

適正使用ガイド

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤 ヒト化抗CCケモカイン受容体4(CCR4)モノクローナル抗体

ポテリジオ[®]点滴静注 20mg

モガムリズマブ(遺伝子組換え)製剤

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

本「適正使用ガイド」では、ポテリジオ[®]を適正に使用していただくため、対象患者の選択、投与方法、投与前から投与終了後までの注意すべき事項や、発現する可能性のある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、最新の電子添文および本「適正使用ガイド」を熟読の上、十分な注意を払ってください。

本剤投与に伴う重大な副作用としては、以下のものが電子添文に記載されています。

- Infusion reaction
- 重度の皮膚障害
- 感染症
- B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎(頻度不明)、肝炎
- 腫瘍崩壊症候群
- 重度の血液毒性
- 肝機能障害
- 間質性肺疾患
- 高血糖

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与してください。また、治療開始に先立ち、患者またはその家族に有効性および危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

はじめに(適正使用に関するお願い)

ポテリジオ®点滴静注20mg(以下、本剤)は、CCケモカイン受容体4(CC chemokine receptor 4: CCR4)を標的とし、抗体依存性細胞傷害(Antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC)活性により抗腫瘍効果を示すヒト化モノクローナル抗体です。本剤は、「CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(Adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL)」、「再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫(Peripheral T-cell lymphoma: PTCL)」および「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫(Cutaneous T-cell lymphoma: CTCL)」を適応症として承認を取得しています。

本剤の適正使用の推進と患者の安全確保のために、本適正使用ガイドで、対象患者の選択、投与方法、投与前から投与終了後までの注意すべき事項、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しました。

本剤投与に際しましては、最新の電子添文および本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

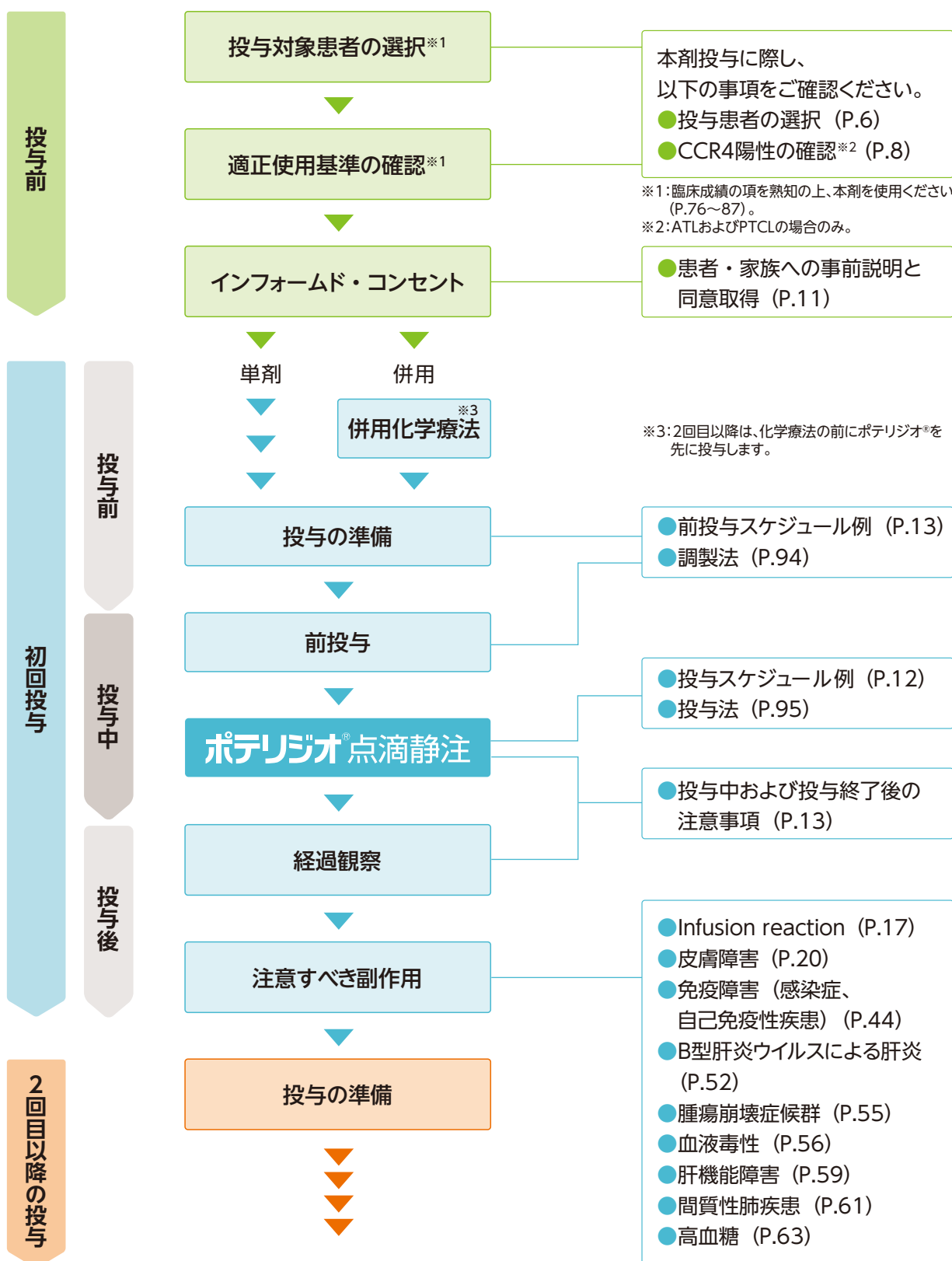
監修:ポテリジオ®適正使用委員会
(血液内科医師、皮膚科医師、病理医師 計7名で構成)

CONTENTS

1.	治療スケジュール	4
2.	投与にあたって	5
	投与患者の選択	6
	患者・家族への事前説明と同意取得	11
	投与スケジュール例	12
	投与中および投与終了後の注意事項	13
3.	副作用	14
	注意すべき副作用	14
	Infusion reaction	17
	皮膚障害	20
	免疫障害（感染症、自己免疫性疾患）	44
	B型肝炎ウイルスによる肝炎	52
	腫瘍崩壊症候群	55
	血液毒性	56
	肝機能障害	59
	間質性肺疾患	61
	高血糖	63
4.	安全性	64
	副作用一覧	64
5.	臨床成績	76
	国内第Ⅱ相試験 [CCR4 陽性 ATL/ 単剤投与 (0761-002 試験)]	76
	国内第Ⅱ相試験 [CCR4 陽性 ATL/ 併用投与 (0761-003 試験)]	78
	国内第Ⅱ相試験 [CCR4 陽性 PTCL・CTCL/ 単剤投与 (0761-004 試験)]	80
	国際共同第Ⅲ相試験 [CTCL/ 単剤投与 (0761-010 試験)]	82
6.	Q & A	88
7.	付 録	94
	調製法	94
	投与法	95
8.	参考文献	96
9.	問合せ先	97

1. 治療スケジュール

本剤の使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。
本剤の適応に該当しない患者の場合は、他の治療法を検討してください。



2. 投与にあたって

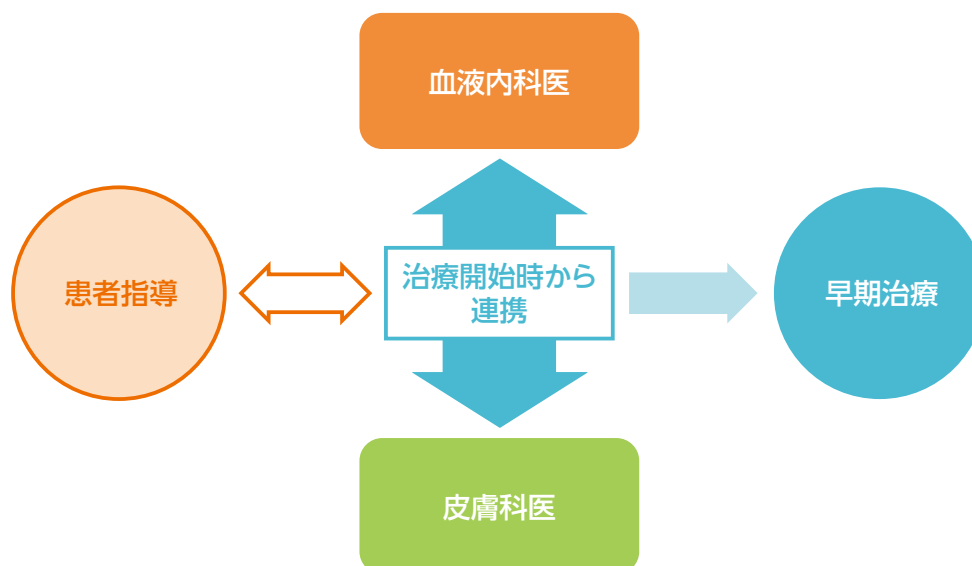
【警告】(抜粋)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis :TEN) 、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) 等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。

市販後の再発・難治性ATL特定使用成績調査(調査期間:2012年5月29日~2018年3月31日)にて、安全性解析対象症例(573例)のうち186例240件の皮膚障害が報告され、このうち、TENによる死亡例を含む重篤な皮膚障害は59例70件でした。

一般にTENおよびSJSの発現頻度は、100万人あたり年間0.4~1.3人および1~6人と報告されています^{1, 2)}。本剤の市販直後調査期間において、当社が推計したおよその使用患者数約400例のうち、本剤投与によりTEN/SJSが5例と高頻度で報告されています。

本剤投与により高頻度で重度の皮膚障害の発現が報告されているため、投与開始時より皮膚科と連携の上で治療を行ってください。その上で、皮膚障害発現の早期から適切な診断・処置を行い、皮膚障害の増悪を回避することが極めて重要です。



2. 投与にあたって

投与患者の選択

● 効能又は効果

CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫

再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性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

● 投与患者の選択

①以下の事項が満たされている患者であることを確認してください。

- PTCL、CTCLの場合、再発または難治性であること
- ATL、PTCLの場合、フローサイトメトリー(FCM)または免疫組織化学染色(IHC)法により検査を行い、CCR4陽性であることが確認されていること※1
- 治療開始に先立ち、患者またはその家族に有効性および危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること

※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または施設により行ってください。
CCR4陽性の確認方法については、P.8～10をご確認ください。

②CCR4陽性ATLの場合、臨床試験に組み入れられた患者の病型および予後不良因子※2の有無等について、臨床成績の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

国内臨床試験(ATL/単剤投与、ATL/併用投与)は、急性型、リンパ腫型および予後不良因子を有する慢性型のCCR4陽性のATL患者を対象として実施しました。したがって、くすぶり型および予後不良因子を有さない慢性型に対して、国内臨床試験では本剤の使用経験はなく、有効性および安全性は確立していません。なお、市販後の再発・難治性ATL特定使用成績調査において、承認時までの臨床試験に組み入れられなかった慢性型10例、くすぶり型9例および皮膚型4例の症例が登録されました。

※2: 血漿尿素窒素(BUN)高値、乳酸脱水素酵素(LDH)高値またはアルブミン低値のいずれかを有する

③再発または難治性のCCR4陽性PTCL、再発または難治性のCTCLの場合、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、臨床成績の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

国内臨床試験(PTCL・CTCL/単剤投与)では、前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く、再発または再燃のCCR4陽性の以下の組織型を組み入れ基準として設定しました。

- ・末梢性T細胞リンパ腫-非特定型(PTCL-NOS)
- ・血管免疫芽球形T細胞リンパ腫(AITL)
- ・未分化大細胞型リンパ腫(未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性)[ALCL(ALK陰性)]
- ・未分化大細胞型リンパ腫(未分化リンパ腫リン酸化酵素陽性)[ALCL(ALK陽性)]
- ・皮膚原発CD30陽性T細胞リンパ増殖異常症
【亜型】皮膚原発未分化大細胞リンパ腫(c-ALCL)
- ・菌状息肉腫(MF)
- ・セザリール症候群(SS)
- ・皮膚原発 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫
- ・皮膚原発CD8陽性劇症型表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫
- ・皮膚原発CD4陽性小型/中型T細胞リンパ腫

- ・皮下脂肪炎様T細胞リンパ腫
- ・肝脾型T細胞リンパ腫
- ・腸症型T細胞リンパ腫
- ・節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型

このうち、PTCL-NOS、AITL、ALCL (ALK陰性)、MF、c-ALCLが国内臨床試験 (PTCL・CTCL/単剤投与) に登録されました。その他の組織型に対しては本剤の使用経験はありません。

また、国際共同臨床試験 (CTCL/単剤投与) では、少なくとも1サイクル以上の全身療法を受け、効果が不十分であった菌状息肉腫 (MF) およびセザリール症候群 (SS) を組み入れ基準として設定し、MFおよびSSが国際共同臨床試験 (CTCL/単剤投与) に登録されました。

なお、市販後の再発・難治性PTCL/CTCL特定使用成績調査において、承認時までのいずれの臨床試験にも組み入れられなかった皮膚原発 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫1例が登録されました。

臨床成績の内容については、P.76～87をご参照ください。

●投与禁忌の患者

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

●特定の背景を有する患者に関する注意

- ・ **感染症を合併している患者** (詳細はP.44～51をご参照ください。)
好中球減少により感染症が増悪するおそれがあります。
- ・ **心機能障害のある患者またはその既往歴のある患者**
投与中または投与後に不整脈、心不全等を悪化または再発させるおそれがあります。
- ・ **重篤な骨髓機能低下のある患者**
好中球減少および血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがあります。
- ・ **肝炎ウイルス、結核等の感染または既往を有する患者** (詳細はP.52～54をご参照ください。)
肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがあります。

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、以下の事項に注意すること。
 - ・ 重度の皮膚障害が本剤投与中だけでなく、投与終了後数週間に降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
 - ・ 皮膚障害発現早期から適切な処置 (副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等) を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 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。
〈CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL)、再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫 (PTCL)〉
- 5.2 CCR4抗原は、フローサイトメトリー (FCM) 又は免疫組織化学染色 (IHC) 法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
〈CCR4陽性のATL〉
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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。
〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL、再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫 (CTCL)〉
- 5.4 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、「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。

2. 投与にあたって

● CCR4陽性の確認

本剤は抗CCR4抗体であり、ATLおよびPTCLの場合、腫瘍細胞がCCR4陽性である症例のみが適応となります。IHC法またはFCM法により検査を行い、本剤適応患者の選択を行ってください。

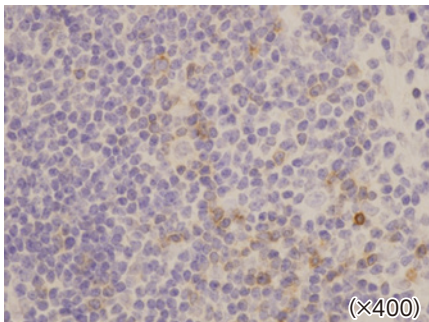
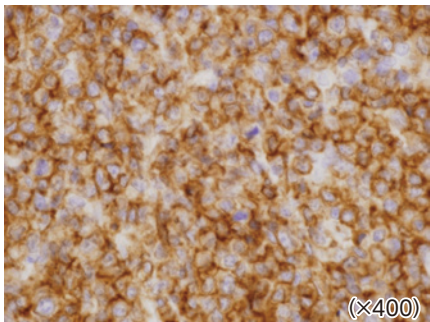
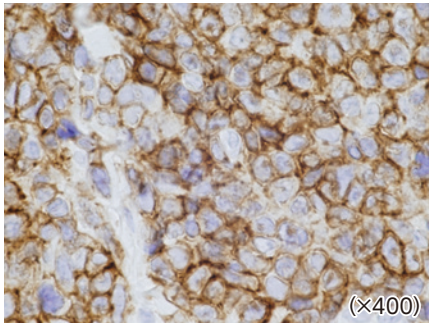
本剤適応患者を判定する体外診断用医薬品として、厚生労働省から承認を受けている「ポテリジオ®テストIHC」と「ポテリジオ®テストFCM」の2種類が、日立化成ダイアグノスティックス・システムズ株式会社より発売されています。

「ポテリジオ®テストIHC」または「ポテリジオ®テストFCM」のどちらか一方で陽性となれば、本剤の適応となります。なお、「ポテリジオ®テストFCM」は、PTCLにおけるポテリジオ®の適応を判断するための補助に用いた経験はありません。

〈IHCによる判定基準〉

判定	基準
陽性	腫瘍細胞のうち陽性細胞（膜および細胞質に関係なく染色される細胞）が10%以上
陰性	染色される腫瘍細胞が認められないかまたは腫瘍細胞のうち陽性細胞（膜および細胞質に関係なく染色される細胞）が10%未満

〈ポテリジオ®テストIHCを用いた染色例〉

反応性リンパ節 (CCR4陰性例)	ATL患者におけるCCR4陽性例
 (×400) 採取部位：食道所属リンパ節 リンパ濾胞間に少数のCCR4陽性細胞が散在しています。	 (×400) 【リンパ腫型】採取部位：リンパ節 CCR4陽性腫瘍細胞がびまん性に存在し、リンパ濾胞が消失した像が観察されます。膜および細胞質に陽性染色が認められます。
PTCL-NOS患者におけるCCR4陽性例	
 (×400) 採取部位：リンパ節 びまん性にリンパ腫細胞が存在し、ほぼすべてのリンパ腫細胞がCCR4陽性を呈しています。	

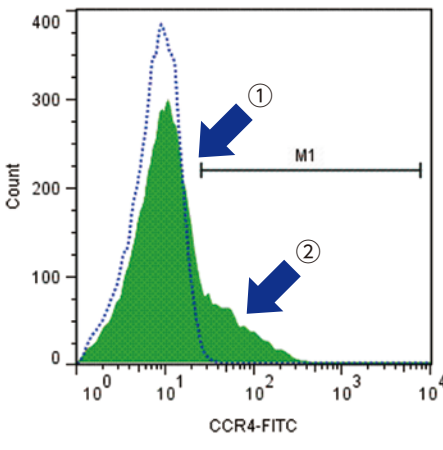
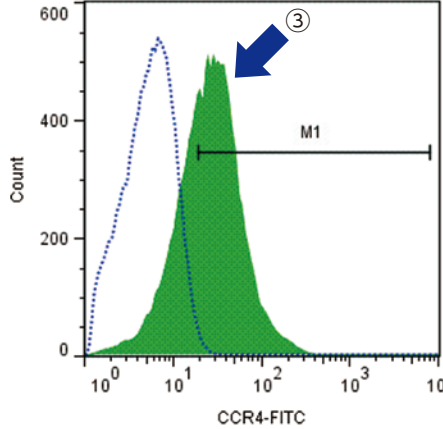
〈FCMによる判定基準〉

