

座談会

日時 2023年3月1日(水) 19:00~20:30

開催 リモート形式

肝内胆管癌に対する ゲノム診断の実装 —九州から生まれるベストプラクティス—

司会



吉住 朋晴 先生

九州大学大学院
消化器・総合外科(第二外科)
教授

出席者



伊藤 心二 先生

九州大学大学院
消化器・総合外科(第二外科)
診療准教授

田中 靖人 先生

熊本大学大学院生命科学研究部
消化器内科学講座
教授

細川 歩 先生

宮崎大学医学部附属病院
臨床腫瘍科
教授

(五十音順)

がん遺伝子パネル検査が臨床実装され、胆道癌の治療においてもがんゲノム解析に基づいて最適な分子標的薬を選択できる時代が到来した。FGFR阻害薬ペミガチニブ(販売名:ペマジール[®]錠)は、がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌に対して2021年6月より使用可能になり、有用な治療手段として存在感が高まっている。本座談会では、九州エリアで消化器診療の最前線をリードする専門医の先生方にお集まりいただき、胆道癌におけるゲノム診断を中心に、各地域の現状および課題とその対策について討論していただいた。

▶ 遺伝子情報に基づくがんゲノム医療の事例として治験薬、他社製品が記載されております。
薬剤の詳細は各製品の添付文書、治験情報等をご参照ください。

パネル検査の実施状況と治療到達性

吉住 2018年に第3期がん対策推進基本計画が閣議決定され、その施策の中に初めて「がんゲノム医療」が組み込まれました¹⁾。以降、がんゲノム医療の体制づくりが進み、翌2019年6月にはがん遺伝子パネル検査(以下、パネル検査)が保険診療に導入され、プレジジョン・メディスンを推進する医療環境が徐々に整備されています。

肝内胆管癌を含む胆道癌においても、さまざまな遺伝子異常が同定され、対応する分子標的薬の登場で、がんゲノム医療が可能な時代を迎えました。

そこで本日は「肝内胆管癌に対するゲノム診断の実装」をテーマに、九州地区の現状を踏まえ、胆道癌治療におけるがんゲノム医療の理解と推進に向けた取り組みについて、ディスカッションしていきたいと思えます。

まず、実際のパネル検査の実施数や治療到達例の現状について、田中先生から順に各施設の事例を紹介させていただきます。

熊本大学病院におけるパネル検査の現状

田中 熊本大学病院は2023年4月からがんゲノム医療拠点病院に昇格しましたが、それまでは、がんゲノム医療連携病院(以下、ゲノム連携病院)として、岡山大学病院と連携してゲノム診療を行ってきました。

パネル検査実施数は2022年12月提出分まで433例ですが、このうち最も多い診療科が消化器科の221例で全体の51%を占めます。消化器癌(図1)では大腸癌の76例(34%)が最も多く、次いで膵臓癌の59例(27%)、3番目が胆道癌の53例(24%)でした。

胆道癌で2022年12月20日までに結果説明した52例の内訳(図2)は、肝内胆管癌が28例(54%)、肝外胆管癌が14例(27%)、胆嚢癌が10例(19%)でした。

