

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

レミトロ[®] 点滴静注用 300 μ g

Remitoro[®] デニロイキン ジフチトクス(遺伝子組換え)製剤

劇薬、処方箋医薬品[※]

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される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。
- 1.2 毛細血管漏出症候群があらわれ、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮するとともに、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等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。なお、毛細血管漏出症候群の発現後に、横紋筋融解症を発現し死亡に至った症例も報告されている。
- 1.3 失明を含む重篤な視力障害及び色覚異常があらわれ、回復しなかった症例も報告されている。眼科医との連携の下で使用し、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。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。

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

適正使用のお願い

本ガイドでは、「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫 (Peripheral T-cell lymphoma: PTCL)」及び「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫 (Cutaneous T-cell lymphoma: CTCL)」の治療においてレミトロを適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与方法、投与にあたっての注意事項、発現する可能性のある重大な副作用とその対策について解説しています。

本剤の使用にあたっては、本ガイドのほか、最新の添付文書をご熟読いただき、適正使用をお願いいたします。

レミトロ点滴静注用300 μ gの 医薬品リスク管理計画 (RMP) における安全性検討事項

重要な特定されたリスク

- 毛細血管漏出症候群
- 横紋筋融解症
- 視力障害・色覚異常
- 肝機能障害
- 骨髄抑制
- 感染症
- Infusion reaction
- 虚血性心疾患・不整脈・心不全
- 重度の皮膚障害

レミトロの適正使用情報は、下記サイトでも提供します。

https://medical.eisai.jp/products/REM_V_300/

目次

I 適正使用のためのフロー	4
II 投与患者の選択	5
III インフォームド・コンセント	7
IV 投与に際しての注意	8
V 投与スケジュール	10
VI 注意すべき副作用	13
1. 毛細血管漏出症候群	13
2. 横紋筋融解症	17
3. 視力障害・色覚異常	20
4. 肝機能障害	26
5. 骨髄抑制	28
6. 感染症	30
7. Infusion reaction	32
8. 虚血性心疾患・不整脈・心不全	35
9. 重度の皮膚障害	38
VII 副作用一覧	43
VIII 臨床成績	45
IX Q&A	46

I 適正使用のための
フロー

II 投与患者の
選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケ
ジュール

VI 注意す
べき副作用

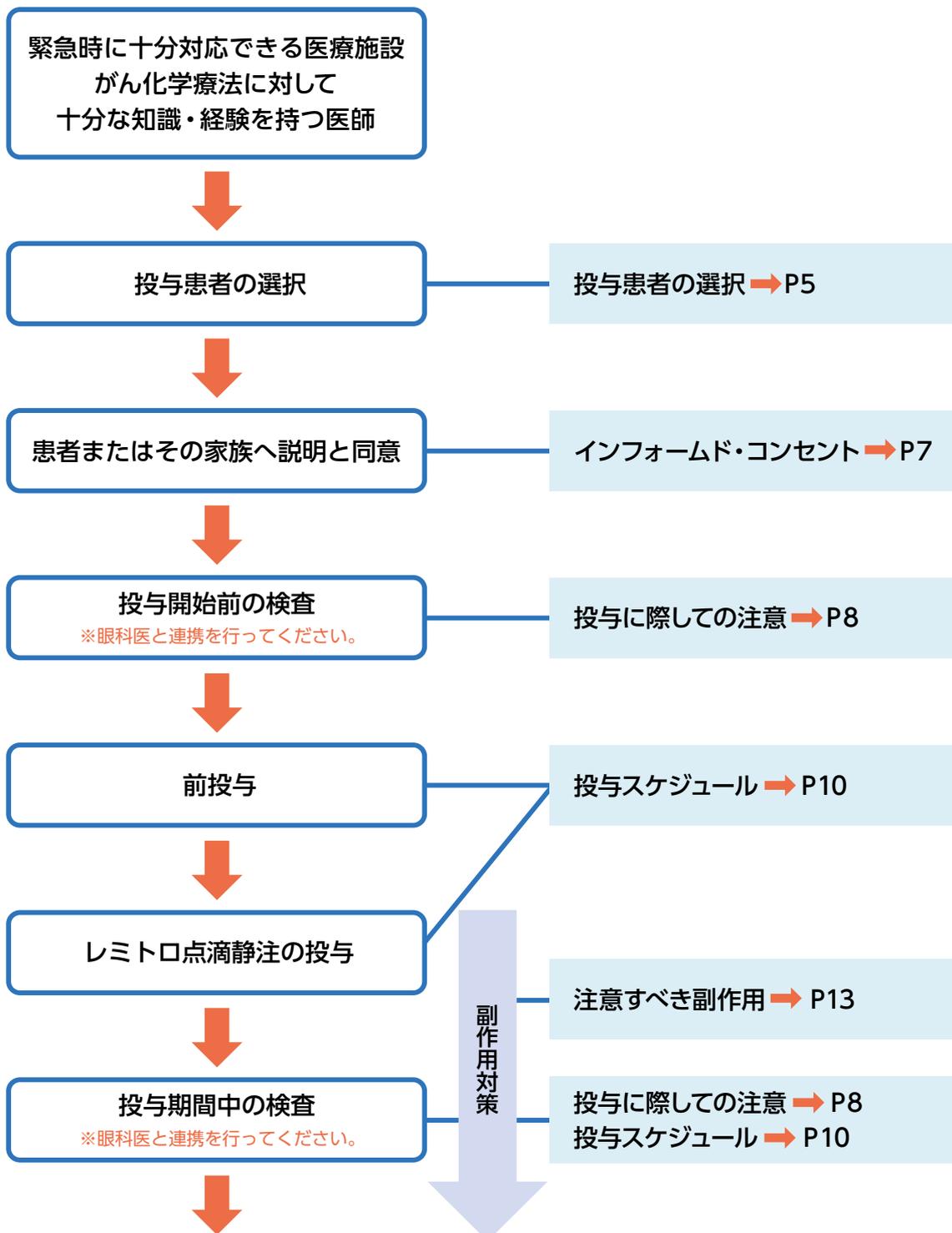
VII 副作用
一覧

VIII 臨床
成績

IX Q&A

I 適正使用のためのフロー

- 本剤の使用にあたっては、本剤の有効性および安全性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。
- 本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行ってください。
- 本剤の投与により、重篤な視力障害及び色覚異常があらわれる可能性があります。本剤の投与に際しては、視力障害及び色覚異常に対して十分に対応できる眼科医と連携の上、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を実施してください。



II 投与患者の選択

1. 効能又は効果

- 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫
- 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫

<効能又は効果に関連する注意>

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。また、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等についても同様に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

- 臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行ってください。

本剤を用いた検証的試験の成績は得られておらず、既存の治療選択肢と比較して臨床的有用性を示す直接的な根拠は得られていないこと、再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者に対する本剤の投与例数が限られていることを踏まえ、本剤以外の治療の実施を慎重に検討した上で、適応患者の選択を行ってください。臨床成績については、P45をご参照ください。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等についても理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

参考 病理組織型について

国内第II相試験における被験者(37例)の疾患病型を下表に示します。

国内第II相試験に組み入れられた病理組織型		例数
PTCL(n=17)	末梢性T細胞リンパ腫, 非特定型	13
	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫	3
	ALK陽性全身性未分化大細胞リンパ腫	0
	ALK陰性全身性未分化大細胞リンパ腫	1
	腸管症関連T細胞リンパ腫	0
	肝脾T細胞リンパ腫	0
ENKL(n=1)	節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型	1
CTCL(n=19)	菌状息肉症	12
	セザリー症候群	2
	原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖症	2
	皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫	0
	原発性皮膚 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫	1
	原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫	1
	原発性皮膚CD4陽性小・中細胞型T細胞リンパ腫	0
	末梢性T細胞リンパ腫, 非特定型	1

国内第I相試験を含め、国内では肝脾T細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、原発性皮膚CD4陽性小・中細胞型T細胞リンパ腫に対する本剤の使用経験はありません。

Ⅱ 投与患者の選択

2. 禁忌

次の患者には本剤を投与しないでください。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 特定の背景を有する患者に関する注意

● 重篤な骨髄機能低下のある患者

血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがあります。

● 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間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してください。

生殖可能な年齢の男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮してください。動物実験(ラット)において、雄性生殖器(精巣、精巣上体、前立腺、精囊及び凝固腺)における広範なリンパ球の浸潤、萎縮性変化等が報告されています。また、本剤は制御性T細胞に対する抑制的作用があり、制御性T細胞の抑制と自己免疫性精巣炎や男性不妊との関連が報告されています。

● 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してください。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていませんが、本剤は制御性T細胞に対する抑制的作用があり、制御性T細胞の抑制と妊娠障害あるいは流産との関連が報告されています。

参考

Tregは胎盤発達と妊娠の維持にも必須の役割を果たすことが知られており、その欠乏は妊娠損失(pregnancy loss)の原因になると考えられます。また、妊娠障害や流産の可能性が示唆されていることから、本薬における動物を用いた催奇形性試験は実施しておらず、動物での催奇形性については不明です。*in vitro*の遺伝毒性は陰性であったものの、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本薬が投与された場合、本薬の作用により流産に帰結する可能性があり、催奇形性のリスクを否定することもできません。

● 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはありませんが、本剤の構成成分であるインターロイキン(IL)-2は乳汁への移行が報告されています。

● 小児

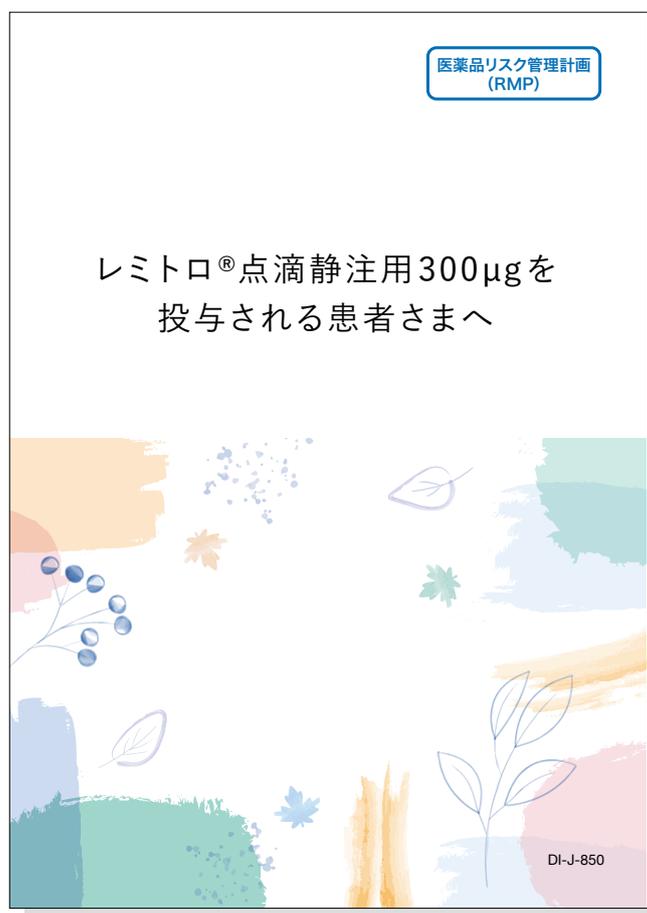
小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

Ⅲ インフォームド・コンセント

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を開始してください。

本剤の投与によって発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行うとともに、本剤の投与期間中に異変を感じた場合は、速やかに主治医に相談するよう指導してください。

視覚障害・色覚異常について説明を行う際には、患者向け資料をご活用ください。



I 適正使用のため
のフロー

II 投与と患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q&A

Ⅳ 投与に際しての注意

● 血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重

毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行ってください。

➡ 毛細血管漏出症候群の詳細については、P13をご参照ください。

● CK、クレアチニン

横紋筋融解症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行ってください。

➡ 横紋筋融解症の詳細については、P17をご参照ください。

● 眼科検査

視力障害、色覚異常があらわれることがあるので、**眼科医と連携し**、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を行ってください。