判定	基準
陽性	健康成人におけるCCR4発現状態と比較して、明らかな発現強度の上昇または陽性細胞の増加がある
陰性	健康成人におけるCCR4発現状態と比較して、同様のCCR4発現状態である

上表に従って陽性または陰性の判定を実施します。ただし、判定において主にCCR4のヒストグラムまたはドットプロットを使用し、陽性率の数値は判定の際の参考とします。

なお、化学療法実施直後等で腫瘍細胞が末梢血中に存在することが明確でない症例の検体では、正確な判定ができない場合がありますので、検体として使用することは好ましくありません。末梢血単核球細胞の形態観察等、他の測定により腫瘍細胞が末梢血中に存在することを確認した検体を使用することを推奨します。また、「ポテリジオ®テストFCM」は、PTCLにおけるポテリジオ®の適応を判断するための補助に用いた経験はありません。

〈ポテリジオ®テストFCMを用いたチャート例〉

健康成人におけるCCR4発現状態	健康成人のCCR4のヒストグラムにおける第1の特徴は、主要なピーク(緑の塗りつぶし)が、陰性コントロール(点線)とほぼ重なる点です(①)。これより、ここで観察された蛍光強度は標識抗体の特異的な結合によって生じたものではないと解釈でき、したがって主要なピークはCCR4陰性細胞集団と同定されます。第2の特徴は、陰性コントロールよりも強い蛍光強度を示す細胞集団(CCR4陽性細胞集団)がヒストグラム上で主要ピーク(CCR4陰性細胞集団)の右裾に認められることです(②)。ここで観察された蛍光強度は標識抗体の特異的な結合によって生じたものと解釈でき、したがって右裾の細胞集団はCCR4陽性細胞集団と同定されます。	
ATL患者におけるCCR4発現状態 【例1】	ATL患者のCCR4のヒストグラムにおける特徴は、主要なピーク(緑の塗りつぶし)が、陰性コントロール(点線)より右にシフトしている点です(③)。 健康成人と比較して主要ピークのシフト、すなわちCCR4陽性細胞の増加が顕著であると認められ、判定基準に照らして「陽性」と判定されます。	

2. 投与にあたって

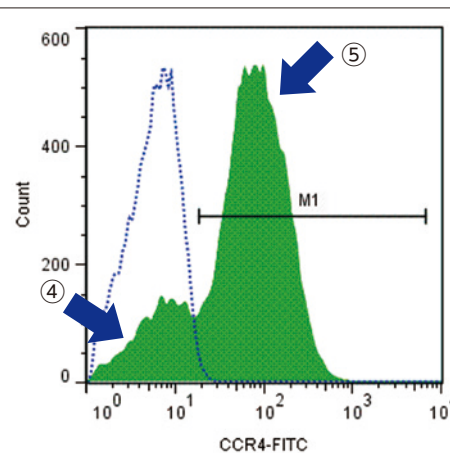
〈ポテリジオ®テストFCMを用いたチャート例〉

ATL患者におけるCCR4 発現状態

【例2】

ATL患者のCCR4のヒストグラムにおいて、陰性コントロール(点線)と同等の発現強度を示す左側のピーク(④)と陰性コントロール(点線)より強い発現強度を示す右側のピーク(⑤)の2本のピークが認められます。

例1同様、CCR4のヒストグラムでは主要なピークが陰性コントロール(点線)より右にシフトしていることより、検体中のATL細胞はCCR4陽性と認めることができます。したがって、例2の場合も判定基準に照らして「陽性」と判定されます。



「ポテリジオ®テストIHC」「ポテリジオ®テストFCM」に関しては、日立化成ダイアグノスティックス・システムズ株式会社へお問合せください。(参考P.97「問合せ先」)

患者・家族への事前説明と同意取得

本剤による治療の開始に先立ち、患者本人またはその家族に対して、本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等について十分に説明し同意を得てから投与を開始してください。

本剤を使用している間に、患者が副作用を疑う症状を自覚した場合や、その他の異変に気づいた場合には、すぐに担当医に連絡するよう注意喚起を行ってください。

患者本人またはその家族に、本剤について理解していただくために患者用冊子を用意しています。患者本人またはその家族への説明の際にご活用ください。

●冊子の紹介



2. 投与にあたって

投与スケジュール例

●用法及び用量

■併用投与

〈ATL〉

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを2週間間隔で8回点滴静注する。

■単剤投与

〈ATL、PTCL〉

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。

〈CTCL〉

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注する。

○以下についての有効性・安全性は確立していません。

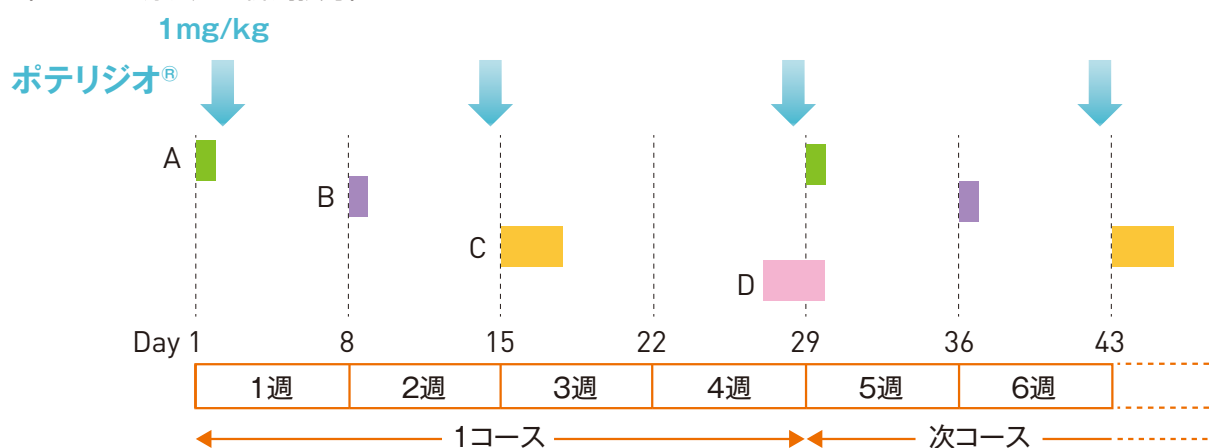
- ・ATL、PTCLの場合、連続9回以上の投与
- ・化学療法未治療のCCR4陽性ATLの場合、本剤の単剤投与
- ・再発または難治性のCCR4陽性ATL、PTCLまたは、再発または難治性のCTCLの場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用

○化学療法未治療のCCR4陽性のATLの場合、本剤を含むがん化学療法は、臨床成績の内容を十分に理解した上で、選択してください。また、併用する抗悪性腫瘍剤の電子添文を熟読してください。

●投与スケジュール例

■併用投与

〈mLSG15療法との併用投与〉※



- A：VCAP療法（ビンクリスチン硫酸塩 1mg/m²静注、シクロホスファミド水和物 350mg/m²点滴、ドキソルビシン塩酸塩 40mg/m²点滴、プレドニゾロン 40mg/m²経口）
- B：AMP療法（ドキソルビシン塩酸塩 30mg/m²点滴、ラニムスチン 60mg/m²点滴、プレドニゾロン 40mg/m²経口）
- C：VECP療法（ビンデシン硫酸塩 2.4mg/m²静注、エトポシド 100mg/m²点滴、カルボプラチン 250mg/m²点滴、プレドニゾロン 40mg/m²経口）
- D：髄注（メトトレキサート 15mg/body、シタラビン 40mg/body、プレドニゾロン 10mg/body）

※国内臨床試験（ATL/併用投与）における投与方法です。国内臨床試験（ATL/併用投与）では、1回目は併用薬剤の投与翌日（4日後まで可）、2～8回目は併用薬剤の投与前日（3日前まで可）に投与しました。併用薬剤の用法及び用量は各製品の電子添文をご参照ください。

■単剤投与

〈ATL、PTCL〉

1mg/kg

ポテリジオ®



〈CTCL〉

1mg/kg

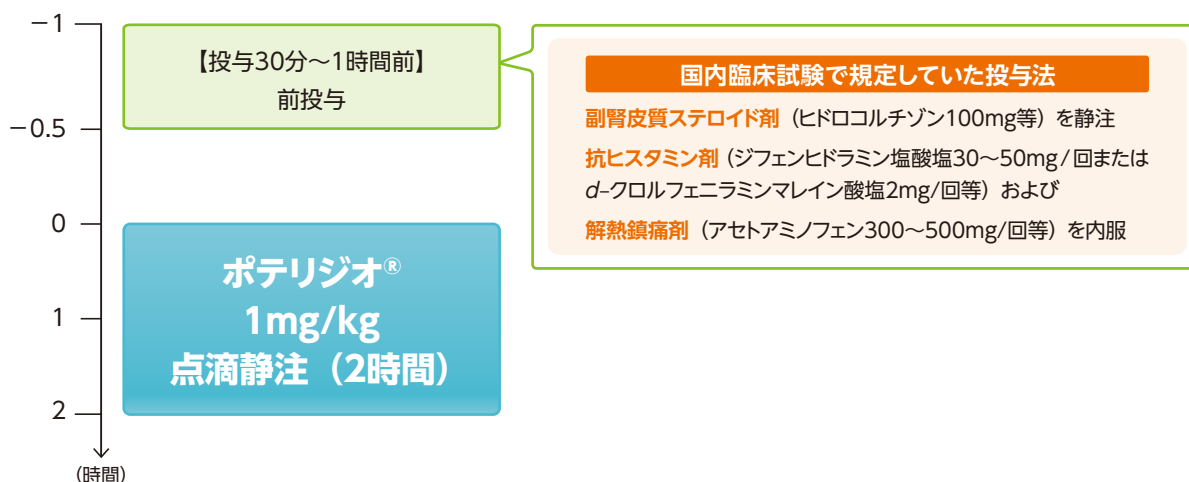
ポテリジオ®



●前投与スケジュール例

本剤によるInfusion reactionは、初回投与時の投与開始後30分～2時間以内に高頻度にあられます。(参考P.17～19[Infusion reaction])

本剤によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に副腎皮質ステロイド剤等を投与する際のスケジュールを示します。



投与中および投与終了後の注意事項

- 副腎皮質ステロイド剤等の前投与を行った患者においても、重度のInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン (血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値および自他覚症状等の観察を十分に行うとともに、投与終了後も患者の状態を十分に観察してください。
- 2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionがあらわれる場合もあるので、本剤の治療期間中は毎回投与時、患者の状態に十分注意してください。
- 本剤の投与終了後、2～3ヵ月経過してから皮膚障害・日和見感染等があらわれることがあるので、投与終了後も継続して患者の状態を十分に観察してください。
- 明らかな病勢の進行が確認された場合は、他の治療法を検討してください。(ATLでは、高カルシウム血症が認められた場合は病勢進行の可能性あります。)

3. 副作用

注意すべき副作用

本剤の投与により発現する可能性のある注意すべき副作用について解説します。本剤による治療を開始する前に必ず熟読いただき、適正使用をお願いいたします。

また、本剤は使用経験が少ないため、本適正使用ガイドに記載されていない副作用についても最新の電子添文を熟読の上、十分に注意してください。

P.17～19

Infusion reaction

- 発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等の症状があらわれることがあります。
- 本剤投与前には副腎皮質ステロイド剤等の前投与を行ってください。
- 前投与を行った患者でも重度のInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン、臨床検査値および自他覚症状等を十分に観察するとともに、投与終了後も患者の状態を十分に観察してください。
- Infusion reactionを認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮し、速やかに症状に応じた適切な処置を行ってください。
- 本剤投与は、重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始してください。

P.20～43

皮膚障害

- 中毒性表皮壊死融解症(TEN)や皮膚粘膜眼症候群(SJS)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害により死亡に至った例が報告されています。
- 重度の皮膚障害が本剤投与中だけでなく、投与終了後数週間以降にも発現することがあり、症状が持続するおそれがあります。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用により、化学療法単独および本剤単独投与と比較して、皮膚障害の発現およびGrade 3以上への悪化が、より高頻度に認められています。
- 本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、皮膚障害があらわれた場合は早期から適切な処置を行ってください。重篤な皮膚障害が発現した場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 本剤投与中だけでなく、投与終了後も継続して患者の全身の皮膚の状態を定期的に観察してください。

P.44～51

免疫障害(感染症、自己免疫性疾患)

- 本剤の治療期間中または治療終了後に感染症があらわれることがあります。
- 国内臨床試験で規定していた感染症に対する予防法を参考に、患者の状態に応じて適切な予防投与を考慮してください。
- 国内臨床試験において、乾癬の悪化、サルコイドーシス、多発性筋炎が認められており、国際共同臨床試験ではリウマチ性多発筋痛、多発性筋炎が認められています。また、本剤投与により制御性T細胞が減少するため、自己免疫性疾患が増悪するおそれがあります。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用により、本剤単独投与と比較して、骨髄抑制の増強に伴い感染症の発現およびGrade 3以上への悪化が、より高頻度に認められています。

P.52～54

B型肝炎ウイルスによる肝炎

- B型肝炎ウイルス (HBV) の増殖により劇症肝炎または肝炎があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前にB型肝炎ウイルス表面蛋白 (HBs) 抗原陰性かつB型肝炎ウイルスコア蛋白 (HBc) 抗体陽性患者において、HBVの増殖により肝炎に至った症例が報告されています。
- 本剤投与前にHBV感染の有無を確認し、ガイドライン等を参考に適切な処置を考慮してください。
- 本剤の治療期間中および治療終了後は、継続して肝機能検査値 (AST/ALT等) や肝炎ウイルスマーカー (HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体等)、HBV-DNA量のモニタリングを行う等、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、直ちに抗ウイルス剤を投与する等、適切な処置を行ってください。

P.55

腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍量の急激な減少に伴う腫瘍崩壊症候群 (Tumor lysis syndrome : TLS) があらわれることがあります。
- 血液中に大量の腫瘍細胞がある等、TLSのリスクが高いと考えられる患者では、適切な予防処置 (高尿酸血症治療剤等の投与や輸液療法) を考慮してください。
- 本剤の治療期間中および治療終了後は、臨床症状および血清電解質濃度のモニタリング、腎機能検査を行う等、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直ちに本剤の投与を中断し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) 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。

P.56～58

血液毒性

- リンパ球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血および発熱性好中球減少症等の血液毒性があらわれることがあります。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用により、本剤単独投与と比較して、骨髄抑制の増強に伴い血液毒性の発現およびGrade 3以上への悪化が、より高頻度に認められています。
- 異常が認められた場合は、本剤の投与延期または中止等の適切な処置を行ってください。

P.59～60

肝機能障害

- ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、高ビリルビン血症および肝機能異常等を伴う肝機能障害が報告されています。
- 本剤の治療期間中は、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は、本剤の投与延期または中止等の適切な処置を行ってください。

3. 副作用

P.61～62

間質性肺疾患

- 肺臓炎および間質性肺炎等の間質性肺疾患があらわれることがあります。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、化学療法単独および本剤単独投与と比較して、間質性肺疾患の発現およびGrade 3以上への悪化が、より高頻度に認められています。
- 本剤の治療期間中は、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施してください。
- 間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ステロイド剤を投与する等の適切な処置を行ってください。

P.63

高血糖

- 高血糖があらわれることがあります。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、化学療法単独および本剤単独投与と比較して、高血糖の発現およびGrade 3以上への悪化が、より高頻度に認められています。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。

Infusion reaction

発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等の症状があらわれることがあります。

●発現状況

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)※		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
注入に伴う反応	24 (88.9)	3 (11.1)	10 (27.0)	0 (0.0)	48 (60.0)	4 (5.0)	13 (44.8)	2 (6.9)

「注入に伴う反応」は有害事象共通用語規準 (CTCAE) の「急性輸注反応/サイトカイン放出症候群」に該当する事象が発現した症例を集計し、GradeはCTCAE v4.0日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 版に準じた。

※国内第Ⅰ相試験と国内第Ⅱ相試験2試験 (いずれも再投与例を含む) の合計

副作用	単剤			
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与 (0761-010試験)			
	全体 (n=184)		日本人 (n=9)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
注入に伴う反応	61 (33.2)	3 (1.6)	3 (33.3)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v20.0 PT、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

●発現時期

Infusion reactionの発現は、本剤初回投与時の投与開始後8時間以内に多くあらわれ、特に投与開始後0.5～2時間以内に集中して認められています。また2回目以降の投与の際にもあらわれることがあります。

国内臨床試験において認められたInfusion reactionについて、発現時期は以下のとおりです。

投与回	投与例数	発現例数	発現時期(時間)別発現例数				
			≦0.5	0.5<≦2	2<≦8	8<≦24	>24
国内第Ⅱ相試験[ATL/単剤投与(0761-002試験)]							
1	27	24	4	14	5	1	0
2	26	3	0	2	1	0	0
6	15	1	0	1	0	0	0
国内第Ⅱ相試験[ATL/併用投与(0761-003試験)]							
1	29	12	1	8	2	1	0
2	29	1	0	1	0	0	0
6	21	1	0	1	0	0	0
7	16	1	0	1	0	0	0
国内第Ⅱ相試験[PTCL・CTCL/単剤投与(0761-004試験)]							
1	37	8	2	3	2	0	1
2	37	1	0	0	1	0	0

※国際共同臨床試験ではInfusion reactionの発現時期 (時間) のデータを収集していないため、国内臨床試験の結果 (再投与例を含まず) を記載しています。

3. 副作用

参考 有害事象に関するGrade評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
注入に伴う反応 Infusion related reaction	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

注: 薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版 より抜粋 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

● 予防法

Infusion reactionを軽減させるために、本剤投与前に次のような前投与を行ってください。(参考P.13「前投与スケジュール例」)

