

2017年4月改訂 Z003

貯法	室温保存
----	------

	錠10	錠15	錠50
承認指令書番号	農林水産省指令23動薬第2492号	農林水産省指令23動薬第2493号	農林水産省指令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  
劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

# パラディア錠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、犬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はだいたい色、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】

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

## 【効能又は効果】

犬：Patnaikグレード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】

通常、トセラニブとして体重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)または休業(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。

3.25mg/kg投与の投与早見表

体重(kg)	錠剤数		
	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
87.0 - 100.0			6

\*50mg錠1錠は、「10mg錠2錠+15mg錠2錠」に読み替え可能。



## 【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、下記の休業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かった場合でも、再投与はせずに次の投与日に処方された量を投与すること。投与量を増やしてはならない。

## 臨床兆候/臨床検査値に基づく休業減量基準

臨床兆候/臨床検査値	用量の変更
食欲不振 2日以上にわたって摂餌量が50%未満である。	摂餌量が回復するまで投与を中断し、食事制限または/および支持療法を実施する。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。
下痢 1日4回未満の水様下痢が2日未満続く。 水様下痢が、1日4回以上または2日以上続く。	用量は変更せず、支持療法を実施する。 便が正常になるまで投与を中断し、支持療法を実施する。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。
消化管出血 鮮血便あるいは黒いタール状の便が2日を越えて続く、または明らかな出血がある、便に凝血が混じる。	血便の徴候がなくなるまで投与を中断し、支持療法を実施する。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。
低アルブミン血症(アルブミン) <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。回復後は休業前の投与量を0.5mg/kg減量して投与を再開する。
好中球減少症(好中球数) >1000/ $\mu$ L $\leq$ 1000/ $\mu$ Lまたは好中球減少性発熱もしくは感染症	同一投与量を継続。 好中球数が1000/ $\mu$ Lを超え、臨床徴候が正常となるまで投与を中断する。回復後は休業前の投与量を0.5mg/kg減量して投与を再開する。
貧血(ヘマトクリット) >26% $\leq$ 26%	同一投与量を継続。 ヘマトクリット値が26%を超えるまで投与を中断する。回復後は休業前の投与量を0.5mg/kg減量して投与を再開する。
肝毒性(ALT, AST) 正常範囲上限値の3倍超	同一投与量を継続。 ALTあるいはASTの検査値が正常範囲上限値の3倍以下となるまで投与を中断し、肝毒性のある薬剤を併用している場合はその投与を中止する。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。
腎毒性(クレアチニン) 正常範囲上限値の1.25倍未満 正常範囲上限値の1.25倍以上	同一投与量を継続。 正常範囲上限値の1.25倍未満となるまで投与を中断する。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。
貧血、高窒素血症、低アルブミン血症および高リン酸血症が同時に発現した場合	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。回復後は休業前の投与量を0.5mg/kg減量して投与を再開する。

\*0.5mg/kgの減量は、3.25mg/kgから2.75mg/kgまたは2.75mg/kgから2.25mg/kgとし、実用量が2.2mg/kg未満とならないようにする。

2.75mg/kgの投与早見表

体重(kg)	錠剤数		
	10mg	15mg	50mg*
3.6 - 4.0	1		
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		1	
6.1 - 6.8	用量2.25mg/kgの早見表参照		
6.8 - 6.9	参照**		
7.0 - 8.0	2		
8.1 - 8.4	用量2.25mg/kgの早見表参照		
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	2		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。

\*\*4.1~5.3、6.1~6.9および8.1~8.4kgの範囲の体重の犬は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。

2.25mg/kgの投与早見表

体重(kg)	錠剤数		
	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、「10mg錠2錠+15mg錠2錠」に読み替え可能。

\*\*4.1kg未満、あるいは4.6~6.0、6.9~8.0、9.1~10.0および11.4~11.8kgの範囲の体重の犬は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。

## 【使用上の注意】

(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。
  - 薬品への曝露を避けるため、本剤は分割投与しないこと。
  - 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。
  - 本剤を摂取した犬の糞便や尿、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ある。
- (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、本剤は袋等に入れて管理すること。
  - 本剤を廃棄する際は、ビニール袋に入れしっかりと閉じてから捨て、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ること。
  - 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。
- 使用に際して気をつけること(使用者に対する注意)
  - 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不快感が認められることがある。
- (犬に関する注意)
  - 本剤の投与により、迅速な治療を必要とする重度の下痢あるいは消化管出血が発現する場合は、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。

## (専門的事項)

- 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と。
  - 治療開始に先立ち、飼主主には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。
- 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ていない]
    - 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

③対象動物に関する重要な基本的注意

- ・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の治療(H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub>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 (併用に注意すること)

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

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>(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>(1)</sup>)が発現する場合がありますので、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: 国内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・低下を含む)(29.5%) 嘔吐(23.5%)	下痢(軟便を含む)(17.6%)	
血液・リンパ系			貧血(5.9%)
その他		元気消失(11.8%) 健康状態の悪化(呼吸困難)(11.8%)	浮腫(5.9%) 歩行困難(5.9%)

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)

1. 血中濃度

(1) 単回投与

ビーグル犬8頭にトセラニブとして3.25mg/kg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。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4日目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. ビーグル犬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ときの薬物動態学的パラメータ