➡ 視力障害、色覚異常については、P20をご参照ください。

● 肝機能検査

肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行ってください。

➡ 肝機能障害の詳細については、P26をご参照ください。

● 血液学的検査

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行ってください。

➡ 骨髄抑制の詳細については、P28をご参照ください。

参考 検査スケジュールについて

国内第Ⅱ相試験で規定していた検査スケジュール(抜粋)を下表に示します。

	スクリーニング	第1サイクル									第2～8サイクル					
	Day-28～ 投与前	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day8 (±3)	Day15 (±3)	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day8 (±3)	Day15 (±3)
体重 ^{a,b}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○					○	○
バイタルサイン ^b	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査 ^{a,b,c}	○	○						○	○	○					○	○
血液生化学検査 ^{a,b,d}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○					○	○
眼科検査 ^e	○								○							[○]

- a: 第1サイクル第1日目は7日以内のデータを用いることができる。
- b: 治験薬投与日は投与開始前に実施する。第2サイクル以降は、前サイクルにおいて測定項目に関連する有害事象により治験薬を休業した場合又は必要に応じてDay2～5に体重測定及び血液生化学検査を実施する。
- c: 各サイクル第1日目は、次サイクル開始基準を満たしていることを確認(白血球分画を除く)してから治験薬を投与する。
- d: 各サイクル第1日目は、次サイクル開始基準を満たしていることを確認(AST、ALT、総ビリルビン、アルブミンを必須とし、その他結果が明らかな項目について確認する)してから治験薬を投与する。
- e: スクリーニング時、奇数サイクル第15日目、中止又は完了時及び最終観察時に実施する。なお、中止又は完了時及び最終観察時14日以内の他のデータが存在する場合は、当該検査のデータとして使用することができる。その他、臨床的に必要な場合実施する。

I 適正使用のため
のフロー

II 投与と患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q&A

V 投与スケジュール

1. 用法及び用量

通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) として1日1回 9 μ g/kgを1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして、最大8サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していません。→ P46
- 本剤投与による毛細血管漏出症候群を軽減させるために、本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮してください。→ P12
- 本剤投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行ってください。→ P12
- 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて投与を延期、休薬、減量又は中止してください。→ P11

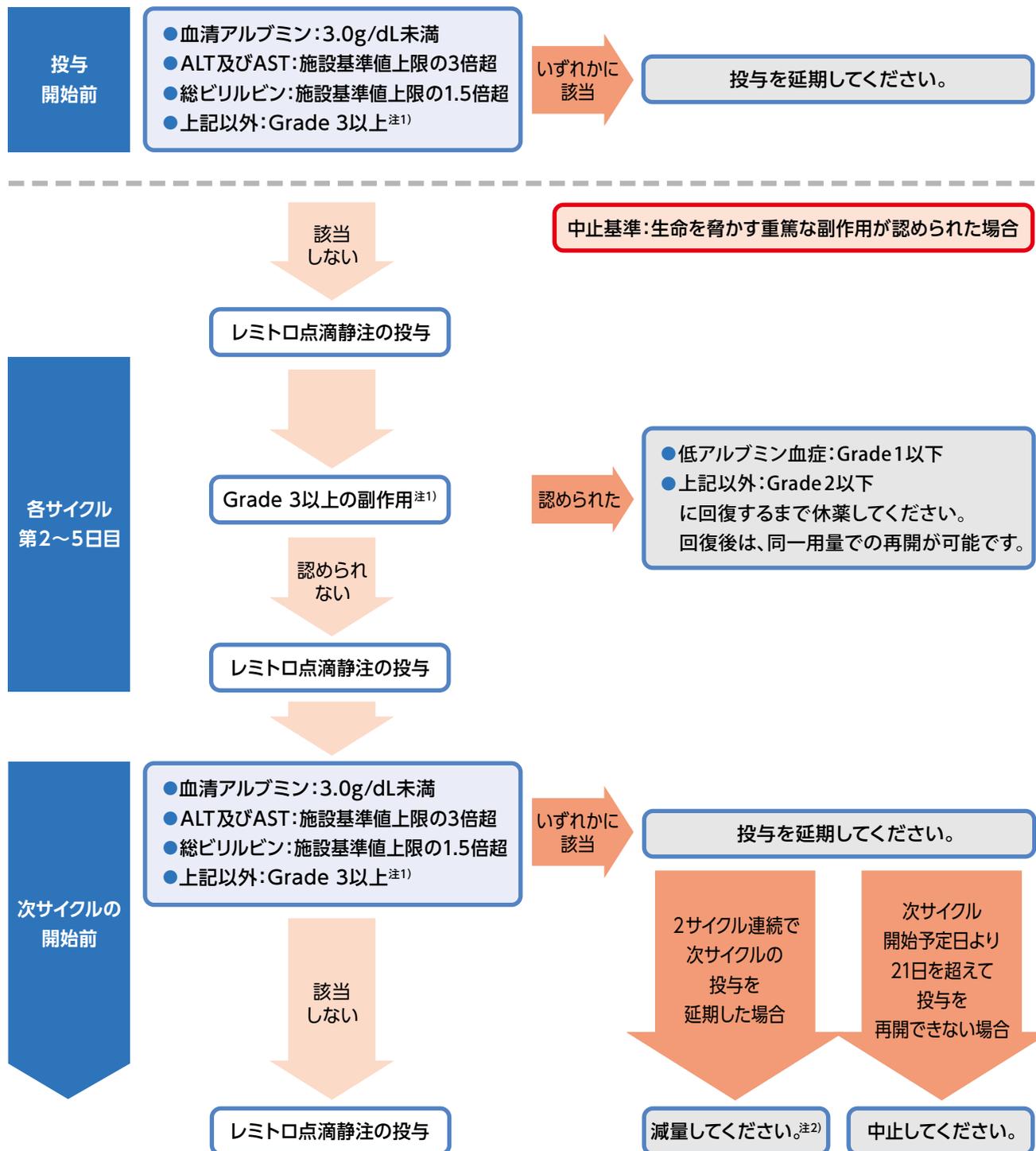
サイクル開始基準 ^{注1)}	以下の基準のいずれかを満たさない場合、投与を延期する。 <ul style="list-style-type: none">・血清アルブミン: 3.0g/dL未滿・ALT及びAST: 施設基準値上限の3倍超・総ビリルビン: 施設基準値上限の1.5倍超・上記以外の副作用^{注2)}: Grade 3以上
休薬基準 ^{注1)}	各サイクルの第2～5日目の投与開始前にGrade 3以上の副作用 ^{注2)} が認められた場合、Grade 2以下(低アルブミン血症はGrade 1以下)に回復するまで休薬する。回復後は、同一用量で再開することができる。
減量基準	副作用等により、2サイクル連続で次サイクルの投与を延期した場合、6 μ g/kgに減量すること。
中止基準	以下の基準のいずれかに該当した場合、投与を中止すること。 <ul style="list-style-type: none">・生命を脅かす重篤な副作用が認められた場合・次サイクル開始予定日より21日を超えて投与を再開できない場合・6μg/kgに減量後、さらに減量が必要な場合

注1) GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

注2) リンパ球減少症、Grade 3の電解質異常、その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く。

2. 休薬・延期・減量・中止基準

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づきます。



注1) リンパ球減少症、Grade3の電解質異常、その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く。

注2) 減量基準

減量前の投与量	減量後の投与量
9μg/kg	6μg/kg
6μg/kg	投与を中止してください。

I 適正使用のため
のフロー

II 投与患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

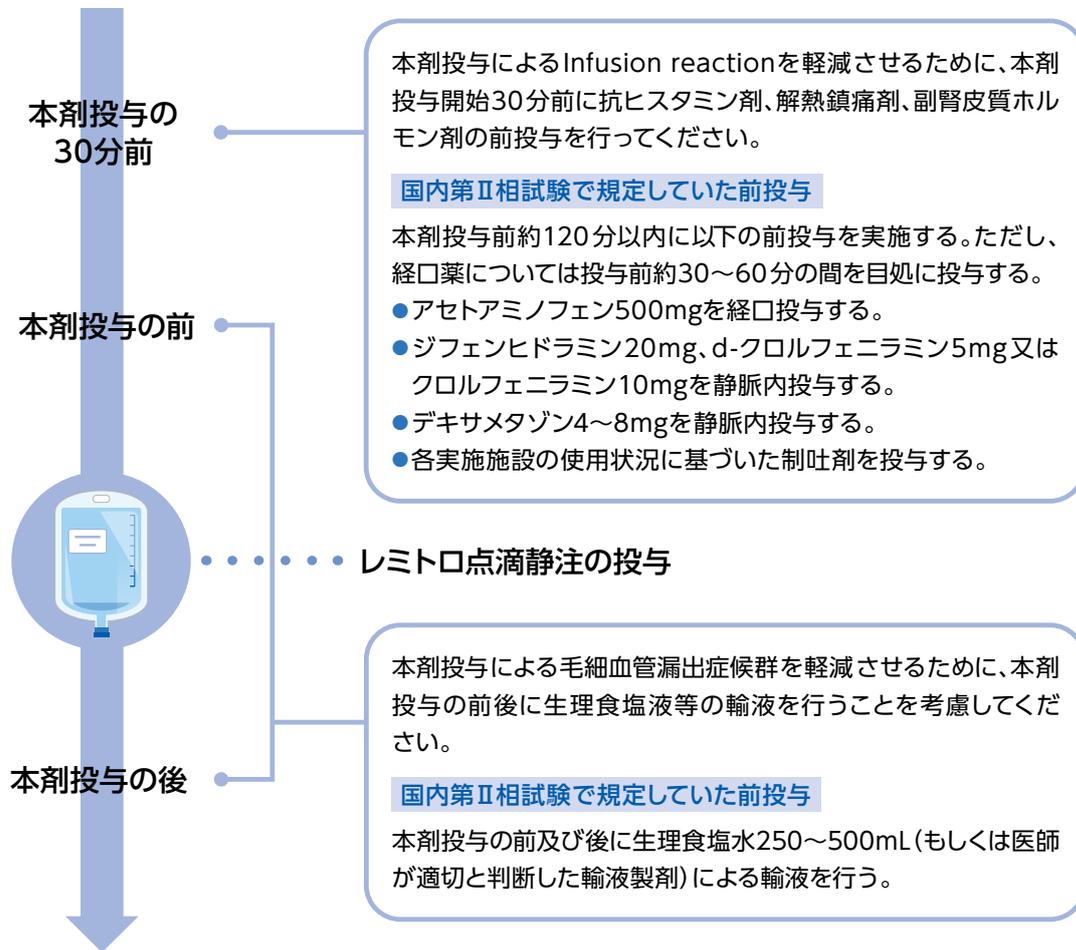
VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

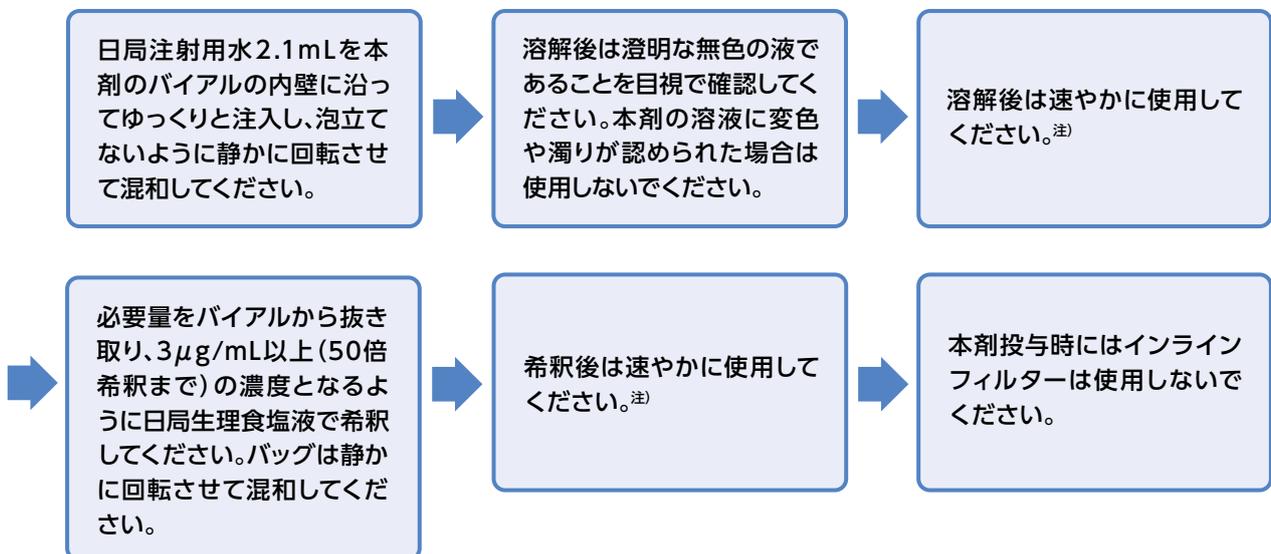
VIII 臨床成績

IX Q & A

3. 前投与スケジュール



4. 調製・希釈・投与時の注意



注) 未使用の残液は適切に廃棄してください。

Ⅵ 注意すべき副作用

1. 毛細血管漏出症候群

- 毛細血管漏出症候群があらわれることがあります。また、毛細血管漏出症候群があらわれた後、横紋筋融解症を発現し死亡に至った症例が報告されています。
- 本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮してください。
- 本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等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ってください。