- 本剤投与30分～1時間前に、副腎皮質ステロイド剤(ヒドロコルチゾン100mg等)の静注、抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン塩酸塩30～50mg/回またはd-クロルフェニラミンマレイン酸塩2mg/回等)内服または静注、および解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン300～500mg/回等)の内服を行うこと。

前投与を行った患者においても、重度のInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値および自覚症状等を十分に観察するとともに、投与終了後も患者の状態を十分に観察してください。

2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionがあらわれる場合もあるので、本剤の治療期間中は毎回投与時、患者の状態に十分注意してください。

参考 国内臨床試験で初回投与時に使用された前投与薬剤一覧

薬剤名※	例数(%)
国内第I相試験(0761-0501試験)(n=16)、国内第II相試験[ATL/単剤投与(0761-002試験)](n=27)	
アセトアミノフェン+d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	14 (32.6)
アセトアミノフェン+ジフェンヒドラミン塩酸塩	12 (27.9)
d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	10 (23.3)
ジフェンヒドラミン塩酸塩	6 (14.0)
アセトアミノフェン+ジフェンヒドラミン塩酸塩+ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	1 (2.3)
国内第II相試験[ATL/併用投与(0761-003試験)](n=29)	
ジフェンヒドラミン塩酸塩+アセトアミノフェン+ヒドロコルチゾン	20 (69.0)
d-クロルフェニラミンマレイン酸塩+アセトアミノフェン+ヒドロコルチゾン	8 (27.6)
d-マレイン酸クロルフェニラミン+アセトアミノフェン	1 (3.4)
国内第II相試験[PTCL・CTCL/単剤投与(0761-004試験)](n=37)	
ジフェンヒドラミン塩酸塩+アセトアミノフェン+ヒドロコルチゾン	20 (54.1)
d-クロルフェニラミンマレイン酸塩+アセトアミノフェン+ヒドロコルチゾン	17 (45.9)

※1症例に重複する場合は重複集計

国内第I相試験および国内第II相試験(ATL/単剤投与)では、抗ヒスタミン剤および解熱鎮痛剤の前投与を必須としていました。国内第II相試験(ATL/併用投与)および国内第II相試験(PTCL・CTCL/単剤投与)では、抗ヒスタミン剤および解熱鎮痛剤に加え、副腎皮質ステロイド剤の前投与を必須としました。

国際共同臨床試験では前投与薬の集計を行っていないため、国内臨床試験の結果(再投与例を含まず)を記載しています。

● 対処法

Infusion reactionを認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮し、速やかに症状に応じた適切な処置を行ってください。投与を再開する場合は、症状の軽快または消失後とし、すべての徴候および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。また、投与再開後に、Infusion reactionが再度発現し投与を中止した場合は、本剤を再投与しないでください。

重症度	対処法
重度 (Grade 3以上)	- 直ちに本剤の投与を中断してください。 - 症状に応じて酸素吸入や、昇圧剤、解熱鎮痛剤または副腎皮質ステロイド剤の投与等を行ってください。 - 症状軽快後は、患者の様子を慎重に観察し、本剤の再投与の可否を検討してください。 - 本剤の投与を再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて※、慎重に投与してください。
軽度～中等度 (Grade 1～2)	- 本剤の投与速度を減速※または投与を中断してください。 - 症状に応じて解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤の投与等を行ってください。 - 本剤の投与を再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて※、慎重に投与してください。

※国内臨床試験では、Infusion reactionにより本剤の投与を中断後、症状が完全に消失した後に、規定速度の50%に減速して投与を再開し、その後規定速度に戻して投与を終了した症例があります。

参考 重度のInfusion reactionに対する治療例

● 喘鳴・喉頭浮腫等の呼吸器症状

- 0.1%アドレナリン0.3～0.5mLの筋注およびβ₂刺激剤の吸入(ネブライザー)
- 低酸素の徴候が認められる場合、酸素投与(6～8L/分マスク)を追加
- 改善が認められない場合、上記処置を30分間隔で繰り返す
- 気管支喘息既往例には、ヒドロコルチゾン100～200mgまたはメチルプレドニゾン40mgを6～8時間間隔で点滴静注

● ショック症状・血圧低下等の循環器症状

- 0.1%アドレナリン0.3～0.5mLの筋注
- 最初の5分間は生理食塩液またはリンゲル液10mL/kgを急速輸液
- 改善が認められない場合、0.1%アドレナリン0.3～0.5mLを追加し、輸液を継続
- さらに改善が認められない場合は、アドレナリン持続静注0.1～1μg/kg/分を併用
- いずれも収縮期血圧90mmHg以上を保つようにする

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー(平成20年3月、令和元年9月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf>より抜粋

3. 副作用

皮膚障害

TEN、SJS等の全身症状を伴う重度の皮膚障害により死亡に至った例が報告されています。

重度の皮膚障害が、本剤投与中だけでなく、投与終了後数週間以降にも発現することがあり、症状が持続するおそれがあります。

他の抗悪性腫瘍剤との併用により、化学療法単独および本剤単独投与と比較して、皮膚障害の発現およびGrade 3以上への悪化が、より高頻度に認められています。

なお、皮膚障害と原疾患の皮膚病変との鑑別は困難な場合があります。

● 臨床試験における発現状況

発現例数(発現率%)

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)※1		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
発疹	14 (51.9)	4 (14.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	19 (23.8)	5 (6.3)	6 (20.7)	1 (3.4)
そう痒症	4 (14.8)	1 (3.7)	3 (8.1)	0 (0.0)	9 (11.3)	1 (1.3)	4 (13.8)	0 (0.0)
丘疹性皮膚疹	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.2)	1 (2.7)	6 (7.5)	1 (1.3)	12 (41.4)	6 (20.7)
紅斑性皮膚疹	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.2)	1 (2.7)	6 (7.5)	1 (1.3)	7 (24.1)	2 (6.9)
多汗症	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮膚疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (3.4)	0 (0.0)
中毒性皮膚疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (3.4)	1 (3.4)
貨幣状湿疹	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬※2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性紅斑	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮膚疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (79.3)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
全身紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (3.4)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
水疱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL-CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80) ※1		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
紅色汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
苔癬化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
毛孔性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
剥脱性発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)

副作用名はMedDRA/J v15.1 PT、GradeはCTCAE v4.0 日本語訳 JCOG版に準じた。

※1：国内第Ⅰ相試験と国内第Ⅱ相試験2試験(いずれも再投与例を含む)の合計

※2：既疾患の悪化(P.45と重複掲載)

発現例数(発現率%)

副作用	単剤			
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与(0761-010試験)			
	全体(n=184)		日本人(n=9)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
薬疹	42 (22.8)	8 (4.3)	3 (33.3)	1 (11.1)
脱毛症	8 (4.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
多汗症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚局面	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多毛症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性魚鱗癬	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間擦疹	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚灼熱感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尋常性白斑	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹※	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v20.0 PT、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

※P.46と重複掲載

3. 副作用

●市販後における発現状況

国内において、2012年5月29日の販売開始以降2012年9月28日までの間に、本剤投与後に中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群 : SJS)等の重度の皮膚障害が9例10件集積され、死亡に至った症例も報告されました。そのため、2012年12月に電子添文の使用上の注意を改訂し、「警告」及び「重大な副作用」の項に中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重度の皮膚障害に関する注意事項を追記しました。

市販後の再発・難治性ATL特定使用成績調査(調査期間：2012年5月29日～2018年3月31日)にて、安全性解析対象症例(573例)のうち186例240件(32.5%)の皮膚障害が報告され、このうち、TENによる死亡例を含む重篤な皮膚障害は59例70件(10.3%)でした。

主な重篤な皮膚障害の発現状況、皮膚障害の重篤な副作用発現までの日数および治療内容は以下のとおりです。

<主な重篤な皮膚障害>

副作用名	発現例数(発現率%)	副作用名	発現例数(発現率%)
発疹	26例(4.5%)	多形紅斑	2例(0.3%)
紅斑	12例(2.1%)	丘疹	2例(0.3%)
薬疹	4例(0.7%)	そう痒症	2例(0.3%)
スティーブンス・ジョンソン症候群	4例(0.7%)	紅斑性皮疹	2例(0.3%)
中毒性表皮壊死融解症	4例(0.7%)	丘疹性皮疹	2例(0.3%)

副作用名は、MedDRA/J v21.1 PTに準じた。

<皮膚障害の重篤な副作用発現までの日数、投与回数、回復または軽快までの日数>

	安全性解析 対象症例数	対象 例数	対象 件数	平均値± 標準偏差	中央値 (最小値～最大値)
発現までの日数(日)	573	59	70	50.2±38.5	39.0(1～181)
発現までの本剤投与回数(回)	573	59	70	5.1±2.3	5.0(1～11)
発現から回復または軽快までの日数(日)	573	46	52	144.9±309.1	66.0(4～1555)

<皮膚障害の重篤な副作用に対して使用された処置薬>

薬剤名		例数(%)
処置薬使用例数		46
経口	プレドニゾロン	35(76.1)
	オロパタジン塩酸塩	9(19.6)
	フェキソフェナジン塩酸塩	7(15.2)
	d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	4(8.7)
注射	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(注)	8(17.4)
	プレドニゾロン系製剤	4(8.7)
その他	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル(外)	8(17.4)
	クロベタゾールプロピオン酸エステル(外)	6(13.0)
	ヒドロコルチゾン酪酸エステル(外)	4(8.7)
	ヘパリン類似物質(外)	4(8.7)

●皮膚障害(有害事象)の初回発現時投与回数、初回発現までの期間、最大持続期間

国内臨床試験および国際共同臨床試験において認められた皮膚障害について、初回発現時投与回数、初回発現までの期間および最大持続期間は以下のとおりです。

中央値(最小値～最大値)

有害事象	発現例数	初回発現時投与回数(回) ^{※1}	初回発現までの期間(日)	最大持続期間(日)
国内第Ⅱ相試験[ATL/単剤投与(0761-002試験)](n=27)				
発疹	14	6.0 (1～8)	38.0 (8～68)	118.5 (10～288)
そう痒症	4	4.5 (1～8)	26.0 (8～142)	186.5 (167～379)
多汗症	2	1.0 (1～1)	1.0 (1～1)	0.0 (0～0)
皮膚炎	1	8.0 (8～8)	78.0 (78～78)	2.0 (2～2)
湿疹	1	8.0 (8～8)	61.0 (61～61)	244.0 (244～244)
貨幣状湿疹	1	5.0 (5～5)	30.0 (30～30)	41.0 (41～41)
紅斑	1	1.0 (1～1)	1.0 (1～1)	0.0 (0～0)
結節性紅斑	1	8.0 (8～8)	71.0 (71～71)	35.0 (35～35)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	8.0 (8～8)	75.0 (75～75)	326.0 (326～326)
国内第Ⅱ相試験[ATL/併用投与(0761-003試験)](n=53)				
脱毛症	併用群 ^{※2}	23	1.0 (1～1)	15.0 (8～25)
	mLSG15群	18	1.0 (1～2)	16.5 (5～45)
丘疹性皮疹	併用群	12	1.0 (1～4)	30.5 (9～182)
	mLSG15群	0	—	—
紅斑性皮疹	併用群	8	1.0 (1～4)	31.0 (24～115)
	mLSG15群	0	—	—
皮膚乾燥	併用群	6	2.0 (1～4)	73.0 (9～142)
	mLSG15群	5	1.0 (1～3)	30.0 (24～89)
発疹	併用群	6	2.5 (1～3)	73.0 (6～96)
	mLSG15群	2	1.5 (1～2)	34.5 (24～45)
そう痒症	併用群	6	1.5 (1～4)	31.0 (3～117)
	mLSG15群	1	1.0 (1～1)	2.0 (2～2)
紅斑	併用群	4	2.5 (1～4)	61.0 (2～93)
	mLSG15群	1	1.0 (1～1)	16.0 (16～16)
紫斑	併用群	3	2.0 (2～2)	75.0 (50～82)
	mLSG15群	0	—	—
皮膚剥脱	併用群	1	3.0 (3～3)	169.0 (169～169)
	mLSG15群	2	3.0 (3～3)	96.5 (82～111)
色素沈着障害	併用群	1	4.0 (4～4)	119.0 (119～119)
	mLSG15群	2	2.5 (2～3)	60.5 (35～86)
全身紅斑	併用群	2	2.0 (1～3)	62.0 (32～92)
	mLSG15群	0	—	—
蕁麻疹	併用群	2	1.5 (1～2)	30.0 (19～41)
	mLSG15群	0	—	—

3. 副作用

有害事象	発現例数		初回発現時 投与回数(回)※1	初回発現までの 期間(日)	最大持続期間(日)
国内第Ⅱ相試験[PTCL・CTCL/単剤投与(0761-004試験)](n=37)					
丘疹性皮膚疹	6		5.0 (2～6)	39.0 (8～44)	68.0 (14～475)
紅斑性皮膚疹	5		2.0 (1～3)	9.0 (7～15)	17.0 (7～97)
そう痒症	4		3.5 (2～5)	22.5 (9～29)	31.0 (6～69)
乾癬	2		6.5 (5～8)	98.0 (30～166)	133.0 (60～206)
斑状丘疹状皮膚疹	2		2.0 (1～3)	9.5 (4～15)	80.5 (56～105)
蕁麻疹	2		7.5 (7～8)	52.0 (43～61)	54.0 (35～73)
中毒性皮膚疹	2		3.0 (1～5)	17.5 (2～33)	180.5 (22～339)
国際共同第Ⅲ相試験[CTCL/単剤投与(0761-010試験)](n=370)					
薬疹	ポテリジオ®群	44	9.0 (1～54)	106.0 (1～750)	31.0 (2～313)
	ボリノスタット群	1	—	29.0 (29～29)	28.0 (28～28)
発疹	ポテリジオ®群	6	22.0 (9～72)	327.0 (86～988)	68.0 (10～84)
	ボリノスタット群	9	—	16.0 (2～294)	15.0 (2～77)
膿疱性皮膚疹※3	ポテリジオ®群	4	9.5 (2～27)	107.0 (8～337)	15.0 (1～19)
	ボリノスタット群	0	—	—	—
全身性皮膚疹	ポテリジオ®群	2	16.5 (11～22)	216.5 (166～267)	8.0 (8～8)
	ボリノスタット群	1	—	7.0 (7～7)	20.0 (20～20)
斑状皮膚疹	ポテリジオ®群	2	23.5 (13～34)	336.5 (153～520)	14.5 (14～15)
	ボリノスタット群	1	—	10.0 (10～10)	—※4
斑状丘疹状皮膚疹	ポテリジオ®群	2	7.0 (6～8)	85.0 (78～92)	25.0 (21～29)
	ボリノスタット群	1	—	254.0 (254～254)	13.0 (13～13)

有害事象名は、国内第Ⅱ相試験(ATL/単剤投与)はMedDRA/J v13.1、国内第Ⅱ相試験(ATL/併用投与)および国内第Ⅱ相試験(PTCL・CTCL/単剤投与)はMedDRA/J v15.1、国際共同第Ⅲ相試験(CTCL/単剤投与)はMedDRA/J v20.0に準じた。

※1：国内第Ⅱ相試験[ATL/併用投与(0761-003試験)]は初回発現時コース数、国内第Ⅱ相試験[ATL/単剤投与(0761-002試験)](再投与例を含まない)、国内第Ⅱ相試験[PTCL・CTCL/単剤投与(0761-004試験)](再投与例を含まない)および国際共同第Ⅲ相試験[CTCL/単剤投与(0761-010試験)]はポテリジオ[®]の投与回数

※2：ポテリジオ[®]+mLSG15群

※3：P.48と重複掲載

※4：不明

参考 有害事象に関するGrade評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮疹/落屑 Rash/ desquamation	自覚症状を伴わない、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑	そう痒や随伴症状を伴う、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑； 体表面積 (BSA) の<50%を占める限局性の落屑その他の病変	高度または全身性の紅皮症や斑状/丘疹状/小水疱状の皮疹； BSAの≥50%を占める落屑	全身性の剥脱性/潰瘍性/水疱性皮膚炎	死亡
注：皮疹/落屑は移植片対宿主病 (GVHD) に適用してもよい					

有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版 より抜粋 日本癌治療学会誌 (International Journal of Clinical Oncology Vol.9 Suppl: 1-82, 2004)、JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

参考 有害事象に関するGrade評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
紅皮症 Erythroderma	—	症状を伴わない体表面積の>90%を占める紅斑； 身の回り以外の日常生活動作の制限	症状(例：そう痒、圧痛)を伴う体表面積の>90%を占める紅斑； 身の回りの日常生活動作の制限	水分バランスの異常または電解質異常を伴う体表面積の>90%を占める紅斑； ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡
注：全身的な炎症性の紅斑および落屑。炎症は体表面積の>90%を占める					
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	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	—	—
注：斑状疹(平坦な)および丘疹(隆起した)がある。麻疹状の発疹としても知られている、最もよくみられる皮膚の有害事象で、体幹上部に求心的に広がり、そう痒を伴う					
そう痒症 Pruritus	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	—	—
注：強いそう痒感					
多汗症 Hyperhidrosis	1か所に限局(手掌、足底、腋窩)、セルフケア処置	>1か所； 患者が内科的治療を希望する； 社会心理学的な影響を伴う	手掌、足底、腋窩以外の部位も含む； 電解質や血行動態の不均衡を伴う	—	—
注：過剰な発汗					
スティーヴンス・ジョンソン症候群 Stevens-Johnson syndrome	—	—	体表面積の<10%を占める表皮壊死による症状(例：紅斑、紫斑、粘膜剥離)	体表面積の10～30%を占める表皮壊死による症状(例：紅斑、紫斑、粘膜剥離)	死亡
注：通常は体表面積の10%未満の体皮の真皮からの剥離。この症候群は皮膚と粘膜における複合的な過敏症と考えられている					

