±

→ 初回投与後

Him H.T.	J (43.470)	2(10.2/0)				
下痢・軟便	4(23.5%)	0(0%)				
元気消失	2(11.8%)	1(9.1%)				
健康状態の悪化						
(起立不能または	2(11.8%)	1(9.1%)				
呼吸困難)						
浮腫	1 (5.9%)	1(9.1%)				
貧血	1(5.9%)	0(0%)				
高窒素血症	1(5.9%)	0(0%)				
アルブミン値の低下	1(5.9%)	0(0%)				
歩行困難	1(5.9%)	0(0%)				
跛行	0(0%)	1(9.1%)				
発熱	0(0%)	1(9.1%)				
発赤	0(0%)	1(9.1%)				
(2) 国内臨床試験において認められた臨床検査に関する毒性の発現頻度について、表6に示すなお、同じ毒性が同一個体で何回観察されたかを問わず、発現頻度は1症例あたり1回として取り扱った。						
表6. 国内試験で認	ぬられた臨床検査項	目に関する毒性				

ALT上昇 5(29.4%) 2(18.2%) 好中球数減少 4(23.5%) 0(0%)アルブミン低下 2(11.8%) 2(18.2%) ビリルビン減少 1(5.9%) 0(0%)

0(0%)

(薬効薬理) 1. 作用機序 トセラニブリン酸塩はマルチターゲット型受容体型チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤であり、酵素レベルまたは細胞レベルのin vitro試験において、血 管内皮細胞增殖因子受容体(VEGFR-2)、血小板由 来成長因子受容体(PDGFR)および幹細胞増殖因 子受容体(KIT)の活性を阻害する。 in vitroでのトセラニブの活性 野生型(変異なし)、JM領域における点突然変異

クレアチニン上昇

点突然変 ITD型 変異型 異型 トセラニブ 0.01 0.01  $0.01 \sim 0.1 \mid 0.25 \sim 0.5$ 【有効成分に関する理化学的知見】 トセラニブリン酸塩(Toceranib phosphate) 化学名:5[-(Z) (-5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H* $indol\hbox{-}3-ylidene)\,methyl\hbox{]}\hbox{-}2,4-dimethyl-}N$ [-2(-pyrrolidin-1-yl) ethyl]-1*H*-pyrrole-3-

分子式: C22H25FN4O2·H3PO4

パラディア錠10:5錠1シート×4シート パラディア錠15:5錠1シート×4シート パラディア錠50:5錠1シート×4シート 【主要文献】 [1] Stevens JC, et al.: Expression and characterization of functional dog flavincontaining monooxygenase 1, Mol Pharmacol, 63 (2), 271-275 (2003) [2] Cashman JR: Some distinctions between flavin-containing and cytochrome P450

monooxygenases, Biochem Biophys Res Commun,

ゾエティス・ジャパン株式会社 **T**151-0053 東京都渋谷区代々木3-22-7

338, 599-604 (2005) 【製品情報お問い合わせ先】

TEL: 0120-317-955 FAX: 0120-317-965 月曜日~金曜日 9:00~12:30、13:30~18:00受付 ※土日祝祭日および弊社休業日は除く。

【製造販売(輸入)】 ゾエティス・ジャパン株式会社 〒151-0053 東京都渋谷区代々木3-2

B 登録商標

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用 などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発症に関する 事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生 又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上 記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、 林水産省動物医薬品検査所(http://www.maff.go.jp/ nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html) にも報告 をお願いします。

# 度であった。化学療法未実施の症例において は国内で0%(1例中0例)、国外で42.6%(47例中

る客観的奏効率

試験前の 化学療法 試験前の 放射線療 法	=1 FA A	奏効率<実施>	(4/16例)	(12/39例)			
	奏効率<未実施>	0% (0/1例)	42.6% (20/47例)				
		実施症例数の割合	94.1%	45.3%			
	放射線療	奏効率<実施>	20.0% (1/5例)	20.0% (1/5例)			
		奏効率<未実施>	25.0% (3/12例)	38.3% (31/81例)			
		実施症例数の割合	29.4%	5.8%			
	(4) 国外臨床試験マスキング相並びにオープン相における有効性 国外の試験においてマスキング相並びにオープン相を通じて得られた奏効率は、本剤を投						
	ラした145例中62例の42.8% (CR: 21例、PR:						
	41例)であった。この62例の奏効期間(CR/PR						
	を示した最初の日からPD/死亡まで)の中央値						
	14190国でも、お まわ 太刘机片期間の亚长						

PRと判定された症例を、病勢コントロール (biological response) が有効であったと評価した場合、その割合は59.5%であった。また、 c-kit遺伝子変異別の病勢コントロ-- ル率では、 2. 安全性 (1)国内臨床試験において認められた有害事象

### パラディア群 (17頭) 対照群 (11頭) 有害事象 10(58.8%) 4(36.4%) 食欲不振(食欲減 8(47.1%)

表5. 国内試験で認められた有害事象

(起立不能または	2(11.8%)	1(9.1%)				
呼吸困難)		, , , , ,				
浮腫	1(5.9%)	1(9.1%)				
貧血	1(5.9%)	0(0%)				
高窒素血症	1(5.9%)	0(0%)				
アルブミン値の低下	1(5.9%)	0(0%)				
歩行困難	1(5.9%)	0(0%)				
跛行	0(0%)	1(9.1%)				
発熱	0(0%)	1(9.1%)				
発赤	0(0%)	1(9.1%)				
(2) 国内臨床試験において認められた臨床検査に関する毒性の発現頻度について、表6に示すなお、同じ毒性が同一個体で何回観察されたかを問わず、発現頻度は1症例あたり1回として取り扱った。						
表6. 国内試験で認められた臨床検査項目に関する毒性						
臨床検査項目	パラディア群(17頭)	対照群(11頭)				
血小板数減少	8(47.1%)	2(18.2%)				
ヘマトクリット減少	6(35.3%)	2(18.2%)				

ルラインを用いてリン酸化の抑制を確認した試験 において、トセラニブはすべての細胞においてリ ン酸化を抑制した。 トセラニブのKITでのリン酸化抑制濃度 表7. リン酸化抑制濃度(IC50、  $\mu M$ 触媒領域 薬剤 JM 野生型 占空妖

型、JM領域でのITD型および触媒領域における点 突然変異型のKITが発現する4種の肥満細胞のセ

·H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

carboxamide phosphate

構造式:

分子量:494.45

【有効期間】 36ヵ月

【包装】