■ 発現状況：国内第Ⅱ相試験

	例数 (%) (n=37)	
	全Grade	Grade 3以上
毛細血管漏出症候群	5 (13.5)	4 (10.8)

※副作用名はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

■ 発現時期：国内第Ⅱ相試験

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1 サイクル (n=37)	第2 サイクル (n=26)	第3 サイクル (n=21)	第4 サイクル (n=19)	第5 サイクル (n=15)	第6 サイクル (n=9)	第7 サイクル (n=8)	第8 サイクル (n=7)
毛細血管漏出症候群	4 (10.8)	1 (3.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

※同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

Ⅰ 適正使用のため
のフロー

Ⅱ 投与患者の選択

Ⅲ インフォームド・
コンセント

Ⅳ 投与に際しての
注意

Ⅴ 投与スケジュール

Ⅵ 注意すべき副作用

Ⅶ 副作用一覧

Ⅷ 臨床成績

Ⅸ Q&A

VI 注意すべき副作用

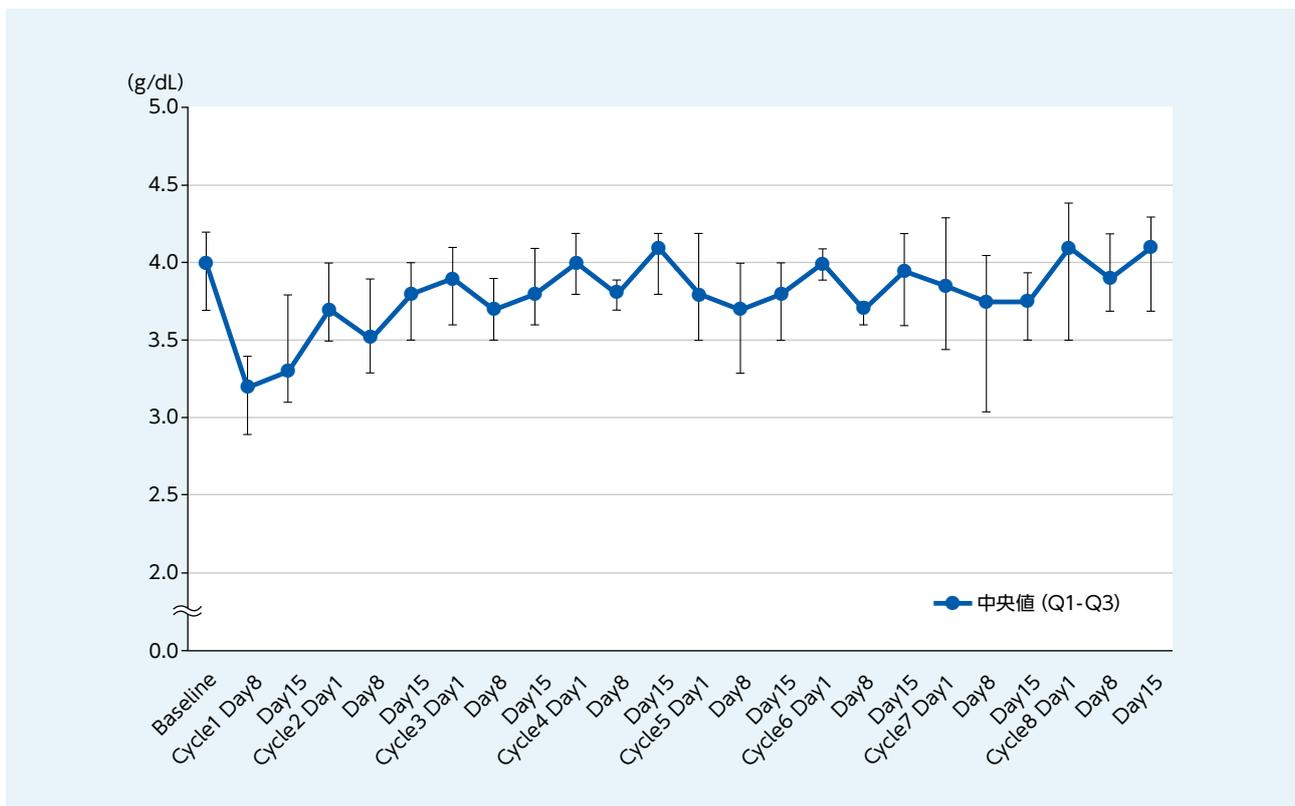
■ 重篤又はGrade 3以上の症例一覧：国内第Ⅱ相試験

	年齢・性別 適応	発現日	症状（ベースライン→最悪値）	投与 処置	治療内容	Grade/ 転帰
1	50代・男性 CTCL	第2サイクル 8日目*	血圧低下(122/80mmHg→86/56mmHg)、 血中アルブミン減少(4.3g/dL→3.2g/dL)、 悪心	継続	メトクロプラミド	2/ 回復
		第3サイクル 7日目	血圧低下(122/80mmHg→86/69mmHg)、 血中アルブミン減少(4.3g/dL→2.9g/dL)、 悪心	継続	メトクロプラミド	2/ 回復
2	60代・女性 CTCL	第1サイクル 8日目	血圧低下(128/69mmHg→81/49mmHg)、 血中アルブミン減少(3.7g/dL→2.4g/dL)、 四肢浮腫、悪心	延期	メトクロプラミド、 ラクトリンゲル液	3/ 回復
3	60代・男性 CTCL	第1サイクル 9日目	血中アルブミン減少(3.5g/dL→2.2g/dL)、 浮腫、体重増加	中止	フロセミド	3/ 軽快
4	30代・女性 CTCL	第1サイクル 6日目	血中アルブミン減少(3.9g/dL→1.8g/dL)、 全身性浮腫、体重増加	中止	フロセミド	3/ 未回復
5	50代・男性 CTCL	第1サイクル 4日目*	血圧低下(104/75mmHg→91/68mmHg)、 血中アルブミン減少(4.0g/dL→2.8g/dL)、 体重増加	延期	アルブミン	3/ 回復

* 非重篤事象

※ GradeはNCI-CTCAE version4.0に基づく。

■ 血清アルブミン値の推移：国内第Ⅱ相試験



対処法

本剤の投与を開始する前に、血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行ってください。



本剤投与による毛細血管漏出症候群を軽減させるために、本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮してください。



投与期間中も定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。



サイクル開始基準 ^{注1)}	以下の基準のいずれかを満たさない場合、投与を延期する。 <ul style="list-style-type: none"> 血清アルブミン: 3.0g/dL未滿 ALT及びAST: 施設基準値上限の3倍超 総ビリルビン: 施設基準値上限の1.5倍超 上記以外の副作用^{注2)}: Grade 3以上
休薬基準 ^{注1)}	各サイクルの第2～5日目の投与開始前にGrade 3以上の副作用 ^{注2)} が認められた場合、Grade 2以下(低アルブミン血症はGrade 1以下)に回復するまで休薬する。回復後は、同一用量で再開することができる。
減量基準	副作用等により、2サイクル連続で次サイクルの投与を延期した場合、6μg/kgに減量すること。
中止基準	以下の基準のいずれかに該当した場合、投与を中止すること。 <ul style="list-style-type: none"> 生命を脅かす重篤な副作用が認められた場合 次サイクル開始予定日より21日を超えて投与を再開できない場合 6μg/kgに減量後、さらに減量が必要な場合

注1) GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

注2) リンパ球減少症、Grade 3の電解質異常、その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く。

● 低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等の毛細血管漏出症候群の徴候や症状が認められた場合には、患者の臨床症状に応じて早期に専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■ 専門医の例

- 低血圧、浮腫、心嚢液貯留等 → 循環器内科専門医
- 肺水腫、胸水等 → 呼吸器内科専門医
- 腎機能障害、電解質異常等 → 腎臓内科専門医
- 横紋筋融解症等 → 神経内科専門医、腎臓内科専門医

VI 注意すべき副作用

参考 前投与について

国内第Ⅱ相試験で規定していた前投与を以下に示します。

- 本剤投与前及び後に生理食塩水250～500mL（もしくは医師が適切と判断した輸液製剤）による輸液を行う。

参考 毛細血管漏出症候群の管理について

国内第Ⅱ相試験で規定していた毛細血管漏出症候群の管理（抜粋）を以下に示します。

- 毛細血管漏出症候群の徴候が認められた場合は積極的に輸液等の適切な処置を行う。
- 低アルブミン血症に対しては、下表に従って治験薬投与の可否を判断し、アルブミン製剤の投与を検討する。アルブミン製剤の投与は、血清アルブミン値に加えて浮腫、肺水腫、血漿循環量の減少等の臨床症状も考慮し、決定する（一般社団法人日本輸血・細胞治療学会、科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン、2015）。

低アルブミン血症の対処方法

血清アルブミン値	治験薬投与	アルブミン製剤投与
サイクル第1日目と比較して>0.5g/dL低下	治験薬の休薬を検討する	アルブミン製剤の投与を検討する
<3.0g/dL	治験薬を休薬する	
<2.5g/dL		

参考 毛細血管漏出症候群関連事象のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
毛細血管漏出症候群	-	症状がある； 内科的治療を要さない	高度の症状がある； 治療を要する	生命を脅かす； 緊急治療を要する	死亡
低アルブミン血症	<LLN-3g/dL； <LLN-30g/L	<3-2g/dL； <30-20g/L	<2g/dL； <20g/L	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
低血圧	症状がない； 治療を要さない	緊急ではない内科的治療を要する	内科的治療または入院を要する	生命を脅かし、 緊急治療を要する	死亡
体重増加	ベースラインより 5- <10%増加	ベースラインより 10- <20%増加	ベースラインより ≥ 20%増加	-	-

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版(略称: CTCAE v4.0-JCOG)より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

2. 横紋筋融解症

- 横紋筋融解症があらわれることがあります。また、毛細血管漏出症候群があらわれた後、横紋筋融解症を発現し死亡に至った症例が報告されています。
- 本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行ってください。
- 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ってください。

■ 発現状況：国内第Ⅱ相試験

	例数 (%) (n=37)	
	全Grade	Grade 3 以上
横紋筋融解症	3 (8.1)	1 (2.7)
横紋筋融解症	2 (5.4)	1 (2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.7)	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

■ 発現時期：国内第Ⅱ相試験

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=37)	第2サイクル (n=26)	第3サイクル (n=21)	第4サイクル (n=19)	第5サイクル (n=15)	第6サイクル (n=9)	第7サイクル (n=8)	第8サイクル (n=7)
横紋筋融解症	3 (8.1)	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	2 (5.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

I 適正使用のため
のフロー

II 投与と患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q&A

VI 注意すべき副作用

■横紋筋融解症併発死亡例の症例経過

症例概要

性別・年齢・体重	女性・30代・50kg台
使用理由	皮膚T細胞性リンパ腫
合併症	リンパ球減少症、結膜炎、子宮平滑筋腫、不眠症、脱毛症、そう痒症
1日投与量、投与期間	9 μ g/kg/day 5日間→中止
副作用	毛細血管漏出症候群、低アルブミン血症、全身性浮腫、横紋筋融解症、疼痛