3. 副作用

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
脱毛症 Alopecia	遠くからではわからないが近くで見ると正常よりも明らかな50%未満の脱毛； 脱毛を隠すために、かつらやヘアピースは必要ないが、通常と異なる髪形が必要となる	他人にも容易に明らか50%以上の脱毛； 患者が脱毛を完全に隠したいと望めば、かつらやヘアピースが必要； 社会心理学的な影響を伴う	—	—	—
注：年齢、部位に相応の量よりも毛髪が減少					
皮膚乾燥 Dry skin	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10～30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う； 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う； 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
注：鱗屑を伴った汚い皮膚；毛孔は正常だが、紙のように薄い質感の皮膚					
紫斑 Purpura	病変部の合計が体表面積の<10%を占める	病変部の合計が体表面積の10～30%を占める； 外傷による出血	病変部の合計が体表面積の>30%を占める； 自然出血	—	—
注：皮膚や粘膜領域の出血。新しい病変は赤色で、古くなると、通常、暗紫色を呈し、最終的に茶褐色に変化する					
水疱性皮膚炎 Bullous dermatitis	症状がない； 体表面積の<10%を占める水疱	体表面積の10～30%を占める水疱； 痛みを伴う水疱； 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱； 身の回りの日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱； 水分バランス異常または電解質異常を伴う； ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡
注：水疱、びらんを伴う皮膚の炎症					
多形紅斑 Erythema multiforme	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の10～30%を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う； ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡
注：中心部は暗赤色で同心円状に辺縁は鮮紅色を呈する矢の的のような斑状病変					
膿疱性皮疹 Rash pustular	—	限局性； 局所的処置を要する (例：外用の抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する； IVRによる処置または外科的処置を要する	—	—
注：限局性で盛り上がった、膿で充たされた皮膚病変					

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版 より抜粋 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

治療スケジュール

投与にあたって

副作用

安全性

臨床成績

Q & A

付録

参考文献

問合せ先

3. 副作用

● ケースレポート【市販後症例】

症例A

副作用名：中毒性表皮壊死融解症
原疾患：成人T細胞白血病リンパ腫

年齢/性別：70歳代/女性
合併症：高血圧症、高脂血症

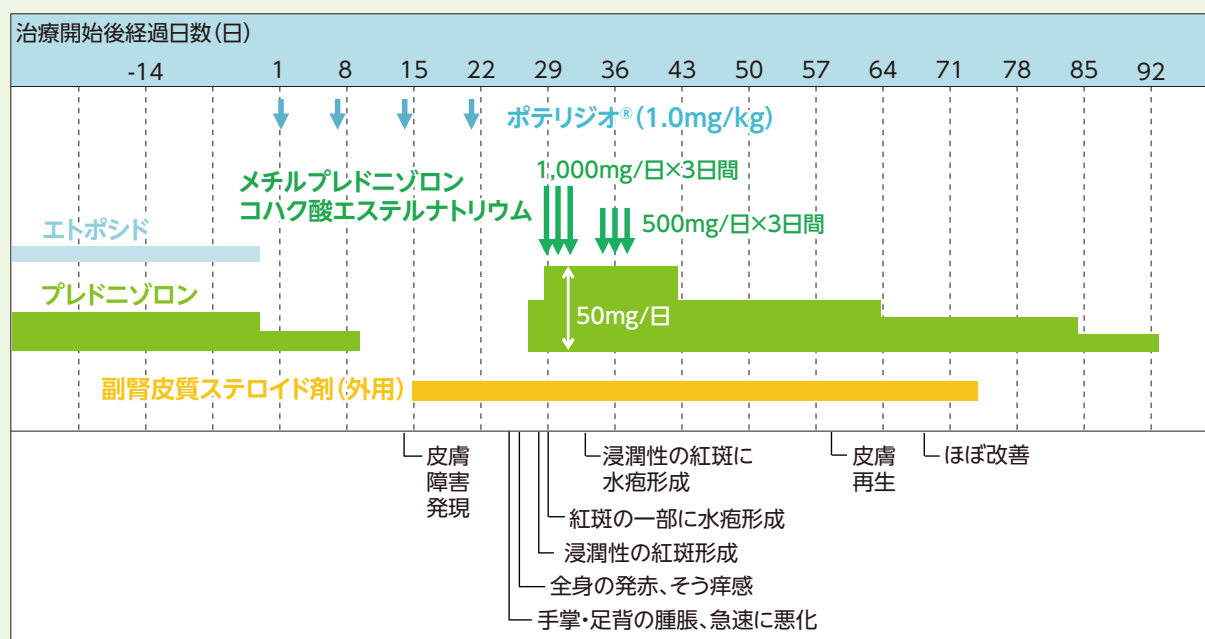
<症状経過>

異型細胞を伴う白血球増加の精査のため入院。身体所見に特記すべき所見なし。THP-COP療法を実施するも効果が得られなかったため、エトポシド+プレドニゾロンで病勢をコントロールし、本剤投与2日前にエトポシド投与を終了、プレドニゾロンも漸減。

本剤1回目投与後、Infusion reactionと考えられる悪寒・戦慄・発熱(39℃)あり。2回目投与時(Day 7)は発熱などなく、異常リンパ球数%と著明な効果を認めた。3回目投与時(Day 14)に、前腕に皮膚の乾燥感と小さな丘疹を数個認めた。著明な治療効果を認めたので、副腎皮質ステロイド剤(外用)を塗布しながら投与を継続した。

本剤4回目投与終了4日後(Day 25)に手掌・足背の腫脹を認めた。Day 26には全身の発赤とそう痒感を認めたため、副腎皮質ステロイド剤(外用)に加えて、プレドニゾロン30mg投与開始。Day 28には背部、四肢、前胸部、下肢、手掌、手背に浸潤性の紅斑を認めた(顔面にはほとんど認めず)。Day 29には紅斑の一部に水疱が形成され、眼瞼周囲にかゆみを伴い、口腔粘膜に発赤を認めたため、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mg×3日間を実施。Day 33には浸潤性の紅斑に水疱が形成され、左頸部や足背に緊満した水疱を認めた(背部、胸側部の水疱は摩擦により破れている)ため、メロリンガーゼにより皮膚の保護を実施した。その後、2回目のメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg×3日間を実施した。

Day 59には手掌・足底、前胸部、腹部、背部の水疱を形成していた皮膚がほとんどはがれ、新しい皮膚の再生を認め、下腿・足背の一部に痂皮化した部分が残存するが、かなり改善した。Day 69には皮膚はほとんど改善したことから、その後リハビリ開始。歩行可能となる。



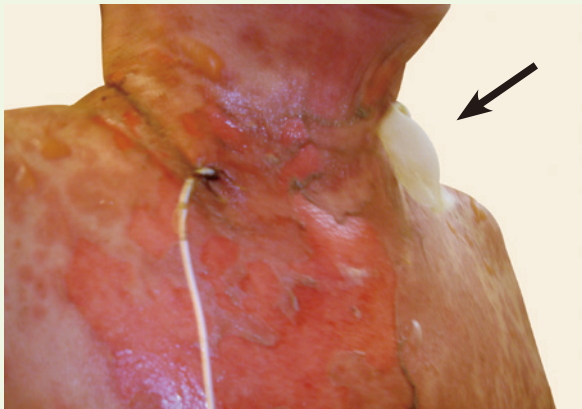
<画像および医師によるコメント>

治療開始28日目(4回目投与終了後7日目)



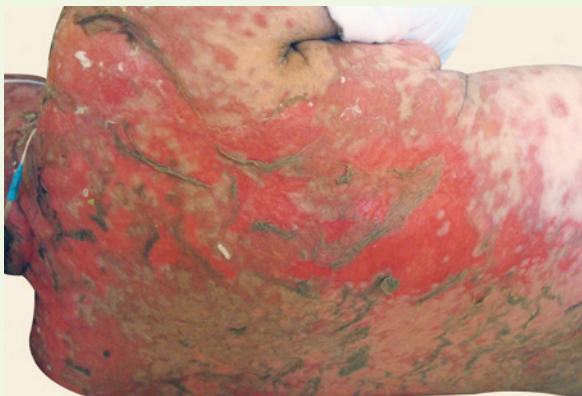
背部、四肢、前胸部、下肢、
手掌、手背に浸潤性の紅斑あり。
顔面にはほとんど認めず。

治療開始33日目(4回目投与終了後12日目)



浸潤性の紅斑部に水疱形成。左頸部(矢印)や足背に緊満した水疱を認める。背部、胸側部の水疱は摩擦により破れている。

治療開始41日目(4回目投与終了後20日目)



先にできていた大きな水疱はほとんど破れている。

治療開始59日目(4回目投与終了後38日目)



水疱を形成していた皮膚がほとんどはがれ、新しい皮膚の再生を認めた。

3. 副作用

● ケースレポート【市販後症例】

症例B

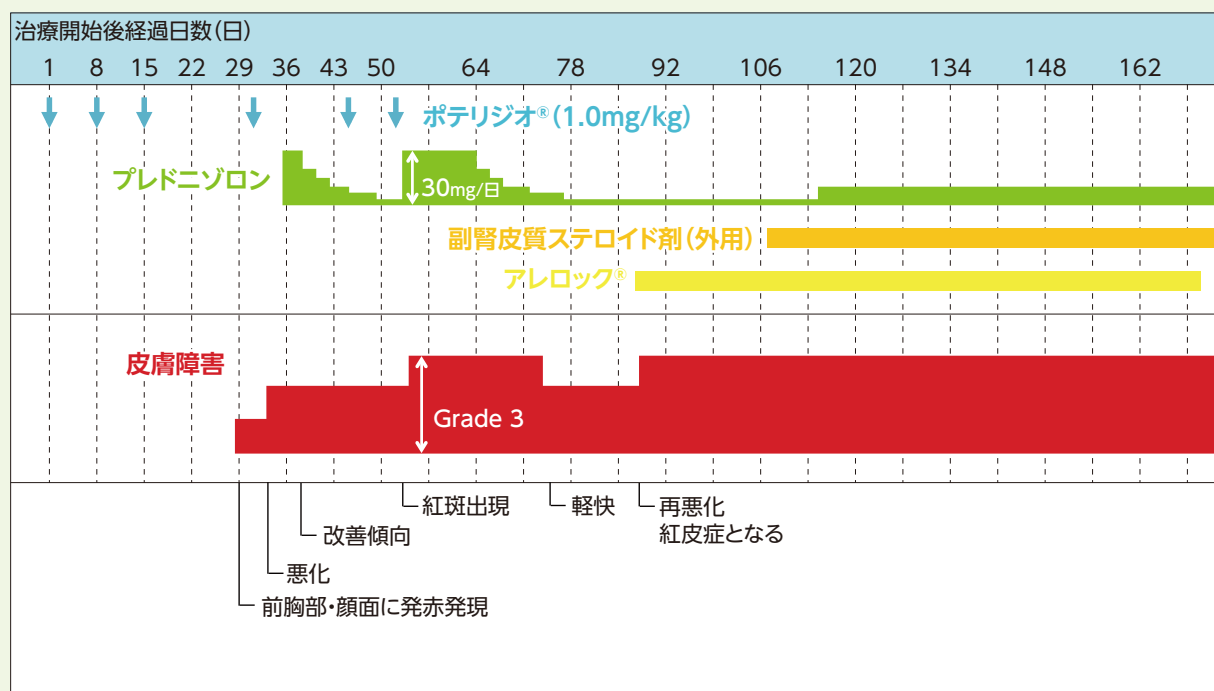
副作用名：剥脱性皮膚炎
合併症：なし

年齢/性別：70歳代/女性

原疾患：成人T細胞白血病リンパ腫

<症状経過>

本剤投与3回目まで順調な経過であったが、Day 18にサイトメガロウイルス抗原 (CMV-C7) が陽性 (7/50,000)、ガンシクロビル投与を開始し、本剤4回目の投与を延期。Day 25に発熱あり (38.1℃)、Day 29には前胸部・顔面に発赤を認めたため、併用薬をすべて中止。本剤投与4回目後のDay 34に皮疹が悪化 (Grade 2) したことから、Day 36よりプレドニゾロンを30mg/日から開始し、漸減していった。その後、皮疹は徐々に改善傾向にあったが、Day 54に全身に紅斑を認めた (Grade 3) ため、同日よりプレドニゾロンの投与量を30mg/日に増量し、再び漸減していった。Day 75には軽快したもの、Day 88から再び悪化し、全身の皮膚が赤くなり両下肢に浮腫が出現。Day 100以降も全身の皮疹の改善は認められず、Day 116よりプレドニゾロンを10mg/日に再び増量し、投与継続中 (Day 178)。



GradeはCTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/日本癌治療学会 (JSCO) 版に準じた。

<画像および医師によるコメント>

治療開始57日目(6回目投与終了後4日目)

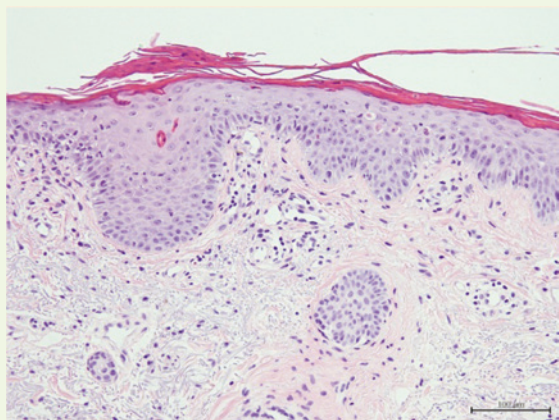


全身に著明な紅斑を認めた。

治療開始88日目(6回目投与終了後35日目)



紅皮症となる。



治療開始94日目(6回目投与終了41日後)の病理画像(前腕)。

真皮の浅層の血管周囲に小型でくびれたりするリンパ球浸潤を認め、表皮向性に移行して表皮内には単一細胞壊死をみる。CD3陽性、CD4陰性、CD5陽性、CD8陽性、CD20陰性、TIA陽性、Perforin陽性(:Partical)、CCR4陰性であり、本剤による皮膚障害と診断。(HE染色、×20)

臨床像は治療開始88日目と変化なし。

3. 副作用

● ケースレポート【市販後症例】³⁾

症例C

副作用名：紅斑性皮疹
合併症：金属中毒

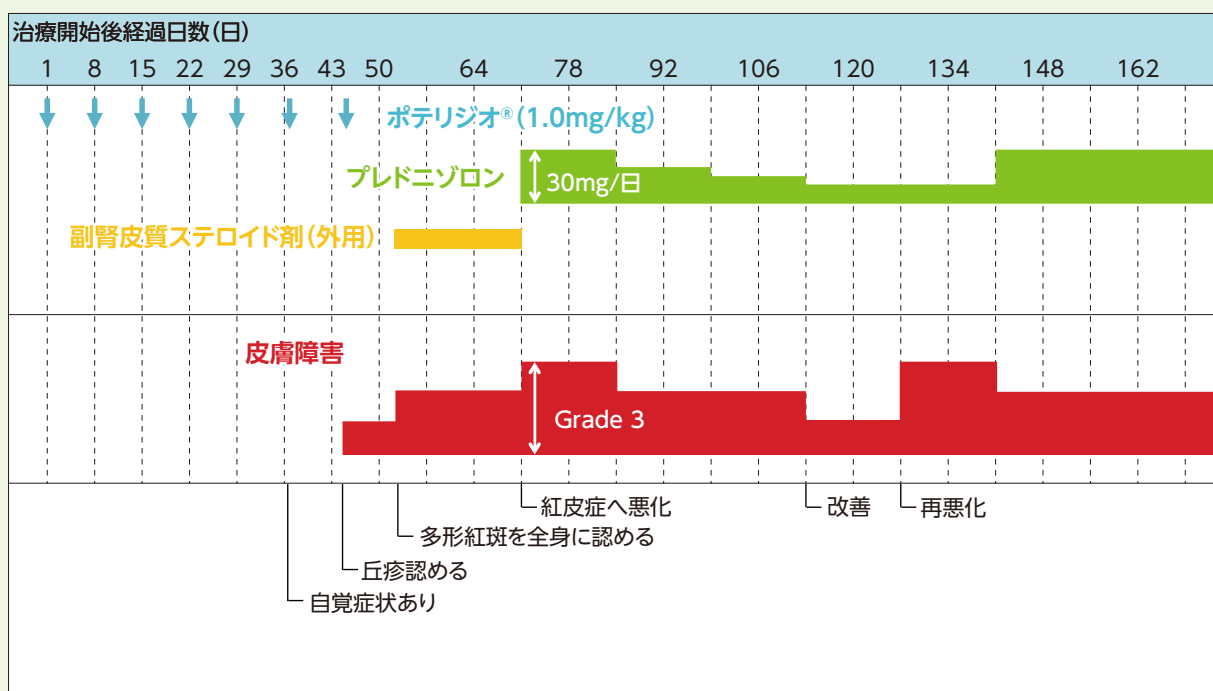
年齢/性別：50歳代/男性

原疾患：成人T細胞白血病リンパ腫

<症状経過>

前治療として、VCAP/AMP/VECP、CDE-11、mEPOCH等を実施。直近の前治療で末梢血病変は消失したが、皮膚病変とわずかにリンパ節病変が残存し、寛解に至らなかった。

本剤投与6回目 (Day 37) に皮疹の自覚症状あるものの、主治医に申告せず。Day 44には上腕に小さな丘疹を認め、Day 52には多形紅斑が全身に発現したため、副腎皮質ステロイド剤 (外用) の使用を開始したが、その後も悪化し、Day 71には紅皮症へと悪化 (Grade 3、粘膜疹なし)。同日からプレドニゾン30mg/日でステロイド内服療法開始。その後、徐々に改善し、Day 113には赤みは残存するものの、Grade 1まで改善したが、Day 127より再悪化傾向。プレドニゾンを30mg/日に増量したところ改善が認められたが、依然症状は継続のまま。現在30mg/日投与継続中 (Day 169)。



GradelはCTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版に準じた。

<画像および医師によるコメント>

治療開始29日目(5回目投与当日)



ATL皮膚病変はみられるが、皮膚障害を疑う所見なし。

治療開始52日目(7回目投与後8日目)



ATL皮膚病変は縮小している。

全身にびまん性に小丘疹および融合した紅斑を認め、多形紅斑と診断。(黒い○印は皮膚生検部)

治療開始71日目(7回目投与後27日目)



紅斑はさらに広がり、下半身は紅皮症状態に悪化。

治療開始127日目(7回目投与後83日目)