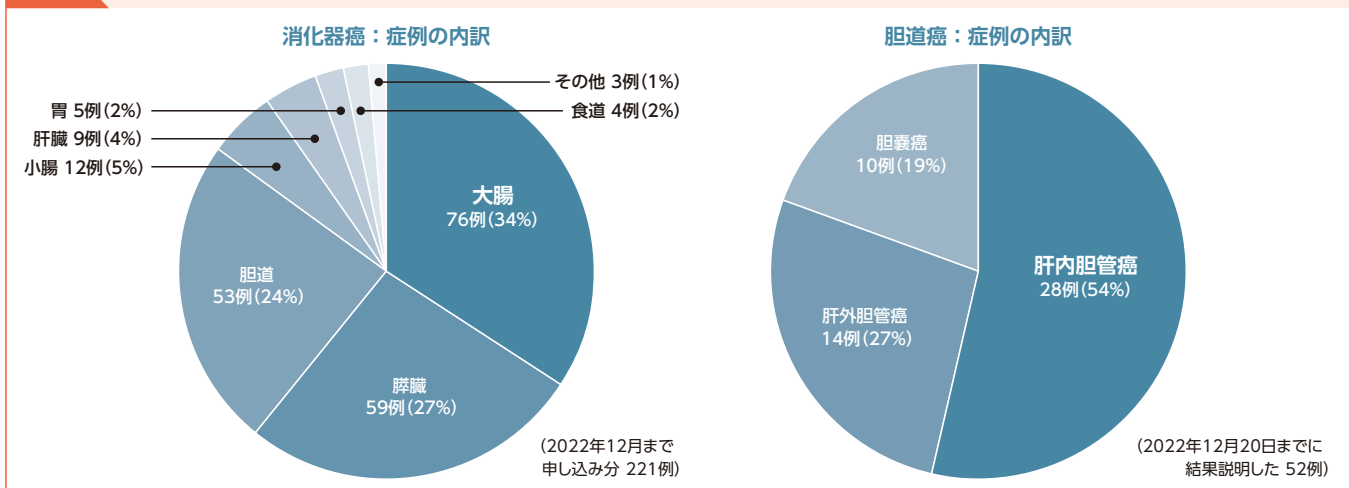
国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)の一環として、国立がん研究センターで行われた胆道癌260例のゲノム(DNA)ならびにトランスクリプトーム(RNA)の解析²⁾では、胆道癌の約40%に治療

標的となり得るゲノム異常が存在し、解剖学的部位ごとに特徴的なドライバー遺伝子ががんの発生に寄与することが明らかにされました。この解析で32個のドライバー遺伝子が同定されましたが、肝内胆管癌では現在保険診療が可能なFGFR阻害薬ペミガチニブが適用となるFGFR2融合遺伝子が特徴的で、これは分子標的治療が期待できるドライバー遺伝子の1つです。

当院でパネル検査を実施した胆道癌52例では8例(15%)にFGFR遺伝子異常を認め、内訳はFGFR2融合遺伝子4例、FGFR3,4,19増幅3例、FGFR2変異1例でした。また、52例中何らかの治療薬または治験などが推奨されたのは35例(67%)で、このうち実際に治療が行われた9例(17%) (図2)は、保険診療が4例(FGFR2融合遺伝子4例)、治験が3例(FGFR3増幅1例、MDM2増幅1例、BRCA2変異1例)、患者申出療養制度の利用が2例(腫瘍遺伝子変異量高スコア[TMB-High]1例、MET増幅1例)でした。

2019年9月から2020年8月までの集計では、全診療科でパネル検査後

図1 パネル検査実施の内訳(熊本大学病院)



熊本大学大学院生命科学研究部 消化器内科学講座 教授 田中靖人先生 ご提供データ

に実際の治療に結びついた割合は8.1%(607/7,467例)だったので、胆道癌は他の癌腫より治療につながる割合が若干高いことがわかります。

宮崎大学医学部附属病院におけるパネル検査の現状

細川 宮崎大学医学部附属病院はゲノム連携病院ですが、2022年9月までに実施したパネル検査数は95例でした。癌腫別の内訳(図3)は、肝胆膵の22%が最も多く、消化管15%と合わせて消化器癌が全体の36.8%を占めています。

薬剤到達可能性遺伝子異常(図4)は全症例の21.1%、消化器癌症例の14.3%に確認されました。全体ではTMB-Highが最も多く、薬剤到達可能性遺伝子異常の半数を占め、次いで高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)、BRCA1/2変異でした。ただし、MSI-Highと腫瘍再生検で判明した症例については、遺伝子パネル検査を行わなくても薬剤に到達したと考えられるため、薬剤到達可能性遺伝子異常は、実質全症例の15.8%になると思います。