経過および処置

投与開始日	本剤9 μ g/kg/day投与開始。
投与5日目(投与終了日)	Cycle 1 Day 5投与終了。
投与終了1日後 (毛細血管漏出症候群発現日)	呼吸苦、浮腫、倦怠感の主訴あり。 胸部レントゲン、胸部CT、血液検査実施。 肺炎の疑いあり。 低アルブミン血症発現(2.5g/dL)、全身性浮腫による体重増加が認められたことから、フロセミド20mg内服開始。
投与終了2日後	呼吸苦継続のため、呼吸器内科にコンサルト。胸部レントゲン、胸部CT実施。両肺野の陰影悪化ならびに呼吸不全進行し、プレドニゾロン60mg投与後にステロイドパルス(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム点滴)、酸素吸入開始。 経口薬(頓用以外)を中止し、静脈投与へ切り替え、フロセミド20mg/2mL・アンピシリンナトリウム/スルバクタムナトリウム1.5g併用。
投与終了3日後	軽度心拡大、アルブミン低下のため、循環器内科にコンサルト。心エコー実施。心不全、肺高血圧は除外。 採血結果より β -D-グルカン陰性、KL-6陰性。
投与終了4日後 (横紋筋融解症発現日)	全身の痛み(特に大腿部)の主訴あり。 血栓症鑑別のため胸部・腹部・下肢CT実施し、深部静脈血栓症否定。 採血結果よりCK値上昇(5960U/L)、尿に一部血液が認められたため、毛細血管漏出症候群が起因となって引き起こされた横紋筋融解症を疑い、腎不全出現が予想されることから、腎臓内科にコンサルト。輸液量増量。 疼痛コントロールのため、アセトアミノフェン1000mg点滴、トラマドール塩酸塩25mg内服したが、効果みられず、フェンタニル100 μ g点滴投与。 ステロイドパルス終了。酸素吸入継続。経過観察とする。
投与終了5日後	CK高値継続(35221U/L)、ミオグロビン尿の可能性が高いことから、横紋筋融解症と判断した。 フェンタニル、ハロペリドール、ミダゾラムにて疼痛・鎮静コントロール、輸液継続。
投与終了6日後	早朝、心拍数急激に低下。心停止。 横紋筋融解症により死亡。肺炎、毛細血管漏出症候群は未回復。

臨床検査値

	投与開始3日前	投与終了1日後	投与終了4日後	投与終了6日後
WBC(10 ³ / μ L)	10.11	24.57	51.30	40.08
RBC(10 ⁶ / μ L)	4.4	5.03	5.71	4.87
Hb(g/dL)	12.9	14.9	16.7	14.6
Ht(%)	40.0	44.6	49.6	46.6
Plt(10 ³ / μ L)	259	162	156	11
ALB(g/dL)	3.9	2.5	2.4	1.8
AST(IU/L)	14	20	108	1103
ALT(IU/L)	8	8	39	353
LDH(IU/L)	319	284	585	2910
BUN(mg/dL)	9	11	21	25
Cr(mg/dL)	0.50	0.61	0.52	0.65
CK(U/L)	-	95	5960	84287

剖検結果(投与終了7日後)

肉眼的所見では、筋膜内に筋肉組織の出血が複数部位に見られ、筋肉の変色がみられた。
横紋筋融解症の影響が全身で起こっていた可能性が考えられた。
顕微鏡的所見では、腎尿管にミオグロビン沈着を認め、横紋筋融解症に合致する所見であった。
右大腿直筋の委縮が見られ、横紋筋の融解後の像を見ている可能性が考えられた。

併用薬

フェキシフェナジン塩酸塩、ピラスチン、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、クロバタゾールプロピオン酸エステル、ヘパリン類似物質、l-メントール、白色ワセリン、ベタメタゾン吉草酸エステル、ゾルピデム酒石酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、レボフロキサシン水和物、フルオロメトロン、アセトアミノフェン、ラモセトロン塩酸塩、グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン、ウルソデオキシコール酸、酸化マグネシウム、センノシド、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム

参考 横紋筋融解症の管理について

国内第Ⅱ相試験で規定していた横紋筋融解症の管理(抜粋)を以下に示します。

- 本事象は毛細血管漏出症候群に引き続き発現する可能性があるため、毛細血管漏出症候群の徴候が認められた際は「毛細血管漏出症候群の管理(P16)」に従って適切な処置を行う。
- 筋力低下、筋肉痛、四肢のしびれ等の発現により横紋筋融解症が疑われる場合は、CPK等の筋逸脱酵素や血中・尿中ミオグロビンの検査を行う。横紋筋融解症が発現した場合は、治験薬及び他の被疑薬の投与を中止し、早期に神経内科専門医と連携の上、適切な処置を行う。
- 血中に流出したミオグロビンにより急性腎不全を引き起こす場合があるため、腎臓内科専門医と連携し、発現の初期においては輸液による腎保護を、急性腎不全が進行した場合には透析や血漿交換等、適切な処置を行う(医薬品医療機器総合機構ホームページ、重篤副作用疾患別対応マニュアル横紋筋融解症、2006)

参考 横紋筋融解症関連事象のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
CPK増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5×ULN-5×ULN	>5×ULN-10×ULN	>10×ULN	-

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版(略称:CTCAE v4.0-JCOG)より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

I 適正使用のため
のフロー

II 投与患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q&A

3. 視力障害・色覚異常

- 失明を含む重篤な視力障害及び色覚異常があらわれ、回復しなかった症例も報告されています。
- 眼科医との連携の下で使用し、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察してください。
- 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ってください。

■ 発現状況

国内第I相試験

	例数 (%) (n=13)	
	全Grade	Grade 3 以上
視力障害・色覚異常	3 (23.1)	0
色覚異常	1 (7.7)	0
霧視	1 (7.7)	0
視力障害	1 (7.7)	0

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

国内第II相試験

	例数 (%) (n=37)	
	全Grade	Grade 3 以上
視力障害	1 (2.7)	0
光視症	1 (2.7)	0
霧視	1 (2.7)	0

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

海外第I/III相試験(第I相パート)

	例数 (%) (n=21)	
	全Grade	Grade 3 以上
視力障害	1 (4.8)	0
霧視	1 (4.8)	0

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

本剤は米国で承認されたONTAK[®]と同じ有効成分の純度を向上させた製剤です。

ONTAK[®]海外臨床試験及びONTAK[®]市販後副作用報告の情報をお示しいたします。なお、ONTAK[®]海外臨床試験(L4389-11試験、L4389-14試験)には、承認用量(9 μ g/kg)以外の18 μ g/kg投与症例も含まれています。

ONTAK[®]海外添付文書では視力喪失について以下の注意喚起が行われています。

- Loss of visual acuity, usually with loss of color vision, with or without retinal pigment mottling has been reported following administration of Ontak.

ONTAK[®]海外第III相試験(L4389-11試験)

	プラセボ 例数 (%) (n=44)		ONTAK [®] 例数 (%) (n=100)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
視力障害	0	0	5 (5.0)	1 (1.0)
霧視	0	0	3 (3.0)	1 (1.0)
視力障害	0	0	2 (2.0)	0

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。GradeはModerately Severe以上をGrade 3以上とした。

ONTAK[®]海外第III相試験(L4389-14試験)

	例数 (%) (n=92)	
	全Grade	Grade 3 以上
視力障害	2 (2.2)	2 (2.2)
失明	1 (1.1)	1 (1.1)
霧視	1 (1.1)	1 (1.1)

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。GradeはModerately Severe以上をGrade 3以上とした。

ONTAK[®]市販後副作用報告

	例数	
	全副作用	重篤な副作用
視力障害	14	10
失明	6	5
霧視	4	2
視力障害	4	3
光視症	1	0
視力低下	1	1
視野欠損	1	1

※ 副作用名はMedDRA/J v23.0に基づく。

VI 注意すべき副作用

■ 発現時期

国内第I相試験

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=13)	第2サイクル (n=9)	第3サイクル (n=7)	第4サイクル (n=6)	第5サイクル (n=4)	第6サイクル (n=2)	第7サイクル (n=1)	第8サイクル (n=1)
視力障害・色覚異常	2 (15.4)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0
色覚異常	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

国内第II相試験

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=37)	第2サイクル (n=26)	第3サイクル (n=21)	第4サイクル (n=19)	第5サイクル (n=15)	第6サイクル (n=9)	第7サイクル (n=8)	第8サイクル (n=7)
視力障害	1 (2.7)	1 (3.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	1 (6.7)	0	0	0
光視症	1 (2.7)	1 (3.8)	0	1 (5.3)	1 (6.7)	0	0	0
霧視	1 (2.7)	1 (3.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

※同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

海外第I/III相試験(第I相パート)

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=21)	第2サイクル (n=16)	第3サイクル (n=14)	第4サイクル (n=12)	第5サイクル (n=12)	第6サイクル (n=11)	第7サイクル (n=10)	第8サイクル (n=8)
視力障害	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

ONTAK[®] 海外第III相試験(L4389-11試験)

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=100)	第2サイクル (n=83)	第3サイクル (n=74)	第4サイクル (n=72)	第5サイクル (n=65)	第6サイクル (n=55)	第7サイクル (n=51)	第8サイクル (n=47)
視力障害	3 (3.0)	3 (3.6)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
霧視	2 (2.0)	2 (2.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
視力障害	1 (1.0)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

※同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

ONTAK[®] 海外第III相試験(L4389-14試験)

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=92)	第2サイクル (n=80)	第3サイクル (n=64)	第4サイクル (n=57)	第5サイクル (n=51)	第6サイクル (n=40)	第7サイクル (n=38)	第8サイクル (n=37)
視力障害	1 (1.1)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
失明	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

国内第I相試験での霧視発現例の症例経過

症例概要

性別・年齢・体重	男性・70代・50kg台
使用理由	皮膚T細胞性リンパ腫
合併症	色覚異常、白内障、貧血、便秘、糖尿病、腫瘍熱、不眠症、咳嗽
1日投与量、投与期間	9 μ g/kg/day 3サイクル5日間→継続
副作用	霧視

経過および処置

投与開始5日前	スクリーニング時眼科検査実施(視力:右0.8、左:1.2、色盲あり)。
投与開始日	本剤9 μ g/kg/day(5日間)投与開始。 投与開始前の眼科診察では、年齢相応の白内障の所見のみ。
投与開始8日後	眼科診察では所見なし。
投与開始14日後	眼科検査実施(視力:右0.7、左:1.0、色盲あり)。眼科診察では所見なし。
投与開始35日後	Cycle 2(5日間)投与開始。経過中、眼に関連する症状の発現なし。
投与開始70日後	Cycle 3(5日間)投与開始。
投与開始77日後 (霧視発現日)	眼科検査実施(視力:右0.5、左:0.9、色盲あり)。 定期的な眼科診察で「暗いところがより暗く見える」症状から暗視感(Grade 1)と判断された。 処置なし。
投与開始112日後	眼科検査実施(視力:右0.3、左:0.9、色盲あり)。 眼科医師が確認したところ、暗視感の増悪は認めなかった。 その他の次サイクル開始基準を満たしていたため、Cycle 4(5日間)投与開始。
投与開始147日後	暗視感は継続していたが、次サイクル開始基準を満たしていたため、Cycle 5(5日間)投与開始。
投与終了4日後	せん妄症状発現。夜間、眼が爛々としている、多弁、壁に看護師の顔が見える、激しい物忘れ、身の置きどころがないなどの、昨日までになかった症状が発現。
投与終了10日後	眼科検査実施(視力:右0.03、左:0.3)。 眼科医師診察。視力低下(Grade 2)。「網膜委縮は投与開始3ヵ月後頃と変化なし。白内障の進行による眼底透見性悪化以外は有意な他覚的所見なし。せん妄症状のため、視力検査の数値の正確性はやや疑問」のコメントがあった。
投与終了25日後	せん妄症状が急激に進行し、意思疎通が困難となり治験を中止した。 意思疎通が可能な間は暗視感は継続していたが、その後の自覚症状の聴取は困難となった。
投与終了57日後	原疾患の進行により死亡。霧視は未回復。

併用薬

インスリン ヒト(遺伝子組換え)、インスリン アスパルト(遺伝子組換え)、ジフェンヒドラミン、大建中湯、デキストロメト
ルファン臭化水素酸塩水和物、ゾルピデム酒石酸塩、炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム、ピコスルファ
ートナトリウム水和物、アセトアミノフェン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、酸化マグネシウム、プレドニゾン、
ラベプラゾールナトリウム、シタグリブチンリン酸塩水和物、ポリコナゾール、センノシドA・Bカルシウム、クロルフェニ
ラミンマレイン酸塩、デキサメタゾン、グラニセトロン塩酸塩、人血清アルブミン、グリチルリチン酸 γ -アンモニウム・グリ
シン \cdot L-システイン塩酸塩水和物、ガンシクロビル、アルクロメタゾンプロピオン酸エステル、ベタメタゾン酪酸エステル
プロピオン酸エステル、ペンタミジンイセチオン酸塩、フロセミド、サルブタモール硫酸塩、エソメプラゾールマグネシウム
水和物、フィルグラスチム、アシクロビル、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、トラゾドン塩酸塩、タゾバクタム、アムホ
テリシンB、塩化カリウム、ブドウ糖-電解質液、バルガンシクロビル塩酸塩