全身の紅皮症状態。四肢は特に浮腫紅潮が著明。

3. 副作用

● ケースレポート【臨床試験症例】⁴⁾

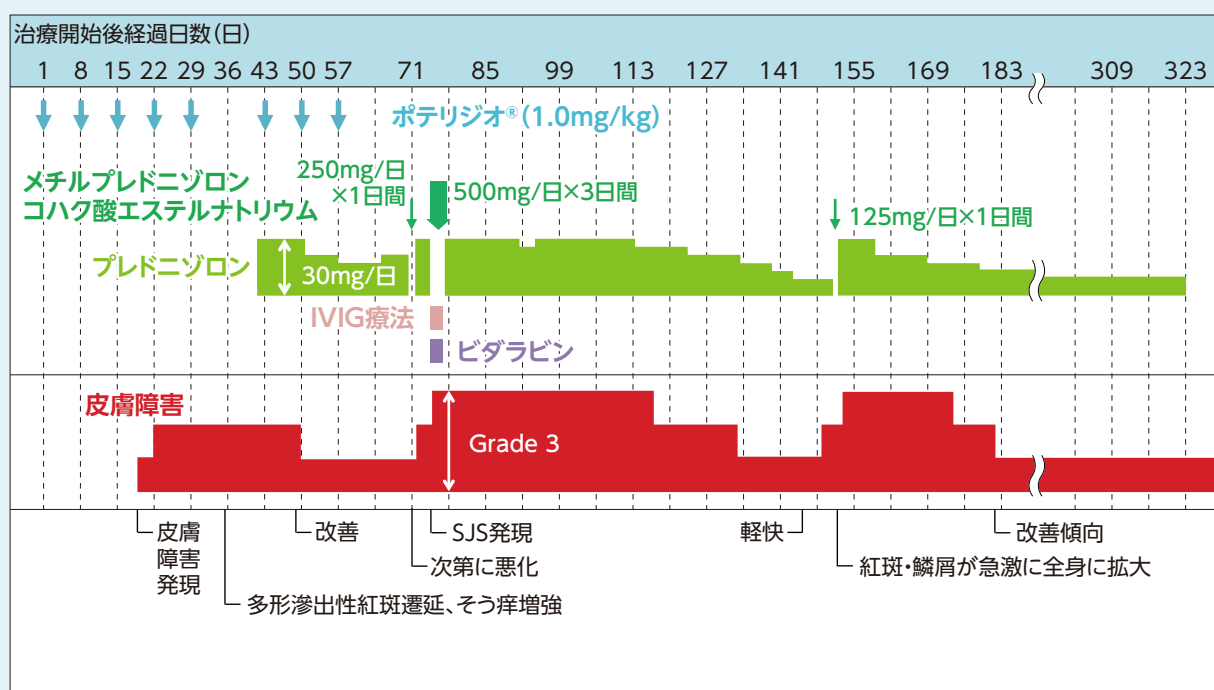
症例D

副作用名：スティーブンス・ジョンソン症候群 年齢/性別：70歳代/女性
 原疾患：成人T細胞白血病リンパ腫
 合併症：不眠症、便秘症、良性胃ポリープ、難聴(右耳)、急性肺炎、高血圧症、
 口腔内真菌感染症

<症状経過>

本剤3回目投与後、Day 19に頸部を中心に発赤(皮疹Grade 1)発現。本剤4回目投与前に併用薬の一部を中止したが、Day 22にGrade 2。その後すべての内服薬を中止。本剤投与5回目後に多形滲出性紅斑が遷延し、そう痒増強。6回目投与延期。Day 42より治療薬プレドニゾロン30mg/日投与開始。末梢血の異常リンパ球に対する効果が認められていたことから、本剤投与再開。8回目投与終了(Day 57)。

本剤8回目投与終了後、次第に皮疹悪化。Day 75には口唇腫脹、口腔内びらん、上肢の浸潤を伴う紅斑・水疱形成、上背部の一部びらん、眼周囲の鱗屑を伴う紅色局面等の症状がみられ、SJS (Grade 3)にて緊急入院。同日メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg/日による治療を開始(3日間継続)、ビダラビンおよびヒト免疫グロブリン製剤の投与(皮膚生検結果：真皮上部の慢性炎症、悪性なし)。プレドニゾロン30mg/日として、ステロイド内服漸減療法が再開され、Day 133に皮膚症状はGrade 1に改善。その後退院(プレドニゾロン7.5mg/日)。退院後、間もなく皮疹が悪化し、Day 151に紅斑と鱗屑が急激に全身に拡大したため再入院。同日、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム125mg静注。翌日、プレドニゾロン30mg/日からステロイド内服漸減療法を再開。その後、Day 182に皮膚症状はGrade 1にまで改善。Day 186に退院(プレドニゾロン10mg/日)。退院後、そう痒や皮疹が増強した時期もあったが、引き続き外来通院にてステロイド内服漸減療法を継続し、徐々に改善。Day 323にプレドニゾロン服用中止。Day 527、一部に色素沈着や鱗屑(足底のみ)を認めたものの、アクティブな皮疹は消失。



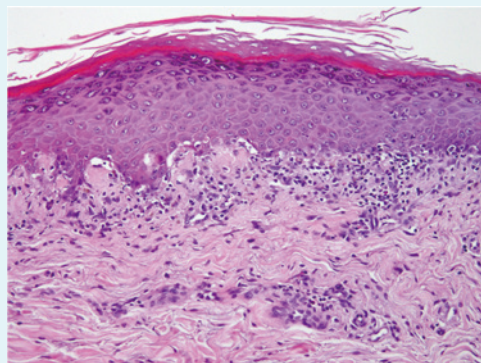
GradeはCTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版に準じた。

<画像および医師によるコメント>

治療開始75日目(8回目投与終了後18日目)



粘膜疹(びらん)を伴い、浸潤の強い紅斑、一部に水疱、びらんが全身に認められる。疼痛を伴う。境界明瞭な浸潤性紅斑で、中央部に虹彩様病変がみられる(左図)。サイトメガロウイルスの再活性化も認められた(5.8×10^3 コピー/WBC 1×10^6)。



8回目投与終了19日後の病理画像(胸部)。表皮は真皮との境界部に裂隙形成を示すが、角層や顆粒層は保たれている。真皮上層の細胞浸潤を認める。(HE染色、×20)

治療開始212日目(8回目投与終了後155日目)



紅斑は消退。皮膚が菲薄化し、毛細血管拡張がみられるが、ほぼ色素沈着している。

3. 副作用

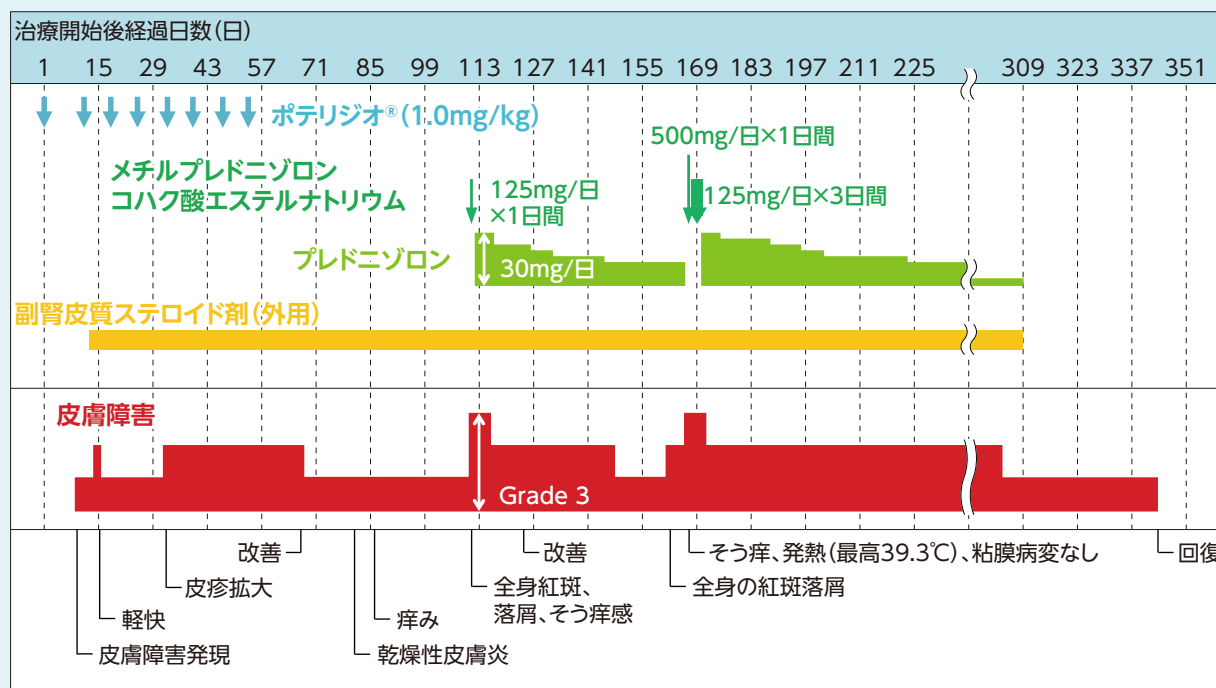
● ケースレポート【臨床試験症例】⁴⁾

症例E

副作用名：発疹 年齢/性別：50歳代/男性 原疾患：成人T細胞白血病リンパ腫
合併症：高脂血症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、
肺動脈弁閉鎖不全症、萎縮性胃炎、爪白癬症

<症状経過>

本剤2回目投与後、Day 13に皮疹 (Grade 2) 発現。併用薬の一部を中止し、副腎皮質ステロイド剤 (外用)、抗アレルギー剤による治療開始。Day 15にGrade1に軽快。Day 32に皮疹拡大 (Grade 2) のため、5回目の投与を延期し、すべての内服薬を中止。8回目投与終了後のDay 67にGrade 1に改善。
Day 81に乾燥性皮膚炎がみられたため、保湿剤の使用開始。Day 86頃から痒み出現、Day 111には、全身紅斑、落屑、そう痒感強く、皮疹悪化 (Grade 3) にて緊急入院。同日、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム125mg静注を実施するとともにプレドニゾン30mg/日として、ステロイド内服漸減療法を開始、Day 148に皮膚症状はGrade 1に改善。その後退院 (プレドニゾン20mg/日)。退院後、間もなく皮疹が悪化し、Day 162には全身の紅斑落屑が多くDay 167に再入院。発熱あり (最高39.3℃)、粘膜病変なし。同日、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム500mg/日を投与し、翌日よりメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム125mg/日による治療を開始 (3日間継続)、翌日、プレドニゾン30mg/日からステロイド内服漸減療法を再開。Day 203に体幹、上肢に鱗屑少々、下肢紅斑が残存するが退院 (プレドニゾン12.5mg/日)。Day 281に皮膚症状はGrade 1にまで改善、Day 309にプレドニゾン内服中止。Day 343に回復。



GradeはCTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版に準じた。

<画像および医師によるコメント>

治療開始32日目(4回目投与終了後7日目)

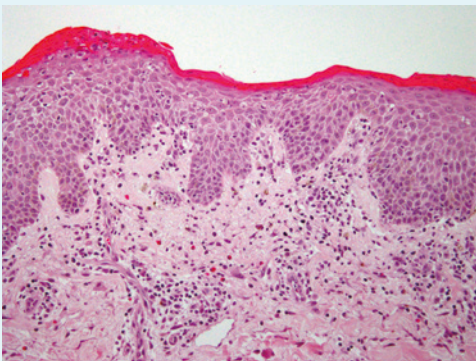


膿疱・紅色丘疹が、体幹から強くあらわれ四肢・全身へ広がる。

治療開始112日目(8回目投与終了後56日目)



粘膜病変を伴わない紅皮症となる。



表皮は錯角化および海綿状態を示す。表皮内、真皮上層、血管周囲に細胞浸潤が認められる。
(HE染色、×20)

3. 副作用

● ケースレポート【臨床試験症例】⁴⁾

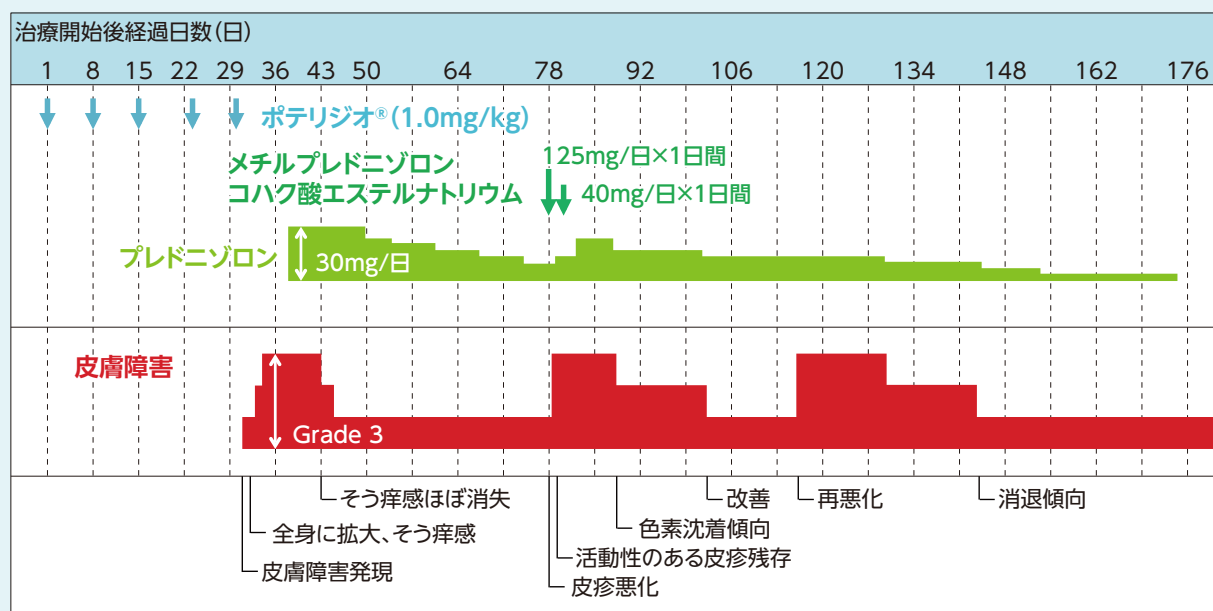
症例F

副作用名：発疹 年齢/性別：60歳代/女性 原疾患：成人T細胞白血病リンパ腫
合併症：高血圧症、便秘、末梢神経障害、メニエール病、甲状腺濾胞性腫瘍(良性)、
萎縮性胃炎、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症

<症状経過>

本剤5回目投与後、頸部に発赤疹出現。その後、皮疹は全身に拡大し、Day 33に全身性の皮疹 (Grade 3)、軽度落屑を伴う浸潤のある紅斑、一部鱗屑付着、背部では紅斑癒合あり。副腎皮質ステロイド剤 (外用) とアレロック®の使用開始。Day 36には、皮疹は改善傾向にあるが依然全身性 (Grade 3) のため、予定していた本剤6回目投与を延期。併用薬を中止し、ヒドロキシジン塩酸塩の投与開始。Day 38からは、ステロイド内服漸減療法を開始 (プレドニゾン30mg/日)。その後、皮疹はゆっくりと改善傾向にあったが、本剤投与再開による皮疹悪化を考慮し、6回目以降の本剤の投与を中止。

Day 78に皮疹が悪化、全身に紅斑出現 (Grade 3) したため、同日、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム125mg静注を実施。翌日からプレドニゾン15mg/日に増量するも、活動性のある皮疹が残存したため、Day 81にメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム40mg静注を実施、翌日からプレドニゾン20mg/日に増量。その後、皮疹は色素沈着傾向にあり、Day 102には皮膚症状はGrade 1に改善したが、Day 116に再悪化 (Grade 3)。プレドニゾン10mg/日を維持し治療を継続したところ、皮膚症状は徐々に改善し、Day 144には消退傾向。Day 314に軽快。



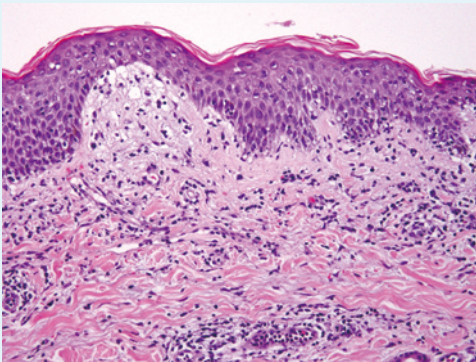
GradeはCTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版に準じた。

＜画像および医師によるコメント＞

治療開始33日目（5回目投与終了後3日目）



丘疹が融合し生じた1～1.5cmの紅色局面が体幹の広範囲にみられる。四肢にも認められる。



表皮は海綿状態および液状変性を示し、真皮乳頭部の浮腫を伴う。細胞浸潤は表皮および真皮に認められる。
(HE染色、×20)

3. 副作用

● 対処法

本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、皮膚障害発現早期から、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行ってください。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

- 皮膚障害が発現した場合には、皮膚科に相談の上で早期段階より適切な診断・処置を行ってください。また、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、皮膚科に相談の上で適切な処置を行ってください。
- 重度の皮膚障害が本剤投与中だけでなく**投与終了後数週間以降もあらわれることが報告されているため**、投与終了後も継続して患者の全身の皮膚の状態を定期的に観察してください。
- 本剤の治療を再開する場合は症状回復後とし、慎重に投与してください。

<参考情報>

1. 国内臨床試験(ATL/単剤投与)での投与例

薬効分類		重症度		
		軽度 (Grade 1)	中等度 (Grade 2)	重度 (Grade 3以上)
副腎皮質 ステロイド剤 (外用)	very strong (かなり強力)	体幹四肢 0.05%ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、 0.1%モメタゾンフランカルボン酸エステル等 1日2回塗布		
	strong (強力)	顔面 0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル、 0.025%ベクロメタゾンプロピオン酸エステル等 1日2回塗布		
副腎皮質 ステロイド剤 (内服)		発現時の投与例なし (漸減中に投与されていた 症例あり)	プレドニゾロン 0～30mg/日 (0～0.5mg/kg)	プレドニゾロン 30～60mg/日 (0.5～1.0mg/kg)
			皮膚症状を観察しながら適宜漸減	
抗アレルギー剤		アレロック® 10mg/日内服等		
抗ヒスタミン剤		d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 8mg/日内服等		
副腎皮質ステロイド剤 (静注) 【ステロイドパルス療法】		重症薬疹に応じて、短期使用の症例あり (例：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 125～500mg/日静注)		

GradeはCTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版に準じる。

2. 一般的なTEN/SJSの治療法に関する情報

- Grade 2の皮膚障害の場合、初期には副腎皮質ステロイド剤の内服を行わず経過観察することもありうるが、粘膜障害を伴う場合や症状が進行中の場合は、躊躇せず十分量を投与する。また、合併症が認められる場合は、合併症の対策をとりながら皮膚障害の対処を実施する。
- ステロイドパルス療法は、重症または症状が急速に進行中の場合に実施する。厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル^{1, 2)}には、TEN/SJSの最重症例にはメチルプレドニゾロン500~1,000mg/日・3日間から開始すると記載がある。
- 副腎皮質ステロイド剤は、急に減量したり、増量・減量を繰り返すと、症状を悪化させるおそれがあるため、漸減する場合は慎重に行う。

3. 副作用

参考 副腎皮質ステロイド外用剤の薬効別一覧

薬効	濃度	一般名	代表的な商品名
ストロングスト	0.05%	クロベタゾールプロピオン酸エステル	デルモベート
	0.05%	ジフロラゾン酢酸エステル	ジフラルール、ダイアコート
ベリーストロング	0.1%	モメタゾンフランカルボン酸エステル	フルメタ
	0.05%	酪酸プロピオン酸ベタメタゾン	アンテベート
	0.05%	フルオシノニド	トプシム
	0.064%	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	リンデロンDP
	0.05%	ジフルプレドナート	マイザー
	0.1%	アムシノニド	ビスダーム
	0.1%	吉草酸ジフルコルトロン	テクスメン、ネリゾナ
	0.1%	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	パンドル
ストロング	0.3%	デプロドンプロピオン酸エステル	エクラー
	0.1%	プロピオン酸デキサメタゾン	メサデルム
	0.12%	デキサメタゾン吉草酸エステル	ボアラ、ザルックス
	0.1%	ハルシノニド	アドコルチン
	0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル	ベトネベート、リンデロンV
	0.025%	フルオシノロンアセトニド	フルコート
ミディアム	0.3%	吉草酸酢酸プレドニゾロン	リドメックス
	0.1%	トリアムシノロンアセトニド	レダコート
	0.1%	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル	アルメタ
	0.05%	クロベタゾン酪酸エステル	キンダベート
	0.1%	ヒドロコルチゾン酪酸エステル	ロコイド
	0.1%	デキサメタゾン	グリメサゾン、オイラゾン
ウィーク	0.5%	プレドニゾロン	プレドニゾロン

加藤則人ほか：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン、日皮会誌、2016; 126: 121-155より改変

参考 ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例、皮疹が軽度でも眼合併所見(下記)の重症例ではパルス療法を考慮する。メチルプレドニゾロン500mg～1,000mg/日を3日間投与する(小児の場合、小児の標準的治療法に準ずる)。中等症の場合は、より少量(250mg/日)の投与で効果がみられることがある。通常、パルス療法終了24～48時間以内には効果がみられるが、初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まった後に再燃した場合は、数日後にもう1コース施行するか他の治療法を併用する。

パルス療法直後(翌日)のステロイド投与量は十分量(プレドニゾロン換算で1～2mg/kg/日)を投与し、以後漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整するが、パルス療法直後に投与されたステロイドは概ね4～7日後にプレドニゾロン換算で10mg/日または20%程度減量(例: 80mg/日→70mg/日、60mg/日→45mg/日)し、以後は粘膜疹の再燃に注意しながら、4～7日ごとにプレドニゾロン換算で10mg/日程度減量する。

備考

- ①発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を引き起こす可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。
- ②皮疹が軽度でも眼症状がみられる場合には眼科受診を行い、眼科的な重症度を確認する。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜病変の悪化(例: 上皮欠損の拡大、偽膜の増加)を生じることがあるので注意する。

重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会：重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症 診療ガイドライン、日皮会誌、2016; 126: 1637-1685より抜粋

●患者への指導

本剤による重度の皮膚障害は、投与中だけでなく投与終了後数週間以降にもあらわれることが報告されており、2～3ヵ月経過してから発現することもあります。また、短期間で症状が急速に進行し重症化するおそれがあるため、外来治療時や退院して自宅にいたるときにも、皮膚障害に注意するよう患者にも注意喚起が必要です。

患者本人またはその家族に、皮膚障害について自宅にいたときの注意点をまとめた患者用冊子を用意しています。少しでも症状があらわれたら、たとえ症状が軽くてもすぐに診察を受けることを患者に伝えるとともに、本冊子をご活用ください。



3. 副作用

免疫障害（感染症、自己免疫性疾患）

本剤の治療期間中または治療終了後に、感染症があらわれることがあります。

国内臨床試験において、乾癬の悪化、サルコイドーシス、多発性筋炎が認められており、国際共同臨床試験ではリウマチ性多発筋痛、多発性筋炎が認められています。また、本剤投与により制御性T細胞が減少するため、自己免疫性疾患が増悪するおそれがあります。

他の抗悪性腫瘍剤との併用により、本剤単独投与と比較して、骨髄抑制の増強に伴い感染症の発現およびGrade 3以上への悪化が、より高頻度に認められています。

●発現状況

発現例数(発現率%)

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)※1		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
[感染症および寄生虫症]								
鼻咽頭炎	2 (7.4)	0 (0.0)	5 (13.5)	0 (0.0)	8 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性 脈絡網膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (17.2)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (13.8)	3 (10.3)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (13.8)	1 (3.4)
サイトメガロウイルス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	2 (6.9)
口腔ヘルペス	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
带状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	3 (10.3)
サイトメガロウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.9)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
ウイルス性脳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
肝膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
腎膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL-CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80) ※1		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
[免疫系障害]								
サルコイドーシス	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[皮膚および皮下組織障害]								
乾癬※2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
[筋骨格系および結合組織障害]								
多発性筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v15.1 PT、GradeはCTCAE v4.0 日本語訳 JCOG版に準じた。

※1：国内第Ⅰ相試験と国内第Ⅱ相試験2試験(いずれも再投与例を含む)の合計

※2：既疾患の悪化(P.20と重複掲載)

発現例数(発現率%)

副作用	単剤			
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与(0761-010試験)			
	全体(n=184)		日本人(n=9)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
[感染症および寄生虫症]				
上気道感染	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	4 (2.2)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	3 (1.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	3 (1.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体部白癬	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

3. 副作用

副作用	単剤			
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与(0761-010試験)			
	全体 (n=184)		日本人 (n=9)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性関節炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異型肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性疾患キャリアー	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
BKウイルス感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ尿	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性耳感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性眼感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染病病原体キャリアー	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ性間擦疹	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷路炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチ肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹※	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腔真菌感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[免疫系障害]				
薬物過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
[筋骨格系および結合組織障害]				
多発性筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v20.0 PT、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

※P.21と重複掲載

●感染症および寄生虫症（有害事象）の初回発現時投与回数、初回発現までの期間、最大持続期間

国内臨床試験および国際共同臨床試験において認められた感染症および寄生虫症について、初回発現時投与回数、初回発現までの期間および最大持続期間は以下のとおりです。

中央値(最小値～最大値)

有害事象	発現例数	初回発現時 投与回数 ^{*1} (回)	初回発現までの 期間(日)	最大持続期間(日)
国内第Ⅱ相試験[ATL/単剤投与(0761-002試験)](n=27)				
鼻咽頭炎	4	4.5 (1～8)	28.5 (6～68)	3.0 (3～11)
咽頭炎	2	4.0 (1～7)	26.0 (5～47)	19.5 (6～33)
気管支肺アスペルギルス症	1	1.0 (1～1)	12.0 (12～12)	118.0 (118～118)
サイトメガロウイルス感染	1	1.0 (1～1)	11.0 (11～11)	26.0 (26～26)
尿路感染	1	8.0 (8～8)	73.0 (73～73)	45.0 (45～45)
口腔ヘルペス	1	6.0 (6～6)	40.0 (40～40)	7.0 (7～7)
国内第Ⅱ相試験[ATL/併用投与(0761-003試験)](n=53)				
口腔カンジダ症	併用群 ^{*2}	5	2.0 (1～4)	53.0 (19～170)
	mLSG15群	3	1.0 (1～3)	34.0 (11～92)
菌血症	併用群	4	1.0 (1～3)	28.0 (22～157)
	mLSG15群	3	3.0 (2～3)	103.0 (62～109)
肺炎	併用群	4	3.0 (1～3)	107.5 (63～119)
	mLSG15群	2	3.5 (3～4)	106.5 (94～119)
サイトメガロウイルス血症	併用群	4	1.5 (1～3)	92.5 (29～119)
	mLSG15群	1	4.0 (4～4)	146.0 (146～146)
感染	併用群	4	1.0 (1～1)	25.0 (15～37)
	mLSG15群	1	1.0 (1～1)	2.0 (2～2)
サイトメガロウイルス感染	併用群	4	1.0 (1～3)	26.0 (7～121)
	mLSG15群	0	—	—
咽頭炎	併用群	3	1.0 (1～1)	5.0 (3～5)
	mLSG15群	1	1.0 (1～1)	8.0 (8～8)
鼻咽頭炎	併用群	0	—	—
	mLSG15群	3	2.0 (1～3)	53.0 (15～117)
帯状疱疹	併用群	0	—	—
	mLSG15群	2	2.5 (1～4)	78.0 (26～130)
歯周炎	併用群	1	1.0 (1～1)	17.0 (17～17)
	mLSG15群	2	2.5 (1～4)	59.0 (12～106)
サイトメガロウイルス性肺炎	併用群	2	2.0 (1～3)	86.5 (2～171)
	mLSG15群	0	—	—
口腔ヘルペス	併用群	2	1.0 (1～1)	37.0 (36～38)
	mLSG15群	0	—	—
国内第Ⅱ相試験[PTCL・CTCL/単剤投与(0761-004試験)](n=37)				
鼻咽頭炎	6	5.0 (1～8)	32.5 (5～58)	5.0 (1～11)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	2	2.5 (2～3)	21.0 (20～22)	55.0 (23～87)

3. 副作用

有害事象	発現例数	初回発現時 投与回数 ^{※1} (回)	初回発現までの 期間(日)	最大持続期間(日)
国際共同第Ⅲ相試験[CTCL/単剤投与(0761-010試験)](n=370)				
上気道感染	ポテリジオ [®] 群	19	9.0 (5~49)	102.0 (41~779)
	ボリノスタット群	9	—	80.0 (1~577)
皮膚感染	ポテリジオ [®] 群	17	10.0 (2~42)	123.0 (14~575)
	ボリノスタット群	13	—	57.0 (2~385)
毛包炎	ポテリジオ [®] 群	13	13.0 (1~26)	196.5 (1~336)
	ボリノスタット群	4	—	46.5 (29~128)
尿路感染	ポテリジオ [®] 群	12	10.5 (2~31)	130.5 (12~420)
	ボリノスタット群	15	—	31.0 (1~531)
口腔カンジダ症	ポテリジオ [®] 群	10	16.0 (3~32)	193.0 (25~434)
	ボリノスタット群	1	—	1.0 (1~1)
ブドウ球菌皮膚感染	ポテリジオ [®] 群	9	8.0 (2~20)	92.0 (13~310)
	ボリノスタット群	4	—	56.0 (22~210)
蜂巣炎	ポテリジオ [®] 群	6	11.5 (4~59)	126.5 (28~893)
	ボリノスタット群	10	—	94.0 (4~173)
肺炎	ポテリジオ [®] 群	6	13.0 (5~22)	174.0 (44~367)
	ボリノスタット群	3	—	177.0 (106~213)
インフルエンザ	ポテリジオ [®] 群	6	8.5 (1~16)	98.0 (1~191)
	ボリノスタット群	4	—	30.5 (14~523)
気管支炎	ポテリジオ [®] 群	5	22.0 (8~44)	345.0 (88~613)
	ボリノスタット群	4	—	104.5 (33~145)
敗血症	ポテリジオ [®] 群	4	8.0 (3~8)	85.5 (21~97)
	ボリノスタット群	6	—	85.0 (8~245)
カンジダ感染	ポテリジオ [®] 群	4	8.0 (4~43)	103.0 (26~603)
	ボリノスタット群	2	—	57.0 (29~85)
外耳炎	ポテリジオ [®] 群	4	11.0 (10~16)	118.5 (113~186)
	ボリノスタット群	2	—	54.0 (22~86)
爪囲炎	ポテリジオ [®] 群	4	10.5 (9~25)	133.5 (86~308)
	ボリノスタット群	2	—	22.0 (1~43)
耳感染	ポテリジオ [®] 群	4	5.0 (4~37)	59.5 (30~498)
	ボリノスタット群	2	—	42.5 (37~48)
単純ヘルペス	ポテリジオ [®] 群	4	3.0 (3~4)	24.0 (15~34)
	ボリノスタット群	0	—	—
膿疱性皮膚疹 ^{※3}	ポテリジオ [®] 群	4	9.5 (2~27)	107.0 (8~337)
	ボリノスタット群	0	—	—
股部白癬	ポテリジオ [®] 群	4	31.5 (14~54)	434.5 (155~844)
	ボリノスタット群	0	—	—

有害事象名は、国内臨床試験はMedDRA/J v15.1、国際共同第Ⅲ相試験はMedDRA/J v20.0に準じた。

※1：国内第Ⅱ相試験[ATL/併用投与(0761-003試験)]は初回発現時コース数、国内第Ⅱ相試験[ATL/単剤投与(0761-002試験)](再投与例を含まない)、国内第Ⅱ相試験[PTCL・CTCL/単剤投与(0761-004試験)](再投与例を含まない)および国際共同第Ⅲ相試験[CTCL/単剤投与(0761-010試験)]はポテリジオ[®]の投与回数

※2：ポテリジオ[®]+mLSG15群

※3：P.24と重複掲載

参考 有害事象に関するGrade評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺感染 Lung infection	—	中等度の症状がある； 内服治療を要する (例：抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/ 抗ウイルス薬の静脈 内投与による治療を 要する； IVRによる処置/内 視鏡的処置/外科的 処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
注：肺の感染					
口唇感染 Lip infection	限局性、局所的処 置を要する	内服治療を要する (例：抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/ 抗ウイルス薬の静脈 内投与による治療を 要する； IVRによる処置また は外科的処置を要 する	—	—
注：口唇の感染					
尿路感染 Urinary tract infection	—	限局性； 局所的処置を要する (例：外用の抗菌薬/ 抗真菌薬/抗ウイル ス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/ 抗ウイルス薬の静脈 内投与による治療を 要する； IVRによる処置また は外科的処置を要 する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
注：尿路の感染で、多くは膀胱と尿道に生じる					
ウイルス性肝炎 Hepatitis viral	症状がない； 治療を要さない	—	症状がある肝障害； 生検で線維化を確 認； 代償性肝硬変； 慢性肝炎の再活性化	非代償性肝硬変 (例：腹水、凝固能 異常、脳症、昏睡)	死亡
注：肝実質へのウイルスの感染					
感染症および寄生 虫症、その他(具体 的に記載) Infections and infestations - Other, specify	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
上気道感染 Upper respiratory infection	—	中等度の症状があ る； 内服治療を要する (例：抗菌薬/抗真菌 薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/ 抗ウイルス薬の静脈 内投与による治療を 要する； IVRによる処置/内 視鏡的処置/外科的 処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
注：上気道(鼻、副鼻腔、咽頭、喉頭、気管)の感染					
医療機器関連感染 Device related infection	—	—	抗菌薬/抗真菌薬/ 抗ウイルス薬の静脈 内投与による治療を 要する； IVRによる処置また は外科的処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
注：医療機器の使用に伴って生じる感染					

3. 副作用

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
敗血症 Sepsis	—	—	—	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
注：病原性微生物が血流内に存在し、ショックを引き起こし得る急速進行性の全身反応					
皮膚感染 Skin infection	限局性、局所的処置を要する	内服治療を要する (例：抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/ 抗ウイルス薬の静脈 内投与による治療を 要する； IVRIによる処置または 外科的処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
注：皮膚の感染					
外耳炎 Otitis externa	—	限局性； 局所的処置を要する (例：外用の抗菌薬/ 抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/ 抗ウイルス薬の静脈 内投与による治療を 要する； IVRIによる処置または 外科的処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
注：外耳や耳管の感染。関連因子には水への過度の暴露(スイマーズイヤース感染)や耳管の切創が含まれる。症状としては耳閉、そう痒、腫脹、耳部の著しい不快感、耳漏がある					
爪囲炎 Paronychia	爪襞の浮腫や紅斑； 角質の剥脱	局所的処置を要する； 内服治療を要する (例：抗菌薬/抗真菌薬/ 抗ウイルス薬)； 疼痛を伴う爪襞の 浮腫や紅斑； 滲出液や爪の分離を 伴う； 身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置や抗菌薬の 静脈内投与を要する； 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
注：爪周囲の軟部組織の感染					
髄膜炎 Meningitis	—	—	抗菌薬/抗真菌薬/ 抗ウイルス薬の静脈 内投与による治療を 要する； IVRIによる処置または 外科的処置を要する； 局所的な神経障害	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
注：脳および/または脊髄の髄膜炎					

IVR：インターベンショナルラジオロジー

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版 より抜粋 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

●予防・対処法

国内臨床試験で規定していた投与法を参考に、感染症に対する適切な予防投与を患者の状態に応じて考慮してください。

本剤の治療期間中および治療終了後は、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意してください。必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤の投与等の適切な処置を行ってください。

〈国内臨床試験で規定していた感染症に対する投与法〉

感染症	投与法
ニューモシスチス肺炎	- ST合剤(1日1錠または1包を連日あるいは1日2回4錠を週2回)を予防内服してください。 - ST合剤でアレルギー様症状を有する場合は、ペンタミジンイセチオン酸塩(適切な用量)の投与で可です。
結核	抗結核薬(イソニアジド等)を予防内服してください*。
带状疱疹	予防が必要と判断した場合は、抗ウイルス剤(アシクロビル200～400mg等)を連日予防内服してください。
真菌感染症	予防が必要と判断した場合は、抗真菌剤(フルコナゾール、イトラコナゾール、アムホテリシンBシロップ等)を予防内服してください。