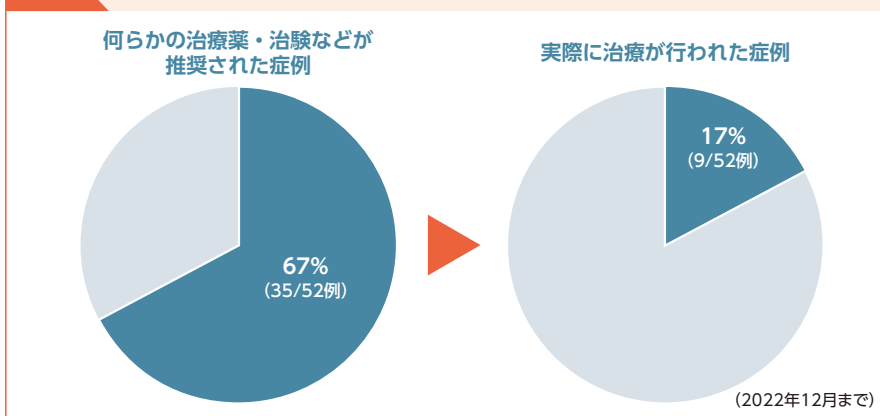
吉住 消化器癌でパネル検査実施数が多い割に、肝胆膵に対して消化管での実施が少ないですが、理由はありますか。

細川 胃癌や大腸癌は有効ながん化学療法レジメンが比較的多く、パネル検査に至りにくいと推察されます。

九州大学病院におけるパネル検査の現状

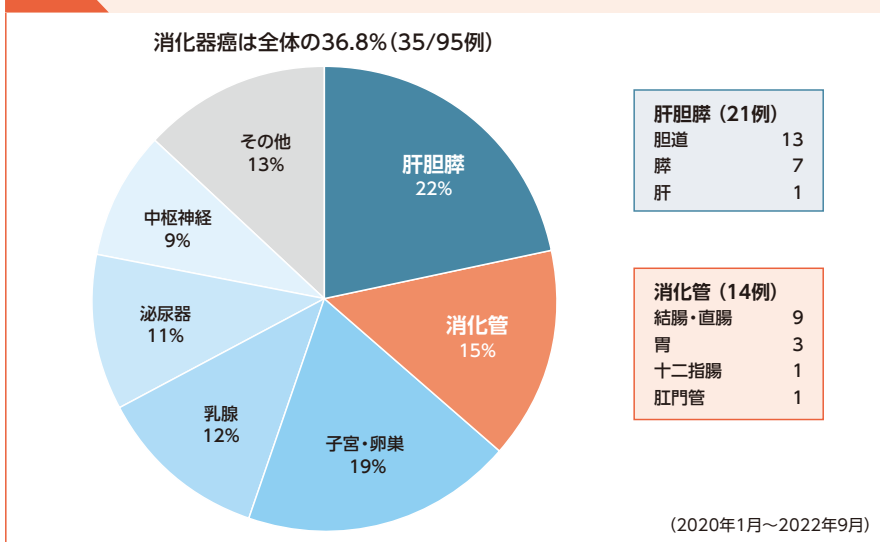
吉住 九州大学病院の状況はいかがでしょうか。伊藤先生お願いします。

図2 パネル検査実施により治療に結びついた胆道癌症例(熊本大学病院)



熊本大学大学院生命科学研究部 消化器内科学講座 教授 田中靖人先生 ご提供データ

図3 パネル検査を実施した癌腫の内訳(宮崎大学医学部附属病院)



細川歩, 他. 第120回日本消化器病学会 九州支部例会 #S2-02, 2022.