I 適正使用のため
のフロー

II 投与患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q&A

VI 注意すべき副作用

参考 ONTAK[®]での視力喪失発現例の症例経過

性別・年齢	女性・60代
使用理由	皮膚T細胞性リンパ腫
病歴	下肢浮腫、高血圧、一過性脳虚血発作、うっ血性心不全、関節炎、胃食道逆流性疾患
副作用	視力喪失

皮膚限局の皮膚T細胞性リンパ腫と診断され、ONTAK[®] (9 μ g/kg/day)の投与を開始。第1サイクルの投与期間(5日間)に、軽度の低血圧(80/35mmHg)、疲労及び下肢浮腫の悪化が認められた。

2日後、両眼の視界が暗いことに気付いた。目のかすみは認めなかった。近医による受診で、眼圧は正常(右:16、左:17)であったが軽度の狭隅角が認められ、チモロール点眼液の処方とレーザー虹彩切開が行われた。大学病院に紹介され、視力測定の結果は右:20/60、左:20/70であり、両眼とも色覚検査表を読むことができなかったが、対光反射はわずかに認められた。視神経乳頭辺縁部に異常はなく、乳頭浮腫や出血もなかった。ゴールドマン視野検査で両眼の中心暗点がみられた。視力喪失は後部虚血性視神経症によるものと考えられた。

視力喪失の発現から1ヵ月後、視神経乳頭蒼白が認められた。更なる低血圧の発現を防ぐため、チモロールの投与が中止され、眼圧を低く維持し、神経を保護するため、ブリモニジン酒石酸塩の投与が開始された。頭部/眼窩のMRIでは、視覚路を圧迫するような眼窩内/頭蓋内の悪性腫瘍の所見はなかった。ONTAK[®]を1サイクル投与したことで皮膚の結節は縮小したが、視力喪失のためONTAK[®]の再投与は行われず、緩和的電子線照射、ベキサロテンの経口投与及びインターフェロン α の投与が開始された。視力は徐々に改善し、2年後には矯正により右:20/40、左:20/50になった。網膜の色素変性はなく、視神経乳頭蒼白は継続していた。

Park M et al.: Leuk Lymphoma 2007; 48: 808-811

早期発見と早期対応のポイント

- 眼科医との連携の下で使用し、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察してください。
- 「視力が下がる(視力低下)」、「ぼやけて見える(霧視)」、「色がわかりにくくなる(色覚障害)」、「視界に光が走る(光視症)」などの症状がみられた際には、放置せずに、直ちに医師や薬剤師に連絡するよう患者指導を行ってください。
- 視覚障害・色覚異常について説明を行う際には、患者向け資料をご活用ください。

参考 国内第Ⅱ相試験で規定していた眼科検査

スクリーニング時、奇数サイクル第15日目、中止又は完了時、最終観察時及び臨床的に必要な場合に実施する。

- 視力検査
- 色覚検査
- 視野検査^{注)}
- 眼底検査^{注)}
- 細隙灯顕微鏡検査^{注)} など

注)必要に応じて

参考 視力障害関連事象のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
霧視	治療を要さない	症状がある;身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	-	-
光のちらつき	症状があるが日常生活動作の制限がない	身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	-	-
眼障害、その他	症状がない、または軽度の症状がある;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;活動不能/動作不能;身の回りの日常生活動作の制限	視覚喪失の可能性が高い状態;緊急処置を要する;罹患眼の失明(0.1以下)	-

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(略称:CTCAE v4.0-JCOG)より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

I
適正使用のため
のフロー

II
投与患者の選択

III
インフォームド・
コンセント

IV
投与に際しての
注意

V
投与スケジュール

VI
注意すべき副作用

VII
副作用一覧

VIII
臨床成績

IX
Q&A

4. 肝機能障害

- 肝機能障害があらわれることがあります。
- 本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 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ってください。

発現状況：国内第Ⅱ相試験

	例数(%) (n=37)	
	全Grade	Grade 3以上
肝機能障害	33 (89.2)	25 (67.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33 (89.2)	16 (43.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 (86.5)	20 (54.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	17 (45.9)	6 (16.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (16.2)	0
血中ビリルビン増加	1 (2.7)	0
肝機能異常	1 (2.7)	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

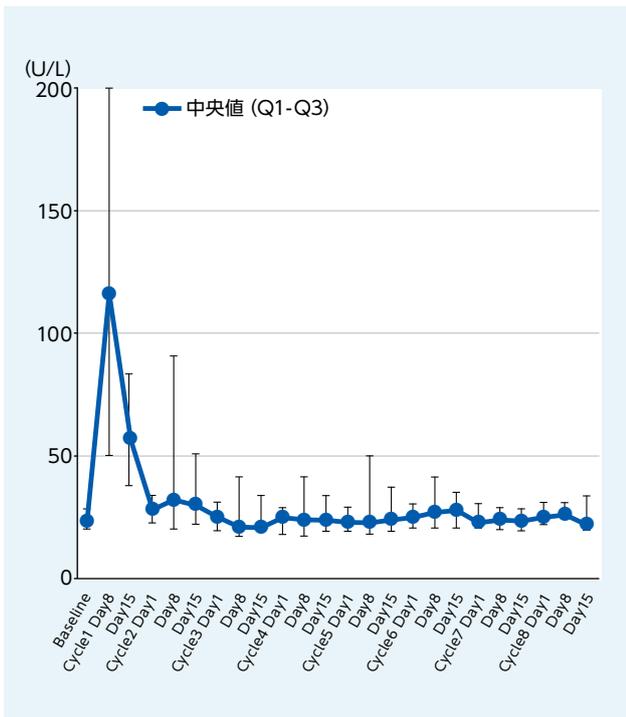
発現時期：国内第Ⅱ相試験

	サイクル別発現例数(%)							
	第1サイクル (n=37)	第2サイクル (n=26)	第3サイクル (n=21)	第4サイクル (n=19)	第5サイクル (n=15)	第6サイクル (n=9)	第7サイクル (n=8)	第8サイクル (n=7)
肝機能障害	33 (89.2)	9 (34.6)	4 (19.0)	4 (21.1)	4 (26.7)	2 (22.2)	2 (25.0)	1 (14.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33 (89.2)	8 (30.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	1 (6.7)	1 (11.1)	1 (12.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 (86.5)	6 (23.1)	4 (19.0)	4 (21.1)	4 (26.7)	2 (22.2)	2 (25.0)	1 (14.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (40.5)	5 (19.2)	1 (4.8)	2 (10.5)	3 (20.0)	0	1 (12.5)	1 (14.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (10.8)	2 (7.7)	0	0	0	1 (11.1)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0

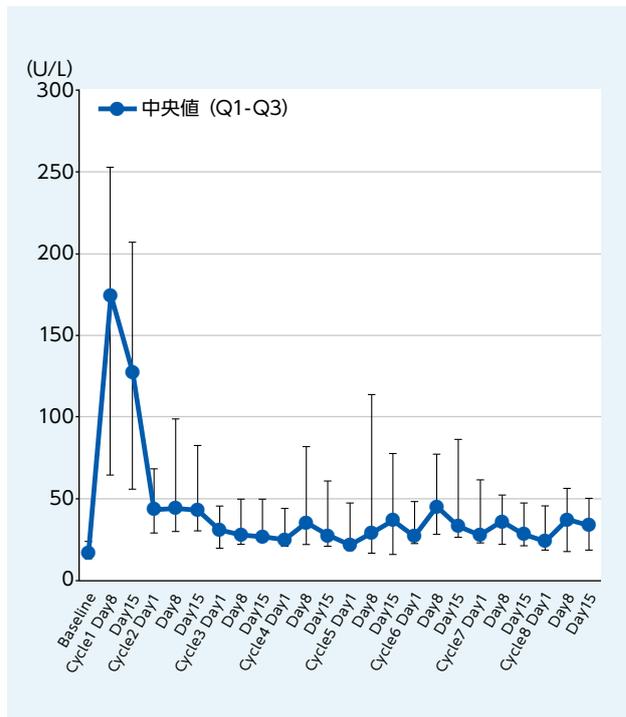
※副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

※同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

■ ASTの推移：国内第Ⅱ相試験



■ ALTの推移：国内第Ⅱ相試験



参考 肝機能障害関連事象のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アラニンアミノ トランスフェラーゼ 増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-
アルカリホスファ ターゼ増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-
血中ビリルビン 増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN	-
GGT増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版 (略称: CTCAE v4.0-JCOG)より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

I 適正使用のため
のフロー

II 投与と患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q&A

5. 骨髄抑制

- 骨髄抑制があらわれることがあります。
- 重篤な骨髄機能低下のある患者では、血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがあります。
- 本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 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ってください。

■ 発現状況：国内第Ⅱ相試験

	例数 (%)					
	PTCL (n=17)		CTCL (n=19)		その他 (n=1)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	16 (94.1)	13 (76.5)	12 (63.2)	9 (47.4)	1 (100.0)	1 (100.0)
リンパ球減少症	14 (82.4)	12 (70.6)	11 (57.9)	8 (42.1)	1 (100.0)	1 (100.0)
血小板減少症	8 (47.1)	3 (17.6)	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (100.0)	1 (100.0)
貧血	1 (5.9)	0	1 (5.3)	0	0	0
白血球減少症	2 (11.8)	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

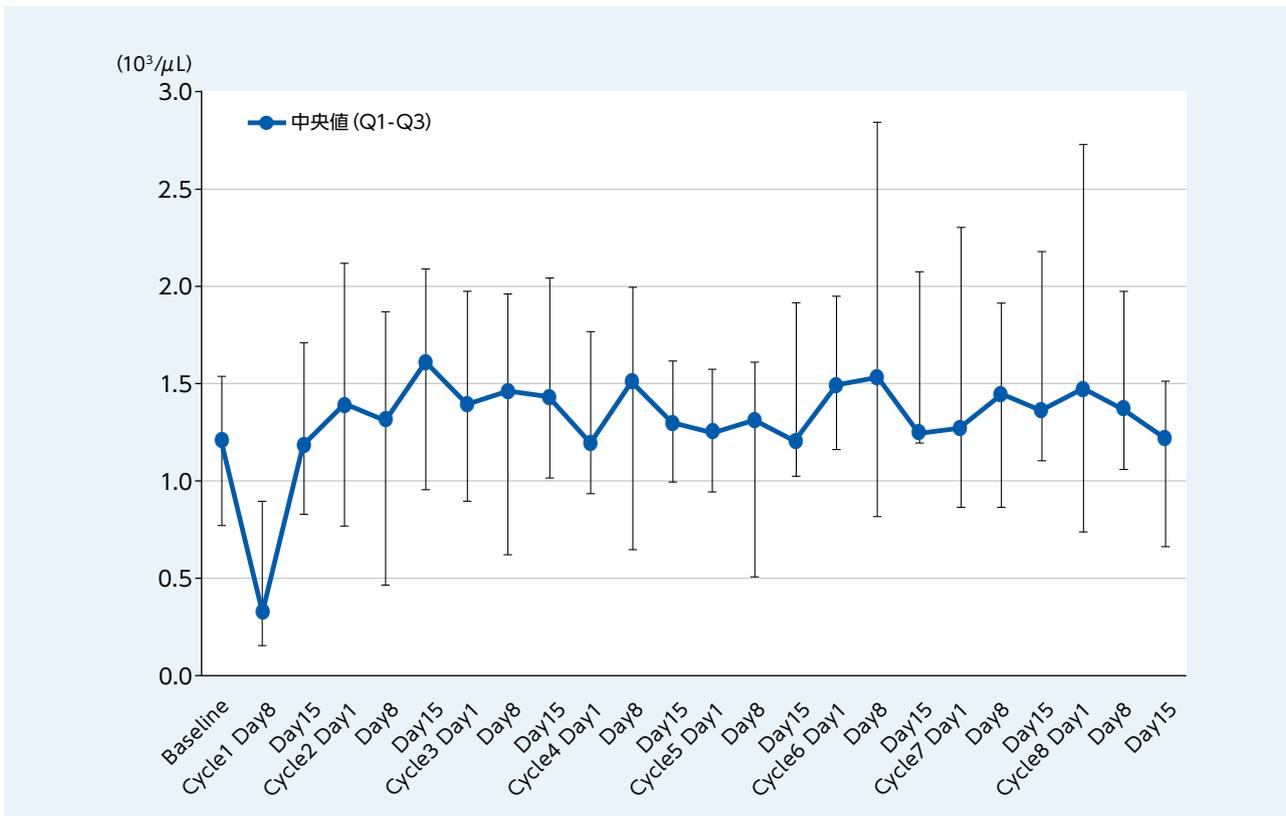
■ 発現時期：国内第Ⅱ相試験

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=37)	第2サイクル (n=26)	第3サイクル (n=21)	第4サイクル (n=19)	第5サイクル (n=15)	第6サイクル (n=9)	第7サイクル (n=8)	第8サイクル (n=7)
骨髄抑制	28 (75.7)	14 (53.8)	6 (28.6)	4 (21.1)	3 (20.0)	3 (33.3)	2 (25.0)	1 (14.3)
リンパ球減少症	26 (70.3)	13 (50.0)	5 (23.8)	3 (15.8)	2 (13.3)	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (14.3)
血小板減少症	10 (27.0)	2 (7.7)	1 (4.8)	2 (10.5)	1 (6.7)	1 (11.1)	0	0
貧血	1 (2.7)	1 (3.8)	0	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0
白血球減少症	0	0	1 (4.8)	2 (10.5)	0	0	0	0
好中球減少症	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