ST合剤：スルファメトキサゾール・トリメトプリム

※国内臨床試験では、結核の既往(胸部X線で陰影を認める場合を含む)がある場合は必須としていた。

3. 副作用

B型肝炎ウイルスによる肝炎

HBVの増殖により劇症肝炎または肝炎があらわれることがあります。本剤投与開始前にHBs抗原陰性かつHBc抗体陽性患者において、HBVの増殖により肝炎に至った症例が報告されています。

●発現状況

発現例数(発現率%)

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)*		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
B型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B型肝炎DNA測定値陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v15.1 PT、GradeはCTCAE v4.0 日本語訳 JCOG版に準じた。

※国内第Ⅰ相試験と国内第Ⅱ相試験2試験(いずれも再投与例を含む)の合計

国際共同第Ⅲ相試験ではB型肝炎ウイルスに関連する副作用の報告はありませんでした。

〈症例概略〉国内第Ⅰ相試験(0761-0501試験)症例

有害事象	B型肝炎
年齢、性別	60歳代、女性
原疾患、合併症	成人T細胞白血病リンパ腫、糖尿病、肩関節周囲炎(左)、便秘、腰痛、不眠、慢性副鼻腔炎(両側上顎洞)、大腸ポリープ(良性)
有害事象発現までの期間	185日
併用薬	フルコナゾール、グリメピリド、ファモチジン、ゾピクロン、インドメタシン、アセトアミノフェン
症状経過	本剤初回投与前は、HBs抗原およびHBs抗体は陰性、HBc抗体は陽性、HBV-DNAは測定せず。本剤4回投与を完了し、PR(部分寛解)。本剤4回投与終了時点ではHBs抗原およびHBV-DNAは検出されず。 その後、再燃が認められ、治験実施計画書の規定に基づき再投与。再投与前にHBV-DNA測定は行わなかったが、保存検体再検査の結果、本剤再投与の8週間前時点でHBV-DNAが検出されていた。Day 1および8にそれぞれ本剤0.01mg/kg投与。Day 15に3回目の再投与が予定されていたが、血清中のASTおよびALTがそれぞれ158U/L(Grade 3)および114U/L(Grade 2)と上昇したため、投与中止。腹部CT検査で肝腫大が確認されたが、その他の異常はなし。 Day 18、HBs抗原が陽性と判明。HBV-DNAが検出され、ASTおよびALTは300U/L(Grade 3)および205U/L(Grade 3)に上昇。自覚症状として倦怠感あり。Grade 2の肝炎と診断。エンテカビル0.5mg/日およびグリチルリチン製剤40mL/日による治療を開始。その後、ASTおよびALTは61U/Lおよび70U/Lにまで低下し、劇症化・遷延化することなく退院した。その後、Day 318に、HBV-DNA定量下限(2.6U/mL)未満の6ヵ月以上継続を認め、HBc抗体の基準値(3.0LogU/mL)未満を確認したため、回復と判断。

参考 有害事象に関するGrade評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ウイルス性肝炎 Hepatitis viral	症状がない； 治療を要さない	—	症状がある肝障害； 生検で線維化を確認； 代償性肝硬変； 慢性肝炎の再活性化	非代償性肝硬変 (例：腹水、凝固能異常、脳症、昏睡)	死亡
注：肝実質へのウイルスの感染					

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版 より抜粋 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

● 予防・対処法

本剤投与前にHBV感染の有無を確認し、ガイドライン等を参考に適切な処置を考慮してください。本剤の治療期間中および治療終了後は、継続して肝機能検査値(AST/ALT等)や肝炎ウイルスマーカー(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体等)、HBV-DNA量のモニタリングを行う等、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、直ちに抗ウイルス剤を投与する等、適切な処置を行ってください。

参考 市販後の再発・難治性ATL特定使用成績調査最終報告におけるHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体測定状況
本調査では、B型肝炎ウイルスキャリアの患者または既往感染者である「HBs抗原(-)、HBc抗体(+)、HBs抗体(-)」の3例および「HBs抗原(-)、HBc抗体(+)、HBs抗体(+)」の2例にB型肝炎の再活性化が認められましたが、当該症例に対しては予防投与や副作用に対する処置が適切に行われており、死亡に至った症例は認められませんでした。

B型肝炎再活性化を予防するためにはウイルスマーカーの適切なモニタリングが必要と考えられますが、モニタリングに必要な情報の収集が行われていない事例が認められました。肝炎ウイルスマーカーの適切なモニタリングをお願いします。

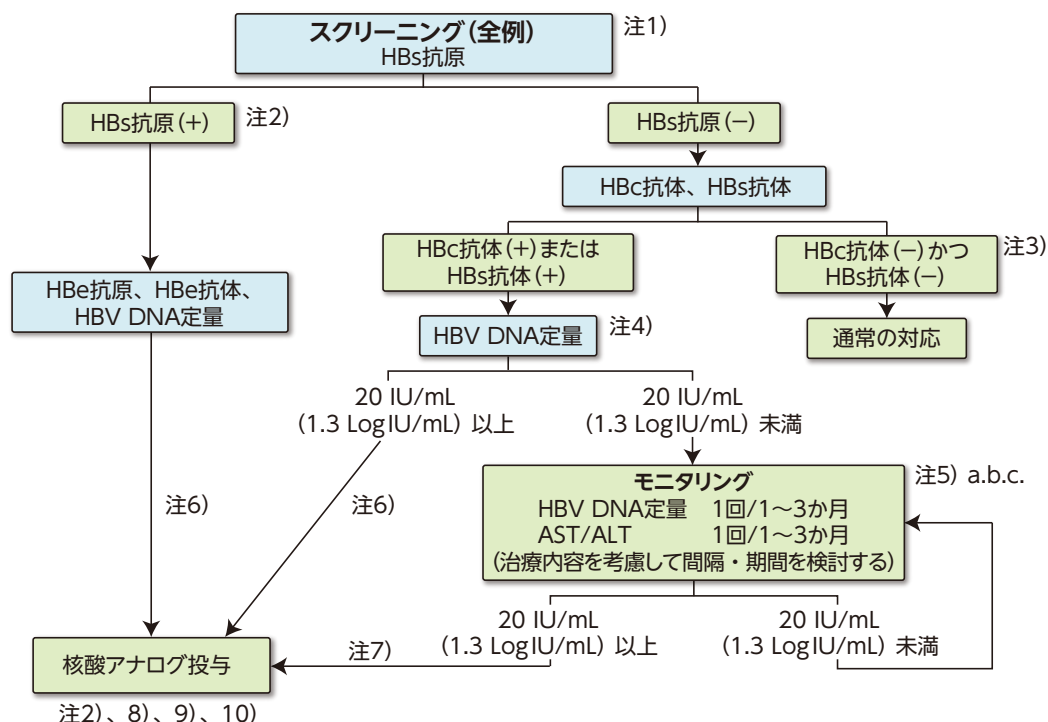
項目		例数(%)
B型肝炎ウイルスマーカー	HBs抗原(+)	19(3.3)
	HBs抗原(-)かつHBc抗体・HBs抗体いずれかが(+)	170(29.7)
	HBs抗原(-)、HBc抗体(+)、HBs抗体(+)	87(51.2)
	HBs抗原(-)、HBc抗体(+)、HBs抗体(-)	37(21.8)
	HBs抗原(-)、HBc抗体(-)、HBs抗体(+)	23(13.5)
	HBs抗原(-)、HBc抗体(不明)、HBs抗体(+)	7(4.1)
	HBs抗原(-)、HBc抗体(+)、HBs抗体(不明)	16(9.4)
	HBs抗原(不明)かつHBc抗体・HBs抗体いずれかが(+)	0(0.0)
	HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のいずれも(-)	261(45.5)
	上記以外(HBV既往感染例・非感染例の区別がつかない症例)	123(21.5)
	HBs抗原(不明)、HBc抗体(不明)、HBs抗体(不明)	14(2.4)
	HBs抗原(不明)、HBc抗体(-)、HBs抗体(不明)	1(0.2)
	HBs抗原(不明)、HBc抗体(不明)、HBs抗体(-)	1(0.2)
	HBs抗原(不明)、HBc抗体(-)、HBs抗体(-)	2(0.3)
	HBs抗原(-)、HBc抗体(不明)、HBs抗体(不明)	54(9.4)
	HBs抗原(-)、HBc抗体(-)、HBs抗体(不明)	30(5.2)
	HBs抗原(-)、HBc抗体(不明)、HBs抗体(-)	21(3.7)

太枠内は、適切なモニタリングが実施されていない事例の詳細

3. 副作用

参考 B型肝炎治療ガイドライン(4版:2022年6月改訂版)「資料3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」より

補足: 血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。



- 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合、HBs抗体未測定の場合、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5) a. リツキシマブ・オビメズマブ(エステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植: 既往感染者からのHBV再活性化のリスクがあり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合: 頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法: HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度 2.1 log U/mL)で代用することは可能である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。
- 注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

腫瘍崩壊症候群

本剤投与により、腫瘍量の急激な減少に伴うTLSがあらわれることがあります。

●発現状況

発現例数(発現率%)

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)※		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腫瘍崩壊症候群	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (20.7)	1 (3.4)

副作用名はMedDRA/J v15.1 PT、GradeはCTCAE v4.0 日本語訳 JCOG版に準じた。

※国内第Ⅰ相試験と国内第Ⅱ相試験2試験(いずれも再投与例を含む)の合計

発現例数(発現率%)

副作用	単剤			
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与(0761-010試験)			
	全体(n=184)		日本人(n=9)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腫瘍崩壊症候群	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v20.0 PT、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

参考 有害事象に関するGrade評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腫瘍崩壊症候群 Tumor lysis syndrome	—	—	あり	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡

注：特発性または治療による腫瘍細胞の崩壊が原因で生じる代謝異常

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版 より抜粋 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

●予防・対処法

血液中に大量の腫瘍細胞がある患者や、脱水・尿量減少・酸性尿・濃縮尿等、TLSのリスクが高く予防が必要と判断される場合は、高尿酸血症治療剤等を予防内服し、必要に応じて輸液療法(生理食塩液等)を行ってください。

本剤の治療期間中および治療終了後は、臨床症状および血清電解質濃度のモニタリング、腎機能検査を行う等、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直ちに本剤の投与を中断し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)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。急性腎不全が疑われたり、発症した場合は、適宜、適切な処置を行ってください。

3. 副作用

血液毒性

リンパ球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血および発熱性好中球減少症等の血液毒性があらわれることがあります。

他の抗悪性腫瘍剤との併用により、本剤単独投与と比較して、骨髄抑制の増強に伴い血液毒性の発現およびGrade 3以上への悪化が、より高頻度に認められています。

● 発現状況

発現例数(発現率%)

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)※		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
リンパ球数減少	26 (96.3)	20 (74.1)	30 (81.1)	27 (73.0)	71 (88.8)	57 (71.3)	28 (96.6)	28 (96.6)
白血球数減少	19 (70.4)	8 (29.6)	16 (43.2)	5 (13.5)	45 (56.3)	15 (18.8)	29 (100.0)	29 (100.0)
好中球数減少	14 (51.9)	5 (18.5)	14 (37.8)	7 (18.9)	38 (47.5)	15 (18.8)	29 (100.0)	29 (100.0)
血小板数減少	14 (51.9)	5 (18.5)	14 (37.8)	1 (2.7)	37 (46.3)	6 (7.5)	29 (100.0)	26 (89.7)
ヘモグロビン減少	8 (29.6)	1 (3.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	10 (12.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (2.5)	2 (2.5)	26 (89.7)	26 (89.7)

副作用名はMedDRA/J v15.1 PT、GradelはCTCAE v4.0 日本語訳 JCOG版に準じた。

※国内第Ⅰ相試験と国内第Ⅱ相試験2試験(いずれも再投与例を含む)の合計

発現例数(発現率%)

副作用	単剤			
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与(0761-010試験)			
	全体(n=184)		日本人(n=9)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
[血液およびリンパ系障害]				
リンパ球減少症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	14 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	11 (6.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
[臨床検査]※				
白血球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	3 (1.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
血小板数減少	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v20.0 PT、GradelはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

※国際共同第Ⅲ相試験では、リンパ球数減少は有害事象として収集していない

参考 有害事象に関するGrade評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	<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	—
注：臨床検査にて血中リンパ球数が減少					
白血球減少 White blood cell decreased	<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	—
注：臨床検査にて血中白血球が減少					
好中球数減少 Neutrophil count decreased	<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	—
注：臨床検査にて血中好中球数が減少					
血小板数減少 Platelet count decreased	<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	—
注：臨床検査にて血中血小板数が減少					
貧血 Anemia	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<8.0 g/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
注：血液100mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む [JCOGにおける運用] Grade 3 ヘモグロビン<8.0~6.5g/dL; <4.9~4.0mmol/L; 80~65g/L Grade 4 ヘモグロビン<6.5g/dL; <4.0mmol/L; <65g/L					
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	—	—	ANC<1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上(100.4°F)の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
注：ANC<1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38℃(100.4°F)以上の発熱					

LLN：(施設)基準値下限、ANC：好中球数

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版 より抜粋 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

3. 副作用

● 血液毒性(有害事象)の初回発現時投与回数、初回発現までの期間、最大持続期間

国内臨床試験において認められた血液毒性について、初回発現時投与回数、初回発現までの期間および最大持続期間は以下のとおりです。

中央値(最小値～最大値)

有害事象	発現例数	初回発現時 投与回数※1(回)	初回発現までの 期間(日)	最大持続期間(日)
国内第Ⅱ相試験[ATL/単剤投与(0761-002試験)](n=27)				
リンパ球数減少	26	1.0 (1～2)	2.0 (1～14)	40.0 (5～163)
白血球数減少	18	1.0 (1～2)	3.0 (1～14)	12.5 (1～174)
好中球数減少	14	1.0 (1～4)	6.0 (2～22)	14.0 (5～67)
血小板数減少	14	1.0 (1～4)	2.5 (1～26)	17.5 (2～202)
国内第Ⅱ相試験[ATL/併用投与(0761-003試験)](n=53)				
発熱性好中球減少症	併用群※2	26	1.0 (1～4)	27.0 (7～174)
	mLSG15群	21	1.0 (1～4)	23.0 (7～128)
好中球数減少	併用群	29	1.0 (1～2)	11.0 (2～31)
	mLSG15群	23	1.0 (1～1)	10.0 (2～19)
リンパ球数減少	併用群	28	1.0 (1～1)	5.0 (2～21)
	mLSG15群	23	1.0 (1～2)	13.0 (2～54)
白血球数減少	併用群	29	1.0 (1～1)	8.0 (2～14)
	mLSG15群	22	1.0 (1～1)	10.0 (4～22)
血小板数減少	併用群	29	1.0 (1～1)	7.0 (3～31)
	mLSG15群	23	1.0 (1～3)	14.0 (2～79)
国内第Ⅱ相試験[PTCL・CTCL/単剤投与(0761-004試験)](n=37)				
リンパ球数減少	31	1.0 (1～6)	2.0 (2～36)	34.0 (4～228)
好中球数減少	14	3.0 (1～8)	16.5 (2～79)	19.0 (3～112)
白血球数減少	16	2.0 (1～8)	10.0 (2～64)	24.5 (2～147)
血小板数減少	15	1.0 (1～8)	5.0 (2～59)	13.0 (0～76)

有害事象名は、国内第Ⅱ相試験(ATL/単剤投与)はMedDRA/J v13.1、国内第Ⅱ相試験(ATL/併用投与)および国内第Ⅱ相試験(PTCL・CTCL/単剤投与)はMedDRA/J v15.1に準じた。

国際共同臨床試験では血液毒性の関連事象について初回発現時投与回数、初回発現までの期間および最大持続期間の集計を行っていないため、国内臨床試験の結果を記載しています。

※1：国内第Ⅱ相試験[ATL/併用投与(0761-003試験)]は初回発現時コース数、国内第Ⅱ相試験[ATL/単剤投与(0761-002試験)](再投与例を含まない)、国内第Ⅱ相試験[PTCL・CTCL/単剤投与(0761-004試験)](再投与例を含まない)はポテリジオ®の投与回数

※2：ポテリジオ®+mLSG15療法

● 対処法

本剤の治療期間中および治療終了後は、定期的に血液検査を行う等、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、本剤の投与を延期または中止し、必要に応じてG-CSF製剤の投与等の適切な処置を行ってください。

肝機能障害

ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、高ビリルビン血症および肝機能異常等を伴う肝機能障害が報告されています。

●発現状況

発現例数(発現率%)

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)※		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (40.7)	2 (7.4)	8 (21.6)	1 (2.7)	25 (31.3)	5 (6.3)	11 (37.9)	2 (6.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (37.0)	2 (7.4)	5 (13.5)	0 (0.0)	21 (26.3)	4 (5.0)	8 (27.6)	2 (6.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (22.2)	0 (0.0)	8 (21.6)	1 (2.7)	19 (23.8)	1 (1.3)	5 (17.2)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	10 (37.0)	3 (11.1)	1 (2.7)	0 (0.0)	14 (17.5)	3 (3.8)	7 (24.1)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (14.8)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.3)	4 (5.0)	2 (6.9)	1 (3.4)
高ビリルビン血症	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v15.1 PT、GradeはCTCAE v4.0 日本語訳 JCOG版に準じた。

※国内第Ⅰ相試験と国内第Ⅱ相試験2試験(いずれも再投与例を含む)の合計

発現例数(発現率%)

副作用	単剤			
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与(0761-010試験)			
	全体(n=184)		日本人(n=9)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v20.0 PT、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