図4 薬剤到達可能性遺伝子異常(宮崎大学医学部附属病院)

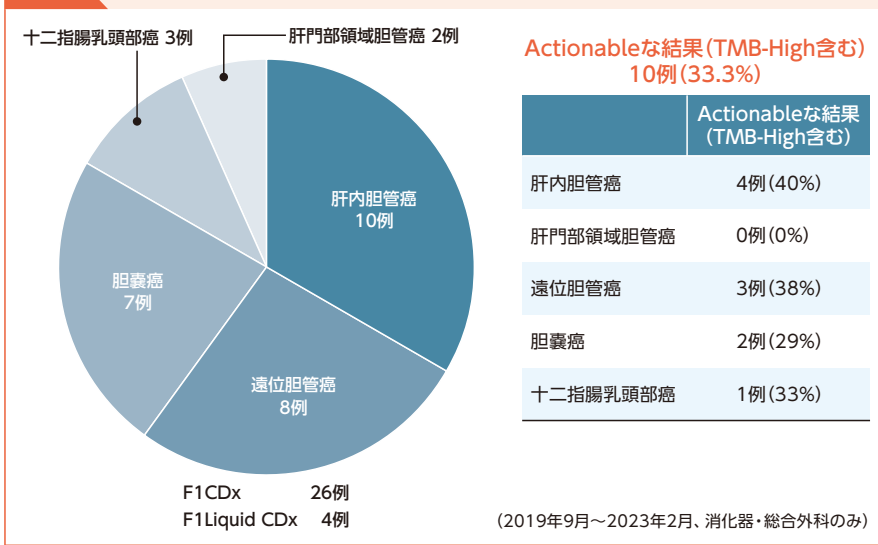
全症例の21.1%(20/95例)、消化器癌症例の14.3%(5/35例)に確認された

遺伝子異常	全症例(消化器癌例)	薬剤
MSI-High	3	ペムブロリスマブ(保険診療)
TMB-High(≥10 Muts/Mb)	10(3)	ペムブロリスマブ(保険診療)
BRCA1/2変異	2	オラパリブ(保険診療)、治験
KIT変異	1	ニロチニブ(患者申出)
TSC2変異	1(1)	エベロリムス(適応外)
BRAF ^{V600E} 変異	1(1)	BRAF/MEK阻害薬(適応外)
ERBB2増幅(腫瘍再生検で判明)	1	HER2阻害薬(保険診療)
EGFR変異(腫瘍再生検で判明)	1	EGFR阻害薬(保険診療)

遺伝子情報に基づくがんゲノム医療の事例として紹介しております。薬剤の詳細は各製品の添付文書、治験情報等をご参照ください。

細川歩, 他. 第120回日本消化器病学会 九州支部例会 #S2-02, 2022.

図5 胆道癌に対する遺伝子パネル検査(九州大学病院)



九州大学大学院 消化器・総合外科(第二外科) 診療准教授 伊藤心二先生 提供データ

伊藤 九州大学病院の消化器・総合外科では、2019年9月から2023年2月の期間に胆道癌に対するパネル検査を30例実施しました(図5)。発生部位別内訳は、肝内胆管癌10例、遠位胆管癌8例、胆嚢癌7例、十二指腸乳頭部癌3例、肝門部領域胆管癌2例です。検体は26例が組織検体、4例がリキッド検体でした。

TMB-Highを含めアクションナブルな遺伝子が10例(33.3%)に認められ(図5)、発生部位別にみると肝内胆管癌4例が最も多く、FGFR2融合遺伝子は認められませんでした。MSI-High、TMB-High、ERBB2変異、ATM変異が各1例でした。次いで遠位胆管癌が3例、胆嚢癌が2例、十二指腸乳頭部癌が1例、肝門部領域胆管癌は0例でした。保険診療のほか、治療や患者申出療養制度が適用され、併存した他癌腫の分子標的治療に回った症例もありました。

吉住 パネル検査をしなければベストサポートケア(BSC)に移行せざるを得ない可能性が高いなか、パネル

検査で遺伝子異常が判明すれば、保険診療に限らず、治験や患者申出療養制度につながる事が期待できま

患者申出療養制度の活用

吉住 ここで患者申出療養制度について、伊藤先生から説明していただきます。

伊藤 患者申出療養制度³⁾は、保険収載されていないものの、将来的な保険収載を目指す先進的な医療などについて、患者の申出を起点とし、安全性・有効性などを確認しつつ、身近な医療機関で迅速に受けられるようにするもので、一定のルールにより保険診療との併用が認められています。