※同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

リンパ球数の推移: 国内第II相試験



参考 骨髄抑制関連事象のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
リンパ球数減少	<LLN-800/mm ³ ; <LLN-0.8×10 ⁹ /L	<800-500/mm ³ ; <0.8-0.5×10 ⁹ /L	<500-200/mm ³ ; <0.5-0.2×10 ⁹ /L	<200/mm ³ ; <0.2×10 ⁹ /L	-
血小板数減少	<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0×10 ⁹ /L	<75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0×10 ⁹ /L	<50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0×10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0×10 ⁹ /L	-
貧血	ヘモグロビン <LLN-10.0g/dL; <LLN-6.2mmol/L; <LLN-100g/L	ヘモグロビン <10.0-8.0g/dL; <6.2-4.9mmol/L; <100-80g/L	ヘモグロビン <8.0g/dL; <4.9mmol/L; <80g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
白血球減少	<LLN-3,000/mm ³ ; <LLN-3.0×10 ⁹ /L	<3,000-2,000/mm ³ ; <3.0-2.0×10 ⁹ /L	<2,000-1,000/mm ³ ; <2.0-1.0×10 ⁹ /L	<1,000/mm ³ ; <1.0×10 ⁹ /L	-
好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5×10 ⁹ /L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10 ⁹ /L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10 ⁹ /L	<500/mm ³ ; <0.5×10 ⁹ /L	-

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版 (略称: CTCAE v4.0-JCOG) より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

I 適正使用のため
のフロー

II 投与と患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q&A

6. 感染症

- 肺炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎等の重篤な感染症があらわれることがあります。
- 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ってください。

■ 発現状況：国内第Ⅱ相試験

	例数 (%)					
	PTCL (n=17)		CTCL (n=19)		その他 (n=1)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症	4 (23.5)	3 (17.6)	3 (15.8)	1 (5.3)	0	0
結膜炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (5.3)	0	0	0
耳下腺炎	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0
肺炎	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
皮膚感染	0	0	1 (5.3)	0	0	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0
肺感染	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

■ 発現時期：国内第Ⅱ相試験

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=37)	第2サイクル (n=26)	第3サイクル (n=21)	第4サイクル (n=19)	第5サイクル (n=15)	第6サイクル (n=9)	第7サイクル (n=8)	第8サイクル (n=7)
感染症	5 (13.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (14.3)

■ 予防投与有無別有害事象の発現状況：国内第Ⅱ相試験

予防投与	PTCL (n=17)		CTCL (n=19)		全体 ^{注1)} (n=37)	
	あり ^{注2)}	なし	あり ^{注2)}	なし	あり ^{注2)}	なし
B型肝炎ウイルスによる感染症 ^{注3)}	0.0% (0/1例)	0.0% (0/16例)	- (0例)	0.0% (0/19例)	0.0% (0/1例)	0.0% (0/36例)
サイトメガロウイルスによる感染症 ^{注4)}	0.0% (0/2例)	6.7% (1/15例)	- (0例)	5.3% (1/19例)	0.0% (0/2例)	5.7% (2/35例)
結核菌による感染症 ^{注5)}	- (0例)	0.0% (0/17例)	- (0例)	0.0% (0/19例)	- (0例)	0.0% (0/37例)
ニューモシスチス・イロペチイによる感染症 ^{注6)}	0.0% (0/3例)	0.0% (0/14例)	0.0% (0/1例)	0.0% (0/18例)	0.0% (0/4例)	0.0% (0/33例)
水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症 ^{注7)}	0.0% (0/7例)	0.0% (0/10例)	0.0% (0/2例)	5.9% (1/17例)	0.0% (0/9例)	3.6% (1/28例)

注1) その他1例を含む。

注2) 感染症に対する予防投与の規定はなかったが、治験担当医師の判断で予防投与が実施された。

注3~7) は、治験期間中に以下の薬剤が使用された症例を予防投与ありと定義した(発症後の使用は除く)。

注3) エンテカビル、ラミブジン、テノホビル、アデホビル又はテルビブジン

注4) ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、レテルモビル、免疫グロブリン又はcidofovir

注5) イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド又はrifapentine

注6) スルファメトキサゾール/トリメトプリム、アトパコン、ジアフェニルスルホン又はペンタミジン

注7) アシクロビル、パラシクロビル、ファムシクロビル、アメナメビル又はビダラビン

参考 感染症関連事象のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
感染症および 寄生虫症、 その他	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v4.0-JCOG) より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

I 適正使用のため
のフロー

II 投与患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q&A

7. Infusion reaction

- 発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等のInfusion reactionがあらわれるおそれがあります。
- Infusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行ってください。
- 重度のInfusion reactionに備えて、本剤の投与は緊急時に対応できる薬剤・機器を準備した管理下で行ってください。
- 本剤投与開始後はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察してください。
- 複数サイクルを投与した後に初めてInfusion reactionを発現した症例や、複数サイクルでInfusion reactionを発現した症例が認められました。
- 異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。
- 重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止してください。

■ 発現状況：国内第Ⅱ相試験

	例数 (%) (n=37)	
	全Grade	Grade 3以上
Infusion reaction	19 (51.4)	2 (5.4)
倦怠感	8 (21.6)	0
発熱	8 (21.6)	0
悪心	5 (13.5)	0
浮動性めまい	2 (5.4)	0
疲労	2 (5.4)	0
全身性浮腫	2 (5.4)	1 (2.7)
ほてり	2 (5.4)	0
関節痛	1 (2.7)	0
注射部位紅斑	1 (2.7)	0
口腔内潰瘍形成	1 (2.7)	1 (2.7)
中毒性皮疹	1 (2.7)	0

※ Infusion reactionは、本薬投与日又は翌日に発現し、かつ、SMQ「アナフィラキシー反応」(広域)、SMQ「過敏症」(広域)、PT「悪寒」、PT「発熱」、PT「悪心」、PT「疲労」、PT「倦怠感」、PT「ほてり」、PT「関節痛」、PT「浮動性めまい」又はPT「注射部位紅斑」に含まれる事象と定義した。

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

■ 発現時期：国内第Ⅱ相試験

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=37)	第2サイクル (n=26)	第3サイクル (n=21)	第4サイクル (n=19)	第5サイクル (n=15)	第6サイクル (n=9)	第7サイクル (n=8)	第8サイクル (n=7)
Infusion reaction	12(32.4)	8(30.8)	7(33.3)	2(10.5)	2(13.3)	3(33.3)	2(25.0)	2(28.6)
初回発現症例	12(32.4)	5(19.2)	1(4.8)	1(5.3)	0	0	0	0

※ Infusion reactionは、本薬投与日又は翌日に発現し、かつ、SMQ「アナフィラキシー反応」(広域)、SMQ「過敏症」(広域)、PT「悪寒」、PT「発熱」、PT「悪心」、PT「疲労」、PT「倦怠感」、PT「ほてり」、PT「関節痛」、PT「浮動性めまい」又はPT「注射部位紅斑」に含まれる事象と定義した。

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

※ 同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

■ 対処法

本剤投与開始30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行ってください。

緊急時に対応できる薬剤・機器を準備した管理下で本剤の投与を行ってください。

本剤投与開始後はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察してください。

異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止してください。

■ 参考 国内第Ⅱ相試験で規定していた前投与

本剤投与前約120分以内に以下の前投与を実施する。ただし、経口薬については投与前約30～60分の間を目処に投与する。

- アセトアミノフェン500mgを経口投与する。
- ジフェンヒドラミン20mg、d-クロルフェニラミン5mg又はクロルフェニラミン10mgを静脈内投与する。
- デキサメタゾン4～8mgを静脈内投与する。
- 各実施施設の使用状況に基づいた制吐剤を投与する。

治験責任医師又は治験分担医師の判断により、同等の効果が期待できると考えられる場合、投与経路や投与量を変更してもよい。また、有害事象が発現した場合は、発現した有害事象に応じて前投与のレジメンを変更してもよい(増量、薬剤変更等)。

VI 注意すべき副作用

参考 Infusion reaction関連事象のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
注入に伴う反応	軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液）には速やかに反応する；≤ 24時間の予防的投薬を要する	遷延（例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版（略称：CTCAE v4.0-JCOG）より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

8. 虚血性心疾患・不整脈・心不全

- 虚血性心疾患、不整脈、心不全があらわれることがあります。
- 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ってください。

■ 発現状況

国内第II相試験

	例数 (%) (n=37)	
	全Grade	Grade 3以上
不整脈関連事象	2 (5.4)	0
心電図QT延長	1 (2.7)	0
洞性徐脈	1 (2.7)	0
上室性期外収縮	1 (2.7)	0
心室性不整脈	1 (2.7)	0

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

本剤は米国で承認されたONTAK[®]と同じ有効成分の純度を向上させた製剤です。

虚血性心疾患及び心不全については、国内第I相試験、国内第II相試験及び海外第I/III相試験(第I相パート)では認められていないため、ONTAK[®]海外臨床試験及びONTAK[®]市販後副作用報告の情報をお示しいたします。なお、ONTAK[®]海外臨床試験(L4389-11試験、93-04-10試験)には、承認用量(9 μ g/kg)以外の18 μ g/kg投与症例も含まれています。

虚血性心疾患

ONTAK[®]海外第III相試験(L4389-11試験)

	プラセボ 例数 (%) (n=44)		ONTAK [®] 例数 (%) (n=100)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
虚血性心疾患	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
心筋虚血	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。GradeはModerately Severe以上をGrade 3以上とした。

ONTAK[®]海外第III相試験(93-04-10試験)

	例数 (%) (n=71)	
	全Grade	Grade 3以上
虚血性心疾患	2 (2.8)	1 (1.4)
狭心症	1 (1.4)	0
不安定狭心症	1 (1.4)	1 (1.4)

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。GradeはModerate以上をGrade 3以上とした。

VI 注意すべき副作用

ONTAK[®]市販後副作用報告

	例数	
	全副作用	重篤な副作用
虚血性心疾患	1	1
心筋梗塞	1	1

※ 副作用名はMedDRA/J v23.0に基づく。

心不全

ONTAK[®]海外第Ⅲ相試験(L4389-14試験)

	例数 (%) (n=92)	
	全Grade	Grade 3以上
心不全	1 (1.1)	1 (1.1)

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。GradeはModerately Severe以上をGrade 3以上とした。

ONTAK[®]海外第Ⅲ相試験(93-04-10試験)

	例数 (%) (n=71)	
	全Grade	Grade 3以上
うっ血性心不全	1 (1.4)	1 (1.4)

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。GradeはModerate以上をGrade 3以上とした。