投与回数	実際の投与量(mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>1)</sup>	C <sub>min</sub> (ng/mL) <sup>1)</sup>	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL) <sup>1)</sup>	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr) <sup>2)</sup>
初回投与後	2.59~3.35	86.1±21.5	12.7±6.0	1830±510	5.3±1.6	16.4±3.6
7回目投与後	2.53~3.33	108±41	18.7±8.3	2640±940	6.2±2.6	17.2±3.9

薬物動態学的パラメータ: 算術平均値±標準偏差

1) 体重で補正した目標投与量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

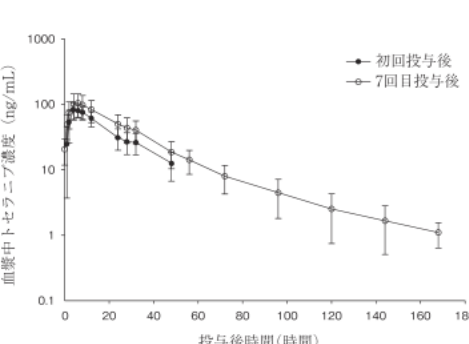


図1. ビーグル犬にトセラニブを3.25mg/kgで2日に1回、7回反復経口投与したときの血漿中トセラニブ濃度推移[n=11、平均値±標準偏差、体重で補正した目標投与量3.25mg/kgあたりに標準化]

(3) 線形性

ビーグル犬40頭にトセラニブとして2、4および6mg/kgで2日に1回、13週間反復経口投与したとき、各投与群のC<sub>max</sub>およびAUC<sub>0-48</sub>においてほぼ用量依存性に増加しており、2~6mg/kgの用量範囲では、線形性を示すことが確認された。

2. 蛋白結合率

*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。

3. 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、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、滑液および脂肪は定量限界(約11ng/g)未満であったが、胆汁で1400ng/g、腎臓で1040ng/gと高い値を示した。また、肺、肝臓、副腎、脾臓、膀胱、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。

4. 代謝・排泄

- (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-オキシド体で代謝された後にグルクロン酸抱合は受けにく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FAPIN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FMO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。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による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]。
- (2) ビーグル犬8頭に<sup>14</sup>C-トセラニブを3.25mg/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。

5. 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時と非絶食時の間で有意差は認められなかった。

(臨床成績)

国内および国外において、PatnaikグレードⅡまたはⅢの再発した犬の肥満細胞腫に対す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占める割合は、腫瘍に改定した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。

1. 有効性

- (1) 国内および国外臨床試験マスキング相における有効性
  - 国内の有効性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
国内	客観的奏効率 23.5% <sup>1)</sup> (4/17例)	9.1%(1/11例)
国外	客観的奏効率 37.2%(32/86例) 推定値 39% 95%信頼区間 26-54%	7.9%(5/63例) 9% 4-21%

1) 対照群との間に有意差なし(p=0.6195、Fischerの直接検定)

2) 対照群との間に有意差あり(p<0.001、ロジスティック回帰分析)

(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。また、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	パラディア群	
	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きた症例があり、国内外の実施の有無による奏効率について国内での試験を比較した。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る客観的奏効率

		パラディア群	
		国内臨床試験	国外臨床試験
試験前の化学療法	奏効率<実施>	25.0%(4/16例)	30.8%(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%
試験前の放射線療法	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、本剤を投与した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)の中央値は12.0週であった。また、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を保持した症例および本剤の投与開始後にCRまたはPRと判定された症例を、病勢コントロール(biological response)が有効であると評価した場合、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ール率では、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。

2. 安全性

(1) 国内臨床試験において認められた有害事象

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。

表5. 国内試験で認められた有害事象

有害事象	パラディア群(17頭)	対照群(11頭)
	10(58.8%)	4(36.4%)
食欲不振(食欲減退・低下を含む)	8(47.1%)	3(27.2%)
嘔吐	5(29.4%)	2(18.2%)
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(起立不能または呼吸困難)	2(11.8%)	1(9.1%)
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%)
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%)
クレアチニン上昇	0(0%)	1(9.1%)

(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、血管内皮細胞増殖因子受容体(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。

2. *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。

表7. トセラニブのKITでのリン酸化抑制濃度

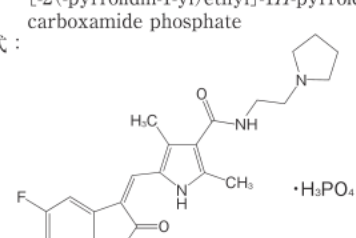
薬剤	リン酸化抑制濃度(IC <sub>50</sub> , μM)			
	野生型	JM点突然変異型	JM ITD型	触媒領域点突然変異型
トセラニブ	0.01	0.01	0.01~0.1	0.25~0.5

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: トセラニブリン酸塩(Toceranib phosphate)

化学名: 5-[-(2-(-5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide phosphate

構造式:



分子式: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

分子量: 494.45

【有効期間】

36ヵ月

【包装】

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 flavin-containing 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, 338, 599-604(2005)

【製品情報お問い合わせ先】

ゾエティス・ジャパン株式会社  
〒151-0053  
東京都渋谷区代々木3-22-7  
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3-22-7 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生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きと認めるときは、上記製品情報お問い合わせ先]に連絡するとともに、農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。