たとえば、パネル検査で判明した遺伝子異常に対応する薬剤のうち、胆道癌は適応外であっても、他癌腫などで保険適応のある薬剤が、エキスパートパネルで推奨された場合に検討されます。

一方、各エキスパートパネルの見解は、若干異なる場合もあるので、ある施

設で認められなくても、別の施設に1回相談してみることも有用だと思います。遠方での治療になるかもしれませんが、チャンスは広がります。

また、国立がん研究センターを中心に、全国のがんゲノム医療中核拠点病院12施設が参加する患者申出療養制度を用いた多施設共同研究⁴⁾もあり、エキスパートパネルで推奨された薬剤が、製造販売元の製薬企業から登録されていれば参加を申し込むことができます。

細川 こういった制度を医師が活用することによって、新たな治療選択肢を得ることができるので、情報を積極的に把握することが大事だと思います。利用可能な医薬品リストや登録できる例数といった情報に常にアクセスできれば、もっと身近な制度になると思います。

早期の検体採取・早期のパネル検査実施の重要性

吉住 パネル検査は準備から結果開示まで約2ヶ月かかり、しかも胆道癌の切除不能例は病態の進行に伴って全身状態が急速に低下するので、パネル検査を実施するタイミングや十分な組織検体量の確保は治療到達性に大きく影響します。

がんゲノム医療連携病院以外のがん診療に関わる病院(以下、非ゲノム連携病院)からパネル検査目的で紹介を受ける場合もあると思いますが、紹介事例も含め、パネル検査を実施するタイミングについて、お考えをお聞かせください。

田中 当院では、胆道癌、特に肝内胆管癌はできるだけ早い時期に、具体

的にはファーストライン標準治療中に効果を見極めて、パネル検査に出すようにしています。一方で紹介を受ける患者の場合、ファーストライン治療が終わって、セカンドライン治療でPD(進行)となってから紹介される状況が散見されます。そこからパネル検査をするとすると、組織量が足りないために再生検を要したり、リキッド検体を利用せざるを得ない状況もあり、アクションナブル遺伝子の異常が見つかったとしても治療が間に合わない可能性があります。

そのため、特に肝内胆管癌はパネル検査実施を前提に治療を開始した方が良いので、パネル検査を想定した検体採取の観点からも、がんゲノム医療実施施設への早めの紹介をお願いしたいです。熊本県内の病院や医師会などの協力も得ながら、がんゲノム医療の知識や紹介の意義を啓発することが重要と考えます。

伊藤 外科の場合、術後も継続して外科医が診る施設が多いので、紹介はセカンドライン治療後や再発後になりがちです。したがって、外科医にも胆道癌、特に肝内胆管癌ではゲノム診断で治療につながる可能性があることを理解してもらい、ファーストライン治療中に見極め、紹介を検討していただくよう啓発していく必要があると思います。

吉住 紹介された時点であらためてパネル検査用の検体を採取する場合、肝内胆管癌なら肝臓の針生検をしますか。

田中 基本的に肝臓の針生検です。肝臓を貫けない部位であれば胃から超

音波内視鏡(EUS)下で生検することもあります。それでも腫瘍量が足りなければ、リキッド検体を利用します。

細川 超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-FNA)による検体採取では、診断はついても、パネル検査用の検体としては量が少ないことが多いのが実情です。ゲノム診断で治療薬につながる可能性のある胆道癌、特に肝内胆管癌では、内視鏡検査を行う先生にも、遺伝子異常に基づく治療が見つかる可能性を理解して、診断時の生検を実施していただくことが重要だと思います。

吉住 リキッド検体を活用するのはどんなケースですか。

田中 生検で十分な腫瘍量が採取できない場合や腹水が貯留してくる患者の場合、リキッド検体を使わざるを得ないと思います。組織の採取が大前提ですが、それでも採取できないケースはあるので、必要に応じてリキッド検体を活用します。