ONTAK[®]市販後副作用報告

	例数	
	全副作用	重篤な副作用
うっ血性心不全	3	3

※ 副作用名はMedDRA/J v23.0に基づく。

■ 発現時期

国内第II相試験

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=37)	第2サイクル (n=26)	第3サイクル (n=21)	第4サイクル (n=19)	第5サイクル (n=15)	第6サイクル (n=9)	第7サイクル (n=8)	第8サイクル (n=7)
不整脈関連事象	1 (2.7)	1 (3.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	1 (3.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	0
心電図QT延長	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0

※副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。

※同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

ONTAK®の海外第III相試験(L4389-11試験及び93-04-10試験)において、虚血性心疾患の事象は第1サイクルに発現していました。

ONTAK®の海外第III相試験(L4389-14試験及び93-04-10試験)において、心不全の事象は第1サイクル及び第2サイクルに発現していました。

参考 虚血性心疾患・不整脈・心不全関連事象のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
急性冠動脈 症候群	—	症状があり、進行性の 狭心症；心筋酵素は 正常；循環動態は安 定	症状がある不安定狭 心症または急性心筋 梗塞で、心筋酵素の 異常があるが、循環 動態は安定	症状がある不安定狭 心症または急性心筋 梗塞で、心筋酵素の 異常があり、循環動態 は不安定	死亡
心筋梗塞	—	症状がなく、心筋酵 素のわずかな異常が あるが、心電図上の 虚血性変化はない	高度の症状がある； 心筋酵素の異常があ る；循環動態は安定； 心電図変化は梗塞を 示す	生命を脅かす；緊急 処置を要する(例：持 続的静注療法や機 械的な循環動態の 補助)	死亡
心室性不整脈	症状がなく、治療を要 さない	内科的治療を要する が緊急性はない	内科的治療を要する	生命を脅かす；循環 動態に影響がある； 緊急処置を要する	死亡
心不全	症状はないが、検査値 (例：BNP[脳性ナトリ ウム利尿ペプチド]) や画像検査にて心臓 の異常がある	軽度から中等度の活 動や労作で症状が ある	安静時またはわずか な活動や労作でも症 状があり重症；治療 を要する	生命を脅かす；緊急 処置を要する(例：持 続的静注療法や機 械的な循環動態の 補助)	死亡

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(略称：CTCAE v4.0-JCOG)より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

9. 重度の皮膚障害

- 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis :TEN)、皮膚潰瘍等の重度の皮膚障害があらわれることがあります。
- 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ってください。

■ 発現状況：国内第II相試験

	例数 (%) (n=37)	
	全Grade	Grade 3以上
皮膚障害	7 (18.9)	2 (5.4)
全身性剥脱性皮膚炎	2 (5.4)	1 (2.7)
薬疹	1 (2.7)	1 (2.7)
発疹	1 (2.7)	0
全身性皮疹	1 (2.7)	0
皮膚びらん	1 (2.7)	0
皮膚亀裂	1 (2.7)	0
中毒性皮疹	1 (2.7)	0

※ 副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

本剤は米国で承認されたONTAK[®]と同じ有効成分の純度を向上させた製剤です。

国内第I相試験、海外第I/III相試験(第I相パート)、ONTAK[®]海外臨床試験及びONTAK[®]市販後副作用報告の情報を示いたします。なお、ONTAK[®]海外臨床試験(L4389-11試験、L4389-14試験、93-04-10試験)には、承認用量(9 μ g/kg)以外の18 μ g/kg投与症例も含まれています。

発現状況

	国内第I相試験 ^{注1)}		海外第I/III相試験 (第I相パート) ^{注1)}		ONTAK [®] 海外第III相試験 (L4389-11試験) ^{注2)}				ONTAK [®] 海外第III相試験 (L4389-14試験) ^{注2)}		ONTAK [®] 海外第III相試験 (93-04-10試験) ^{注3)}		ONTAK [®] 市販後副作用報告 ^{注4)}	
	例数 (%) (n=13)		例数 (%) (n=21)		プラセボ 例数 (%) (n=44)		ONTAK [®] 例数 (%) (n=100)		例数 (%) (n=92)		例数 (%) (n=71)		例数	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全副作用	重篤な 副作用
皮膚障害	7(53.8)	1(7.7)	5(23.8)	2(9.5)	9(20.5)	1(2.3)	49(49.0)	13(13.0)	44(47.8)	16(17.4)	33(46.5)	14(19.7)	49	11
脱毛症	0	0	1(4.8)	0	0	0	1(1.0)	0	0	0	1(1.4)	0	0	0
血管浮腫	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
冷汗	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.1)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2(2.0)	0	2(2.2)	1(1.1)	1(1.4)	0	4	1
アレルギー性 皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2(2.0)	0	1(1.1)	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
全身性剥脱性 皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0	3(4.2)	2(2.8)	2	0
薬疹	1(7.7)	0	0	0	0	0	0	0	1(1.1)	1(1.1)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	3(3.0)	0	2(2.2)	0	0	0	2	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
紅斑	1(7.7)	0	0	0	1(2.3)	0	6(6.0)	2(2.0)	7(7.6)	2(2.2)	4(5.6)	3(4.2)	4	2
多汗症	0	0	0	0	0	0	5(5.0)	0	3(3.3)	1(1.1)	4(5.6)	0	0	0
過敏性血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.1)	1(1.1)	0	0	0	0
乏汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脂肪組織 萎縮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
青藍色状態	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
稗粒腫	0	0	1(4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0	2(2.0)	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	3(3.0)	0	3(3.3)	0	1(1.4)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(1.1)	0	0	0	0	0
手掌紅斑	1(7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1(7.7)	0	1(4.8)	1(4.8)	2(4.5)	1(2.3)	9(9.0)	2(2.0)	14(15.2)	2(2.2)	7(9.9)	1(1.4)	9	0
発疹	4(30.8)	1(7.7)	1(4.8)	0	2(4.5)	0	18(18.0)	2(2.0)	10(10.9)	3(3.3)	6(8.5)	2(2.8)	18	3
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	4(4.3)	3(3.3)	3(4.2)	2(2.8)	0	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	4(4.0)	3(3.0)	1(1.1)	0	1(1.4)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	1(4.8)	1(4.8)	0	0	1(1.0)	0	4(4.3)	1(1.1)	0	0	0	0
斑状丘疹状 皮疹	0	0	2(9.5)	1(4.8)	0	0	1(1.0)	0	3(3.3)	2(2.2)	2(2.8)	1(1.4)	1	0
麻疹様発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.8)	1(1.4)	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	1(1.1)	1(1.1)	0	0	0	0

I 適正使用のため
のフロー

II 投与と患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q&A

VI 注意すべき副作用

	国内第I相試験 ^{注1)}		海外第I/III相試験 (第I相/パート) ^{注1)}		ONTAK [®] 海外第III相試験 (L4389-11試験) ^{注2)}				ONTAK [®] 海外第III相試験 (L4389-14試験) ^{注2)}		ONTAK [®] 海外第III相試験 (93-04-10試験) ^{注3)}		ONTAK [®] 市販後副作用報告 ^{注4)}	
	例数 (%) (n=13)		例数 (%) (n=21)		プラセボ 例数 (%) (n=44)		ONTAK [®] 例数 (%) (n=100)		例数 (%) (n=92)		例数 (%) (n=71)		例数	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全副作用	重篤な 副作用
丘疹落屑性 皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
そう痒性皮疹	0	0	1(4.8)	1(4.8)	1(2.3)	0	3(3.0)	2(2.0)	1(1.1)	0	1(1.4)	1(1.4)	1	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.1)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.4)	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	1(2.3)	0	2(2.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	4(4.0)	0	2(2.2)	0	2(2.8)	0	3	0
皮膚壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚反応	0	0	0	0	1(2.3)	0	0	0	1(1.1)	0	2(2.8)	1(1.4)	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚しわ	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	5(5.0)	0	4(4.3)	1(1.1)	5(7.0)	3(4.2)	0	0
中毒性表皮 壊死融解症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
蕁麻疹	0	0	0	0	3(6.8)	0	3(3.0)	1(1.0)	8(8.7)	1(1.1)	3(4.2)	1(1.4)	3	1
血管炎性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.1)	0	0	0	0	0
尋常性白斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0
全身性 そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.8)	1(1.4)	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	2(15.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白斑症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
色素沈着障害	0	0	0	0	1(2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪線状隆起	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.4)	0	0	0

注1) 副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく。

注2) 副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。GradeはModerately Severe以上をGrade 3以上とした。

注3) 副作用名はMedDRA/J v21.1に基づく。GradeはModerate以上をGrade 3以上とした。

注4) 副作用名はMedDRA/J v23.0に基づく。

■ 発現時期

国内第I相試験

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=13)	第2サイクル (n=9)	第3サイクル (n=7)	第4サイクル (n=6)	第5サイクル (n=4)	第6サイクル (n=2)	第7サイクル (n=1)	第8サイクル (n=1)
皮膚障害	5 (38.5)	3 (33.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	0

国内第II相試験

	サイクル別発現例数 (%)							
	第1サイクル (n=37)	第2サイクル (n=26)	第3サイクル (n=21)	第4サイクル (n=19)	第5サイクル (n=15)	第6サイクル (n=9)	第7サイクル (n=8)	第8サイクル (n=7)
皮膚障害	4 (10.8)	1 (3.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	0	0	0	0

海外第I/III相試験(第I相パート)

	サイクル別発現例数 (%)										
	第1 サイクル (n=21)	第2 サイクル (n=16)	第3 サイクル (n=14)	第4 サイクル (n=12)	第5 サイクル (n=12)	第6 サイクル (n=11)	第7 サイクル (n=10)	第8 サイクル (n=8)	第9 サイクル (n=4)	第10 サイクル (n=2)	第11 サイクル (n=2)
皮膚障害	5 (23.8)	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (50.0)	0
	サイクル別発現例数 (%)										
	第12 サイクル (n=2)	第13 サイクル (n=2)	第14 サイクル (n=2)	第15 サイクル (n=2)	第16 サイクル (n=2)	第17 サイクル (n=2)	第18 サイクル (n=2)	第19 サイクル (n=2)	第20 サイクル (n=1)	第21 サイクル (n=1)	
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	

※同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

ONTAK[®] 海外第III相試験(L4389-11試験)

	サイクル別発現例数 (%)										
	第1 サイクル (n=44)	第2 サイクル (n=43)	第3 サイクル (n=37)	第4 サイクル (n=30)	第5 サイクル (n=24)	第6 サイクル (n=18)	第7 サイクル (n=15)	第8 サイクル (n=11)	第9 サイクル (n=1)	第10 サイクル (n=1)	第11 サイクル (n=0)
プラセボ	7 (15.9)	2 (4.7)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
	サイクル別発現例数 (%)										
	第1 サイクル (n=100)	第2 サイクル (n=83)	第3 サイクル (n=74)	第4 サイクル (n=72)	第5 サイクル (n=65)	第6 サイクル (n=55)	第7 サイクル (n=51)	第8 サイクル (n=47)	第9 サイクル (n=10)	第10 サイクル (n=9)	第11 サイクル (n=1)
ONTAK [®]	38 (38.0)	13 (15.7)	6 (8.1)	5 (6.9)	4 (6.2)	1 (1.8)	3 (5.9)	1 (2.1)	0	0	0

※同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

ONTAK[®] 海外第III相試験(L4389-14試験)

	サイクル別発現例数 (%)										
	第1 サイクル (n=92)	第2 サイクル (n=80)	第3 サイクル (n=64)	第4 サイクル (n=57)	第5 サイクル (n=51)	第6 サイクル (n=40)	第7 サイクル (n=38)	第8 サイクル (n=37)	第9 サイクル (n=8)	第10 サイクル (n=7)	第11 サイクル (n=0)
皮膚障害	35 (38.0)	9 (11.3)	6 (9.4)	1 (1.8)	4 (7.8)	1 (2.5)	2 (5.3)	0	1 (12.5)	0	0

※同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

VI 注意すべき副作用

ONTAK®海外第Ⅲ相試験(93-04-10試験)

	サイクル別発現例数(%)										
	第1 サイクル (n=71)	第2 サイクル (n=57)	第3 サイクル (n=46)	第4 サイクル (n=43)	第5 サイクル (n=38)	第6 サイクル (n=37)	第7 サイクル (n=32)	第8 サイクル (n=30)	第9 サイクル (n=7)	第10 サイクル (n=5)	第11 サイクル (n=1)
皮膚障害	22(31.0)	12(21.1)	4(8.7)	3(7.0)	1(2.6)	1(2.7)	1(3.1)	1(3.3)	0	0	0

※同一症例で複数回・別サイクルにて発現した場合も、それぞれの発現をカウントした。

参考 TEN及び皮膚潰瘍関連事象のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
中毒性表皮壊死融解症	—	—	—	体表面積の $\geq 30\%$ を覆う表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、表皮の剥離)	死亡
皮膚潰瘍形成	潰瘍部の径が < 1 cm; 押しでも消退しない浮腫や熱感を伴う紅斑	潰瘍部の径が1-2 cm; 真皮までの皮膚欠損。皮膚あるいは皮下組織に及ぶ損傷	潰瘍部の径が > 2 cm; 皮膚の全層欠損または皮下組織から筋層に及ぶ損傷または壊死	大きさを問わず皮膚の全層欠損の有無も問わない、筋、骨、支持組織に及ぶ広範囲の破壊/組織壊死/損傷を伴う潰瘍	死亡
そう痒症	軽度または限局性; 局所治療を要する	激しいまたは広範囲; 間欠性; 掻破による皮膚の変化(例:浮腫、丘疹形成、擦過、苔癬化、滲出/痂皮); 内服治療を要する: 身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲; 常時; 身の回りの日常生活動作や睡眠の制限; 経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	—	—
斑状丘疹状皮膚疹	症状(例: そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない、体表面積の $< 10\%$ を占める斑状疹/丘疹	症状(例: そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない、体表面積の $10-30\%$ を占める斑状疹/丘疹; 身の回り以外の日常生活動作の制限	症状の有無は問わない、体表面積の $> 30\%$ を占める斑状疹/丘疹; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
蕁麻疹	体表面積の $< 10\%$ を占める蕁麻疹; 局所治療を要する	体表面積の $10-30\%$ を占める蕁麻疹; 内服治療を要する	体表面積の $> 30\%$ を占める蕁麻疹; 静注治療を要する	—	—
皮膚および皮下組織障害、その他	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急の処置を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v4.0-JCOG) より引用、改変
JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>

Ⅶ 副作用一覧

国内第Ⅱ相試験で発現した副作用

例数(%)	全Grade			Grade 3以上		
	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)
全副作用	17 (100.0)	19 (100.0)	1 (100.0)	17 (100.0)	17 (89.5)	1 (100.0)
血液およびリンパ系障害	16 (94.1)	14 (73.7)	1 (100.0)	13 (76.5)	9 (47.4)	1 (100.0)
リンパ球減少症	14 (82.4)	11 (57.9)	1 (100.0)	12 (70.6)	8 (42.1)	1 (100.0)
血小板減少症	8 (47.1)	3 (15.8)	1 (100.0)	3 (17.6)	2 (10.5)	1 (100.0)
白血球増加症	0	4 (21.1)	0	0	0	0
貧血	1 (5.9)	1 (5.3)	0	0	0	0
白血球減少症	2 (11.8)	0	0	0	0	0
リンパ球増加症	1 (5.9)	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
心臓障害	2 (11.8)	0	0	0	0	0
心拡大	1 (5.9)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (5.9)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (5.9)	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (5.9)	0	0	0	0	0
眼障害	2 (11.8)	1 (5.3)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
眼痛	1 (5.9)	0	0	0	0	0
光視症	0	1 (5.3)	0	0	0	0
霧視	0	1 (5.3)	0	0	0	0
胃腸障害	8 (47.1)	10 (52.6)	0	0	1 (5.3)	0
悪心	5 (29.4)	5 (26.3)	0	0	0	0
便秘	2 (11.8)	4 (21.1)	0	0	0	0
嘔吐	3 (17.6)	3 (15.8)	0	0	0	0
下痢	2 (11.8)	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	1 (5.3)	0	0	0	0
腹水	1 (5.9)	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
消化不良	0	1 (5.3)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0
口内炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (64.7)	16 (84.2)	1 (100.0)	0	1 (5.3)	0
発熱	8 (47.1)	7 (36.8)	1 (100.0)	0	0	0
倦怠感	3 (17.6)	8 (42.1)	0	0	0	0
末梢性浮腫	4 (23.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
疲労	2 (11.8)	1 (5.3)	0	0	0	0
全身性浮腫	0	3 (15.8)	0	0	1 (5.3)	0
顔面痛	0	1 (5.3)	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	1 (5.3)	0	0	0	0
疼痛	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0
肝胆道系障害	0	1 (5.3)	0	0	0	0
肝機能異常	0	1 (5.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (23.5)	3 (15.8)	0	3 (17.6)	1 (5.3)	0
結膜炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	1 (5.3)	0	0	0	0
肺感染	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
耳下腺炎	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
肺炎	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0
皮膚感染	0	1 (5.3)	0	0	0	0
臨床検査	16 (94.1)	16 (84.2)	1 (100.0)	13 (76.5)	13 (68.4)	1 (100.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	16 (84.2)	1 (100.0)	10 (58.8)	6 (31.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	16 (84.2)	0	9 (52.9)	11 (57.9)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (52.9)	7 (36.8)	1 (100.0)	3 (17.6)	2 (10.5)	1 (100.0)
リパーゼ増加	4 (23.5)	3 (15.8)	0	4 (23.5)	2 (10.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	3 (15.8)	1 (100.0)	0	0	0

I 適正使用のため
のフロー

II 投与と患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

Ⅶ 副作用一覧

Ⅷ 臨床成績

Ⅸ Q & A

VII 副作用一覧

例数(%)	全Grade			Grade 3以上		
	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)
体重増加	4 (23.5)	1 (5.3)	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (5.9)	2 (10.5)	0	1 (5.9)	1 (5.3)	0
血中コレステロール増加	1 (5.9)	1 (5.3)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (11.8)	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	0	1 (5.3)	1 (100.0)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (5.9)	0	0	0	0	0
心電図QT延長	1 (5.9)	0	0	0	0	0
体重減少	1 (5.9)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	13 (76.5)	15 (78.9)	1 (100.0)	5 (29.4)	5 (26.3)	1 (100.0)
低アルブミン血症	9 (52.9)	14 (73.7)	0	1 (5.9)	1 (5.3)	0
食欲減退	5 (29.4)	5 (26.3)	1 (100.0)	1 (5.9)	1 (5.3)	0
高トリグリセリド血症	3 (17.6)	4 (21.1)	0	1 (5.9)	2 (10.5)	0
脱水	2 (11.8)	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (5.9)	1 (5.3)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (5.9)	0	1 (100.0)	0	0	1 (100.0)
脂質異常症	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0
低カルシウム血症	0	1 (5.3)	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
低リン酸血症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	5 (26.3)	0	0	1 (5.3)	0
筋肉痛	0	3 (15.8)	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	0
関節痛	0	1 (5.3)	0	0	0	0
神経系障害	3 (17.6)	3 (15.8)	0	1 (5.9)	0	0
浮動性めまい	0	2 (10.5)	0	0	0	0
味覚異常	2 (11.8)	0	0	0	0	0
意識変容状態	1 (5.9)	0	0	0	0	0
頭痛	0	1 (5.3)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
精神障害	2 (11.8)	0	0	0	0	0
不眠症	2 (11.8)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (5.9)	2 (10.5)	1 (100.0)	0	0	0
蛋白尿	1 (5.9)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	0	0
腎機能障害	0	1 (5.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8)	2 (10.5)	0	0	0	0
喉頭痛	1 (5.9)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (5.3)	0	0	0	0
咽頭の炎症	0	1 (5.3)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (5.9)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (17.6)	3 (15.8)	1 (100.0)	2 (11.8)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (5.9)	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0
薬疹	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
発疹	0	0	1 (100.0)	0	0	0
全身性皮疹	1 (5.9)	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	1 (5.3)	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	1 (5.3)	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	1 (5.3)	0	0	0	0
血管障害	0	8 (42.1)	0	0	4 (21.1)	0
毛細血管漏出症候群	0	5 (26.3)	0	0	4 (21.1)	0
ほてり	0	2 (10.5)	0	0	0	0
低血圧	0	1 (5.3)	0	0	0	0

※同一症例で複数回発現した場合は、最も高いGradeをカウントした。

※副作用名はMedDRA/J v21.1、GradeはNCI-CTCAE version4.0に基づく。

VIII 臨床成績

国内第II相試験

全身化学療法による治療歴を有する再発又は難治性^{注1)}の末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚T細胞性リンパ腫37例^{注2)}を対象に、21日間を1サイクルとし、本剤9 μ g/kgを各サイクル1日から5日目に1時間かけて最大8サイクルまで点滴静脈内投与しました。有効性解析対象36例における奏効率は36.1% (95%信頼区間:20.8%, 53.8%)でした。

病理組織型	例数	完全奏効	部分奏効	奏効例数	奏効率 (%) (95%信頼区間)
全体	36	1	12	13	36.1 (20.8, 53.8)
末梢性T細胞リンパ腫	17	1	6	7	41.2 (18.4, 67.1)
末梢性T細胞リンパ腫、非特定型	13	1	3	4	30.8
血管免疫芽球形T細胞リンパ腫	3	0	3	3	100.0
ALK陰性全身性未分化大細胞リンパ腫	1	0	0	0	0.0
皮膚T細胞性リンパ腫	19	0	6	6	31.6 (12.6, 56.6)
菌状息肉症	12	0	5	5	41.7
セザリー症候群	2	0	0	0	0.0
原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖症	2	0	1	1	50.0
原発性皮膚 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫	1	0	0	0	0.0
原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫	1	0	0	0	0.0
末梢性T細胞リンパ腫、非特定型	1	0	0	0	0.0

注1) 末梢性T細胞リンパ腫のうち、CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫については、ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)による治療歴を有する又は不適応と判断された患者が対象とされた。

注2) 対象とされた病理組織型は、末梢性T細胞リンパ腫・非特定型、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫、ALK陽性全身性未分化大細胞リンパ腫、ALK陰性全身性未分化大細胞リンパ腫、腸管症関連T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、菌状息肉症、セザリー症候群、原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖症、皮下脂肪炎様T細胞リンパ腫、原発性皮膚 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫、原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫及び原発性皮膚CD4陽性小・中細胞型T細胞リンパ腫であった。本剤を投与した37例のうち1例は、試験に組み入れられた後に対象とされた病理組織型ではないと判断されたため、有効性解析対象から除外された。

I 適正使用のため
のフロー

II 投与患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q&A

Q1 他の抗悪性腫瘍剤と併用したデータはありますか？

A1 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ません。

Q2 本剤に対する抗体産生の報告はありますか？

A2 国内第Ⅱ相試験において抗デニロイキンジフチトクス抗体（以下、抗DD抗体）を測定した結果、本剤投与前のCycle 1 Day 1において67.6%（25/37例）が陽性でした。これはジフテリア毒素又はそのワクチンに前曝露されていたことに起因すると考えられます。抗IL-2抗体及び抗DD抗体の中和活性に関しては本剤投与前に陽性であった被験者の割合は少なく、本剤投与後は、抗DD抗体、抗IL-2抗体及び抗DD抗体の中和活性のいずれも陽性の被験者の割合が高い結果となりました。

また、国内第Ⅱ相試験において本剤投与前及び投与後のいずれかの時点における抗DD抗体陽性患者での奏効率は33.3%（10/30例）、抗DD中和抗体陽性患者での奏効率は30.0%（6/20例）、抗IL-2抗体での奏効率は45.0%（9/20例）であり、国内第Ⅱ相試験の全体集団での奏効率（36.1%）と比較して明確な差異は認められませんでした。なお、抗体産生による有効性への影響は明らかになっておりません。

発現割合(例)

	本剤投与前	本剤投与後
抗DD抗体	67.6% (25/37)	74.3% (26/35)
抗IL-2抗体	5.4% (2/37)	54.3% (19/35)
抗DD抗体の中和活性	0% (0/37)	57.1% (20/35)

※ 値はADA又は中和活性が陽性の被験者数/投与後のADA又は中和活性のデータがある被験者数(%)を示した。投与後のデータは、いずれかの時点で陽性であった被験者を含めた。

I 適正使用のための
フロー

II 投与患者の選択

III インフォームド・
コンセント

IV 投与に際しての
注意

V 投与スケジュール

VI 注意すべき副作用

VII 副作用一覧

VIII 臨床成績

IX Q & A

製造販売元

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

<https://www.eisai.co.jp>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先:エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日 9~17時)