伊藤 リキッド検体は検出率が若干低下するので、腹水や合併症のリスクがあればやむを得ないですが、極力、再度組織検体の採取を試みます。たとえば肺に新たに転移が認められた場合は、転移巣の切除組織を検体に利用することもあります。

吉住 転移巣の組織を利用するとすると、院内の外科医の理解と協力が重要になります。非ゲノム連携病院の場合は特に、原発巣が残っているのに転移巣の生検を実施する有用性を示していかなければなりませんね。

一方で、術後に再発した患者などで、

手術時の摘出組織検体はパネル検査に使用できますか。

伊藤 摘出組織検体なら2年以内がベストですが、基本的に3年以内であれば使用できます。

外科医も手術段階から将来的なパネル検査の可能性を踏まえ、検体の質の担保に配慮することも重要です。組織検体のホルマリン固定時間は48時間以内が推奨されている⁵⁾ので、手術日の設定や病理医との効率的な連携など、病院全体での取り組みも必要になってきます。外科医には、いずれパネル検査に検体を使う可能性があることを念頭に、組織採取から固定・切り出しまで丁寧に検体を作製することを啓発していきたいと考えます。

ゲノム診断普及に向けた取り組み

吉住 啓発の必要性といった話題が出ていますが、ここからはゲノム診断普及に向けた取り組みについてお話をうかがいたいと思います。

ゲノム診断の啓発推進のために

吉住 まず、具体的にどのようにゲノム診断の啓発を進めていけばよいでしょうか。

田中 熊本県内で関連施設の先生方が集まる研究会など、機会があれば胆道癌のゲノム診断に関する情報を提供しています。それなりの規模の病院から専門医が参加するので、そこでゲノム診断の情報に触れたことが、その後の紹介につながった経験があります。

厚生労働省、「医療機器の保険適用について(令和元年6月収載予定)」では、「本検査は、標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者を含む。)であって、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者に対して実施する場合に限り算定できる。」とされている。

細川 宮崎県ではがん診療に関わる先生方とがんゲノム医療に関する知識やお互いの現状を共有することに取り組んでいます。

伊藤 地域の単施設ががんゲノム医療の実績について発信することにも意義があると思います。さまざまな場面で、がんゲノム医療の実績を引用する際には、がんゲノム情報管理センター(C-CAT)に集積した全国のパネル検査件数や治療到達率のデータが紹介されますが、単施設の動向も地域の参考になると思います。学会などでも発信していければ、それを地域の核となる施設の先生方に紹介してもらうことで、啓発を広げるきっかけになると考えます。

吉住 パネル検査が保険適応であることが啓発のキーポイントになるかもしれません。たとえば、外科領域でロボット肝切除が保険適応になりましたが、当院を含め、保険適応になったことでロボット肝切除を開始した施設も多いと思います。保険適応になったということは、全国で均等に受けられる治療であり、患者が望めば実施できる体制になっていなくてはならないという認識です。パネル検査も保険適応なので、たとえ非ゲノム連携病院であってもゲノム医療実施病院への紹介を含め、患者が望めば実施できる状況にしていけることが求められているわけです。この認識は啓発への大きな駆動力になるでしょう。

田中 治療オプションとして患者にも知る権利があります。

吉住 今後、がん診療に携わる医師であれば、少なくともゲノム診断について説明し、必要に応じてパネル検査実

施施設に紹介できるレベルになっていただきたいと思います。

院内連携の重要性

吉住 ゲノム診断が普及すれば、紹介を受ける側の施設では仕事量が増えてくるわけですが、仕事量軽減のために工夫されていることがあれば、教えていただけますか。

田中 院内連携を重視しています。内科と外科で密にカンファランスを行い、オープンに意見交換することで、うまく連携できるよう努めています。また、メディカルスタッフにもエキスパートパネルへの参加を呼びかけ、広く協力してもらうことが重要だと考えています。当院では遺伝カウンセリングは主に産婦人科に担当してもらっていますが、産婦人科では出生前診断のため遺伝カウンセラーも在籍しているので、スムーズに運用できます。中でも、いま一番助かっているのは薬剤部の協力です。がんゲノム医療に関する全国の治験について、詳細を調査してリストアップしてくれるので、その情報に基づいて、治療選択肢を効率よく取捨選別できるようになりました。

細川 当院では普段から内科と外科が連携して、がんゲノム医療を行っています。がんゲノム医療の窓口は遺伝カウンセリング部に担当してもらっています。さらにさまざまな診療科を巻き込んで、他院からの紹介を受けた症例の担当をしていただくなど、院内での理解を広げつつ、マンパワーを賄っています。

仕事量の軽減には、まずエキスパートパネルの簡素化が必要だと思います。また、田中先生が紹介された薬剤部による治験情報の整理および提供はとて

も有用で、患者申出療養制度も含め、依頼窓口や手続きの流れがまとまっていれば、治験へのアクセスが円滑になると思います。

伊藤 遺伝カウンセラーは、現状、全国的にも不足しており、家族性乳癌や膵臓癌だけでなく、胆道癌でもBRCA変異など、さらに遺伝カウンセリングのニーズが増しているのです。育成が急務です。

田中 当院では保健学科のカウンセラーの先生にもエキスパートパネルに参加してもらっています。がんゲノム医療は今後さらに伸びる分野なので、育成の観点から学生を指導する立場の先生に協力を仰ぐことも重要だと考えます。

吉住 本日は肝内胆管癌のがんゲノム医療について、今後の展開に向けた有意義なディスカッションができました。キーワードは「均てん化」です。全国誰もが平等に同じ治療あるいは検査を受けられるように、治療につながるチャンスが期待できるパネル検査の重要性を啓発しながら、診療を続けていきたいと思っています。

本日はどうもありがとうございました。

- 1) 第3期がん対策推進基本計画(平成30年3月9日閣議決定)(概要) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000208600.pdf>(2023年4月時点)
- 2) Nakamura H, et al. Nat Genet; 2015, 47(9): 1003-1010.
- 3) 厚生労働省. 患者申出療養制度 医療従事者向けページ <https://www.mhlw.go.jp/moushideryouyou/professional.html>(2023年4月時点)
- 4) 国立がん研究センター. 遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養について <https://www.ncc.go.jp/jp/nccg/genome/90/index.html>(2023年4月時点)
- 5) 日本病理学会. ゲノム診療用病理組織検体取扱規程. 2018 https://pathology.or.jp/genome_med/pdf/textbook.pdf(2023年4月時点)

ペマジール錠 4.5mg

Pemazyre® tablets

(ペミガチニブ錠)

劇薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

販売名	ペマジール錠4.5mg
承認番号	3Q300AMX00259000
薬価基準記載	2021年5月
販売開始	2021年6月

貯法: 室温保存 有効期間: 36カ月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法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こと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ペマジール錠4.5mg
有効成分	1錠中 ペミガチニブ4.5mg
添加剤	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			表	裏	側面	
ペマジール錠 4.5mg	素錠	白色				刻印: 表「1」 裏「4.5」
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
			約5.8	約3.35	約80	

4. 効能又は効果

〇がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

** OFGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

** 5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

<がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

5.2 本剤の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、FGFR2融合遺伝子が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

<FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

5.5 染色体検査又は遺伝子検査により8p11染色体領域の転座が確認され、FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍と診断された患者に投与すること。なお、FGFR1融合遺伝子陽性の確認は、十分な経験を有する検査施設において実施すること。

6. 用法及び用量

<がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。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する。

** <FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍>

通常、成人には、ペミガチニブとして1日1回13.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。
[8.1.8.2、11.1、11.2 参照]

** 減量の目安

減量レベル	投与量	
	がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌	FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍
通常投与量	13.5mg	13.5mg
1段階減量	9mg	9mg
2段階減量	4.5mg	4.5mg
3段階減量	投与中止	原則投与中止 ^{注)}

注)2段階減量時点で奏効が認められ、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、4.5mgを14日間投与後に7日間休薬を1サイクルとして投与を継続することができる。4.5mgを14日間投与後に7日間休薬で副作用が発現した場合には投与を中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注1)}	処置
網膜剥離	—	・ 症状がある場合又は検査で異常が認められた場合は、本剤を休薬する。 ・ 休薬後、改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。改善しない場合は、本剤の投与を中止する。
高リン血症	血清リン濃度 5.5mg/dL超～ 7mg/dL以下	・ リン制限食を開始する。
	血清リン濃度 7mg/dL超～ 10mg/dL以下	・ リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後2週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 ・ 休薬後7mg/dL未満まで改善した場合は、同一用量で本剤の投与を再開できる。 ・ 再発が認められた場合は、1段階減量して本剤の投与を再開する。
	血清リン濃度 10mg/dL超	・ リン制限食に加え、高リン血症治療剤の投与を開始する。高リン血症治療剤の投与開始後1週間を超えても継続する場合は、本剤を休薬する。 ・ 休薬後7mg/dL未満まで改善した場合は、1段階減量して本剤の投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade3	・ Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して本剤の投与を再開できる。 ・ 休薬後2週間を超えても継続する場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4	・ 本剤の投与を中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜剥離があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.2、11.1.1 参照]

8.2 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。[7.2、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者 (eGFRが30mL/min/1.73m²未満)

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くなるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B又は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こと。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くなるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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]

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法(コンドーム)を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児骨格異常の発生が報告されている。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

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。[9.5、15.2 参照]

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。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 [16.7.1 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こと。	これらの薬剤が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。
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ペラパミル等 [16.7.2 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こと。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と。	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。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

** 11.1.1 網膜剥離 (6.1%)

網膜色素上皮剥離、網膜剥離等があらわれることがある。飛蚊症、視野欠損、光視症、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
[7.2.8.1 参照]

** 11.1.2 高リン血症 (59.5%)

[7.2.8.2 参照]

** 11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板数減少、白血球数減少、好中球数減少、血中クレアチニン増加
眼障害	ドライアイ (33.8%)、睫毛乱生、角膜障害、結膜炎	霧視	眼痛、羞明
胃腸障害	下痢 (42.6%)、口内炎 (45.3%)、口内乾燥 (35.1%)、悪心、便秘、腹痛	嘔吐	腹部膨満、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害
一般全身障害及び投与部位の状態	疲労 (36.5%)、体重減少	末梢性浮腫	
肝胆道系障害		ALP増加	高ビリルビン血症、ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇
感染症及び寄生虫症			爪真菌症、尿路感染
代謝及び栄養障害	食欲減退、低リン血症	高カルシウム血症、ビタミンD減少	脱水、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、四肢痛	筋肉痛	背部痛、筋痙縮、筋骨格痛、筋力低下
神経系障害	味覚障害 (39.2%)	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛	錯感覚、記憶障害
腎及び尿路障害			急性腎障害、排尿困難
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、鼻乾燥	口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症 (56.8%)、爪の障害 (49.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥	発疹、爪囲炎、紅斑	び瘡様皮膚炎、そう痒症、毛髪成長異常、陥入爪、皮膚潰瘍
その他			血中副甲状腺ホルモン減少

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15.その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の反復投与毒性試験において、骨端軟骨及び軟骨異形成(ラット及びカニクイザル)並びに切歯異形成(ラット)等の変化が臨床曝露量未満に相当する用量で認められた。[9.6 参照]

21.承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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ずること。

* 22.包装

42錠 [14錠(PTP)×3]

14錠 [14錠(PTP)×1]

**2023年3月改訂(第4版、効能又は効果、用法及び用量変更)
*2023年1月改訂(第3版)

■ 詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。



製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先)
インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町1-1-2 東京ミッドタウン日比谷

【メディカルインフォメーションセンター】【販売情報提供活動に関する問い合わせ】
TEL: 0120-094-139 TEL: 0120-094-156
(受付時間: 9:00-17:30、土・日・祝日・当社休日除く)