3. 副作用

参考 有害事象に関するGrade評価

有害事象	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 (ALTまたはGPT) 増加 Alanine aminotransferase increased	>ULN～3.0×ULN	>3.0～5.0×ULN	>5.0～20.0×ULN	>20.0×ULN	—
注：臨床検査にて血中ALTまたはGPTレベルが上昇					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASTまたはGOT) 増加 Aspartate aminotransferase increased	>ULN～3.0×ULN	>3.0～5.0×ULN	>5.0～20.0×ULN	>20.0×ULN	—
注：臨床検査にて血中ASTまたはGOTレベルが上昇					
アルカリホスファターゼ (Al-P) 増加 Alkaline phosphatase increased	>ULN～2.5×ULN	>2.5～5.0×ULN	>5.0～20.0×ULN	>20.0×ULN	—
注：臨床検査にて血中Al-Pレベルが上昇					
GGT (γ-グルタミルトランスフェラーゼ) 増加 GGT increased	>ULN～2.5×ULN	>2.5～5.0×ULN	>5.0～20.0×ULN	>20.0×ULN	—
注：臨床検査にて血中GGTレベルが上昇。GGTはγ-グルタミンペプチドを他のペプチドやアミノ酸、水に変換するγ-グルタミルグループに対する酵素					
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	>ULN～1.5×ULN	>1.5～3.0×ULN	>3.0～10.0×ULN	>10.0×ULN	—
注：臨床検査にて血中ビリルビンレベルが上昇。ビリルビン過剰は黄疸と関連					

ULN：(施設)基準値上限

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版 より抜粋 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

●対処法

本剤の治療期間中は、定期的に肝機能検査 [ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビン等] 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は、本剤の投与延期または中止等の適切な処置を行ってください。

間質性肺疾患

肺臓炎および間質性肺炎等の間質性肺疾患があらわれることがあります。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、化学療法単独および本剤単独投与と比較して、間質性肺疾患の発現およびGrade 3以上への悪化が、より高頻度に認められています。

●発現状況

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)*		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (10.3)

副作用名はMedDRA/J v15.1 PT、GradeはCTCAE v4.0 日本語訳 JCOG版に準じた。

※国内第Ⅰ相試験と国内第Ⅱ相試験2試験(いずれも再投与例を含む)の合計

副作用	単剤			
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与 (0761-010試験)			
	全体(n=184)		日本人(n=9)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v20.0 PT、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

〈症例概略〉国内第Ⅱ相試験[ATL/併用投与(0761-003試験)]症例

有害事象	間質性肺疾患
年齢、性別	60歳代、女性
原疾患、合併症	成人T細胞白血病リンパ腫、耐糖能異常、便秘症、不眠症、十二指腸炎、胃底腺ポリープ
有害事象発現までの期間	277日
併用薬	[肺炎発現まで] VCAP/AMP/VECP (mLSG15) 療法、前投与薬剤(ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、ヒドロコルチゾン)、フルコナゾール、アシクロビル、ランソプラゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ゾルピデム酒石酸塩、グラニセトロン塩酸塩、アロプリノール、フィルグラスチム、赤濃厚液2単位、センノシドA・B、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・炭酸水素ナトリウム、リドカイン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、血小板10単位、リン酸ニカリウム補正液、塩酸シプロフロキサシン、アセトアミノフェン、デキサメタゾン、スルホ化人免疫グロブリンG、糖・電解質・アミノ酸液、リン酸チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン [肺炎発現後～間質性肺疾患発現まで] アムホテリシンB、テイコプラニン、血小板15単位、人アンチトロンビンⅢ、ダルテパリンナトリウム、フロセミド、フルコナゾール、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
症状経過	Day 0より本剤とmLSG15併用療法開始。mLSG15療法の3サイクル目終了し、Day 96に肺炎を発現。Day 111に重篤化し、入院となった。ドリペネム水和物、ガンシクロビル、ミカファンギンナトリウム、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンによる治療実施。Day 167に肺炎回復。その後、治療より脱落となり、次治療が開始された。 Day 277、間質性肺疾患発現。Day 288、CTにてすりガラス影あり、低酸素血症を認め、重篤と判断され、入院となる。ステロイドパルスが実施された。Day 468、間質性肺疾患回復。

3. 副作用

〈症例概略〉国内第Ⅱ相試験[PTCL・CTCL/単剤投与(0761-004試験)]症例

有害事象	肺臓炎
年齢、性別	50歳代、男性
原疾患、合併症	血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫
有害事象発現までの期間	9日
併用薬	桜皮エキス・コデインリン酸塩水和物、スクラルファート水和物、デカリニウム塩化物、アシクロビル
症状経過	Day 0の本剤投与後、発熱の発現なし。Day 7に本剤2回目投与実施。体温38.5℃まで上昇したため、アセトアミノフェン投与。37.0℃まで解熱した。翌朝の体温：36.7℃。患者本人の強い希望で退院となるが、夜、体温38.4℃まで上昇。アセトアミノフェン投与し、36.6℃まで解熱した。Day 9、朝の体温37.7℃であり、シプロフロキサシン開始。午後、体温38.6℃となり緊急受診。精査加療目的で入院となる。入院後、発熱に対しセフェピム塩酸塩4g/日、アジスロマイシン水和物500mg/日、プレドニゾロン30mg/日開始。PO2低下に対して、酸素吸入2L/min開始。次第に呼吸器症状は改善し発熱も消失。Day 10、胸部CT上、間質陰影あり。Day 16、C7-HRP：2/50000。 Day 19、胸部CT上、間質陰影は改善傾向となるが、C7-HRPが10/50000と増加し、左眼視野障害発現、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎と診断され、ガンシクロビル600mg/日開始。プレドニゾロンは、Day 15から20mg/日、Day 17から10mg/日と漸減しDay 19に中止となった。Day 25、咳嗽症状増悪。Day 27、CT上、間質陰影の増悪あり。Day 28、気管支鏡・気管支肺泡洗浄液細胞診検査にてリンパ腫浸潤疑いの所見あり。プレドニゾロン30mg/日再開。Day 29、肺病変、眼病変のため治験継続困難と判断し、治験中止となる。Day 33、C7-HRPは1/50000に低下。眼底検査所見に著明な改善が認められた。Day 34、CT所見で間質陰影改善傾向。Day 40、C7-HRPは0/50000に回復。Day 41、通院治療に移行するため、ガンシクロビルをバルガンシクロビル塩酸塩1800mg/日に変更。Day 42、プレドニゾロンは15mg/日に漸減し、軽快退院。原疾患に対するステロイド治療と眼病変の治療は継続予定。

参考 有害事象に関するGrade評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎 Pneumonitis	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）	死亡

注：肺実質の局所性またはびまん性の炎症

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版 より抜粋 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

●対処法

本剤の治療期間中は、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施してください。

間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ステロイド剤を投与する等の適切な処置を行ってください。

高血糖

本剤投与により、高血糖があらわれることがあります。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、化学療法単独および本剤単独投与と比較して、高血糖の発現およびGrade 3以上への悪化が、より高頻度に認められています。

●発現状況

発現例数(発現率%)

副作用	単剤						併用	
	国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)*		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高血糖	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	11 (37.9)	3 (10.3)

副作用名はMedDRA/J v15.1 PT、GradeはCTCAE v4.0 日本語訳 JCOG版に準じた。

※国内第Ⅰ相試験と国内第Ⅱ相試験2試験(いずれも再投与例を含む)の合計

発現例数(発現率%)

副作用	単剤			
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与(0761-010試験)			
	全体(n=184)		日本人(n=9)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高血糖	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v20.0 PT、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

参考 有害事象に関するGrade評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
高血糖 Hyperglycemia	空腹時血糖値> ULN-160mg/dL または >ULN-8.9mmol/L	空腹時血糖値> 160-250mg/dL または >8.9-13.9mmol/L	>250-500mg/dL; >13.9-27.8mmol/L; 入院を要する	>500mg/dL; >27.8mmol/L; 生命を脅かす	死亡
注：臨床検査にて血糖値が上昇。通常、糖尿病やブドウ糖不耐性による [JCOGにおける運用] 主観的判断となりがちな「生命を脅かす」や各国で規準の異なる「入院を要する」などといった事象評価は用いず、JCOGでは、数値評価のみを用いて評価する。					

ULN：(施設)基準値上限

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版 より抜粋 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

●対処法

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。

4. 安全性

副作用一覧

国内臨床試験で認められた副作用一覧は次のとおりです。なお、単剤（国内第Ⅰ相試験と国内第Ⅱ相試験2試験）には再投与例で認められた副作用も含まれます。

[化学療法未治療のCCR4陽性ATLに関する効能追加承認時までの集計]

	単剤								併用	
	国内第Ⅰ相試験 (0761-0501試験)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験)		合計		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
評価対象症例数	16		27		37		80		29	
発現例数(%)	16 (100.0)	12 (75.0)	27 (100.0)	26 (96.3)	36 (97.3)	30 (81.1)	79 (98.8)	68 (85.0)	29 (100.0)	29 (100.0)

発現例数(発現率%)

副作用	単剤								併用	
	国内第Ⅰ相試験 (0761-0501試験) (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
【感染症および寄生虫症】										
鼻咽頭炎	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	5 (13.5)	0 (0.0)	8 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性 脈絡網膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (17.2)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (13.8)	1 (3.4)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (13.8)	3 (10.3)
サイトメガロウイルス 血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス 感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	2 (6.9)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B型肝炎	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
带状疱疹	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	3 (10.3)
サイトメガロウイルス性 肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (6.9)
ウイルス性脳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
肝膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
腎膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)

発現例数 (発現率%)

副作用	単剤								併用	
	国内第Ⅰ相試験 (0761-0501試験) (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性 腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
【良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)】										
第2原発性悪性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
【血液およびリンパ系障害】										
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.5)	2 (5.4)	5 (6.3)	2 (2.5)	28 (96.6)	28 (96.6)
発熱性好中球減少症	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (2.5)	2 (2.5)	26 (89.7)	26 (89.7)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節痛	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
出血性素因	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【免疫系障害】										
過敏症	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サルコイドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトカイン放出 症候群	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
【内分泌障害】										
抗利尿ホルモン不適合 分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【代謝および栄養障害】										
低アルブミン血症	3 (18.8)	0 (0.0)	4 (14.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	8 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
食欲減退	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	21 (72.4)	8 (27.6)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	1 (3.7)	2 (5.4)	1 (2.7)	4 (5.0)	2 (2.5)	3 (10.3)	1 (3.4)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	11 (37.9)	3 (10.3)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (3.4)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (10.3)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
高アンモニア血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低クロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (20.7)	1 (3.4)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
低蛋白血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
2型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
【精神障害】										
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v15.1 器官別大分類(SOC)およびPT、GradeはCTCAE v4.0日本語訳 JCOG版に準じた。

治療スケジュール

投与めたつて

副作用

安全性

臨床成績

Q & A

付録

参考文献

問合せ先

4. 安全性

発現例数 (発現率%)

副作用	単剤								併用	
	国内第 I 相試験 (0761-0501試験) (n=16)		国内第 II 相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第 II 相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)		国内第 II 相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
【神経系障害】										
頭痛	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	7 (8.8)	0 (0.0)	12 (41.4)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	11 (37.9)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
単神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
感覚障害	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (27.6)	1 (3.4)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
舌下神経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【眼障害】										
点状角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
視神経乳頭出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
網膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
眼球乾燥症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
角膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【耳および迷路障害】										
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【心臓障害】										
頻脈	4 (25.0)	0 (0.0)	8 (29.6)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	13 (16.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室機能不全	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左房拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【血管障害】										
高血圧	3 (18.8)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	6 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
低血圧	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢冷感	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現率%)

副作用	単剤								併用	
	国内第Ⅰ相試験 (0761-0501試験) (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
蒼白	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢循環不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】										
低酸素症	4 (25.0)	0 (0.0)	5 (18.5)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	7 (24.1)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (10.3)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
気縦隔症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
咽頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【胃腸障害】										
悪心	3 (18.8)	0 (0.0)	5 (18.5)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	11 (13.8)	0 (0.0)	18 (62.1)	1 (3.4)
便秘	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	6 (7.5)	0 (0.0)	18 (62.1)	0 (0.0)
嘔吐	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	13 (44.8)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	16 (55.2)	4 (13.8)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	10 (34.5)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
腹痛	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
口腔内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
口腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (3.4)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v15.1 SOCおよびPT、GradeはCTCAE v4.0日本語訳 JCOG版に準じた。

治療スケジュール

投与にあたって

副作用

安全性

臨床成績

Q & A

付録

参考文献

問合せ先

4. 安全性

発現例数 (発現率%)

副作用	単剤								併用	
	国内第Ⅰ相試験 (0761-0501試験) (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
便失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
口腔内不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
耳下腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
ストレス潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
肛門出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
肛門の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【肝胆道系障害】										
高ビリルビン血症	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
薬物性肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
【皮膚および皮下組織障害】										
発疹	4 (25.0)	1 (6.3)	14 (51.9)	4 (14.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	19 (23.8)	5 (6.3)	6 (20.7)	1 (3.4)
そう痒症	2 (12.5)	0 (0.0)	4 (14.8)	1 (3.7)	3 (8.1)	0 (0.0)	9 (11.3)	1 (1.3)	4 (13.8)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.2)	1 (2.7)	6 (7.5)	1 (1.3)	12 (41.4)	6 (20.7)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.2)	1 (2.7)	6 (7.5)	1 (1.3)	7 (24.1)	2 (6.9)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (3.4)	0 (0.0)
中毒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (3.4)	1 (3.4)
貨幣状湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (79.3)	0 (0.0)

※既疾患の悪化

発現例数 (発現率%)

副作用	単剤								併用	
	国内第Ⅰ相試験 (0761-0501試験) (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
全身紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (3.4)
水疱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
紅色汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
苔癬化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
毛孔性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
剥脱性発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
【筋骨格系および結合組織障害】										
関節痛	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
頸部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
背部痛	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【腎および尿路障害】										
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	6 (7.5)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
神経因性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【生殖系および乳房障害】										
亀頭包皮炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【一般・全身障害および投与部位の状態】										
注入に伴う反応	14 (87.5)	1 (6.3)	24 (88.9)	3 (11.1)	10 (27.0)	0 (0.0)	48 (60.0)	4 (5.0)	13 (44.8)	2 (6.9)
発熱	11 (68.8)	0 (0.0)	23 (85.2)	0 (0.0)	11 (29.7)	0 (0.0)	45 (56.3)	0 (0.0)	24 (82.8)	3 (10.3)
悪寒	8 (50.0)	0 (0.0)	16 (59.3)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	26 (32.5)	0 (0.0)	7 (24.1)	0 (0.0)
倦怠感	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	7 (8.8)	0 (0.0)	13 (44.8)	0 (0.0)
疲労	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	8 (27.6)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低体温	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v15.1 SOCおよびPT、GradeはCTCAE v4.0日本語訳 JCOG版に準じた。なお、「注入に伴う反応」はCTCAE「急性輸注反応/サイトカイン放出症候群」に該当する事象が発現した症例を集計した。

4. 安全性

発現例数 (発現率%)

副作用	単剤								併用	
	国内第Ⅰ相試験 (0761-0501試験) (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胸痛	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位 関連反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
廃用症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【臨床検査】										
リンパ球数減少	15 (93.8)	10 (62.5)	26 (96.3)	20 (74.1)	30 (81.1)	27 (73.0)	71 (88.8)	57 (71.3)	28 (96.6)	28 (96.6)
白血球数減少	10 (62.5)	2 (12.5)	19 (70.4)	8 (29.6)	16 (43.2)	5 (13.5)	45 (56.3)	15 (18.8)	29 (100.0)	29 (100.0)
好中球数減少	10 (62.5)	3 (18.8)	14 (51.9)	5 (18.5)	14 (37.8)	7 (18.9)	38 (47.5)	15 (18.8)	29 (100.0)	29 (100.0)
血小板数減少	9 (56.3)	0 (0.0)	14 (51.9)	5 (18.5)	14 (37.8)	1 (2.7)	37 (46.3)	6 (7.5)	29 (100.0)	26 (89.7)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	6 (37.5)	2 (12.5)	11 (40.7)	2 (7.4)	8 (21.6)	1 (2.7)	25 (31.3)	5 (6.3)	11 (37.9)	2 (6.9)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	6 (37.5)	2 (12.5)	10 (37.0)	2 (7.4)	5 (13.5)	0 (0.0)	21 (26.3)	4 (5.0)	8 (27.6)	2 (6.9)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	5 (31.3)	0 (0.0)	6 (22.2)	0 (0.0)	8 (21.6)	1 (2.7)	19 (23.8)	1 (1.3)	5 (17.2)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素 増加	3 (18.8)	0 (0.0)	10 (37.0)	3 (11.1)	1 (2.7)	0 (0.0)	14 (17.5)	3 (3.8)	7 (24.1)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	1 (6.3)	0 (0.0)	4 (14.8)	0 (0.0)	5 (13.5)	0 (0.0)	10 (12.5)	0 (0.0)	10 (34.5)	1 (3.4)
ヘモグロビン減少	1 (6.3)	0 (0.0)	8 (29.6)	1 (3.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	10 (12.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	6 (16.2)	1 (2.7)	9 (11.3)	1 (1.3)	5 (17.2)	1 (3.4)
血圧上昇	2 (12.5)	0 (0.0)	6 (22.2)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	9 (11.3)	0 (0.0)	5 (17.2)	4 (13.8)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.8)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	6 (7.5)	0 (0.0)	8 (27.6)	4 (13.8)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	6 (7.5)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.5)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	1 (6.3)	1 (6.3)	4 (14.8)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.3)	4 (5.0)	2 (6.9)	1 (3.4)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	3 (8.1)	0 (0.0)	4 (5.0)	1 (1.3)	7 (24.1)	3 (10.3)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	5 (17.2)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	19 (65.5)	1 (3.4)
総蛋白減少	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	5 (17.2)	1 (3.4)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
心拍数増加	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン 増加	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現率%)

副作用	単剤								併用	
	国内第Ⅰ相試験 (0761-0501試験) (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単剤投与 (0761-002試験) (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験) (n=37)		合計 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (0761-003試験) (n=29)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)
心電図QT延長	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (10.3)	1 (3.4)
尿中ブドウ糖陽性	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
血中クロール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫グロブリン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板機能検査異常	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
駆出率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (3.4)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
血中フィブリノゲン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
臨床検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
リンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
単球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
アンチトロンビンⅢ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス 検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
B型肝炎DNA測定値 陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
【傷害、中毒および処置合併症】										
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
爪剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v15.1 SOCおよびPT、GradeはCTCAE v4.0日本語訳 JCOG版に準じた。

4. 安全性

国際共同臨床試験で認められた副作用一覧は次のとおりです。

[CTCL効能追加承認時までの集計]

	単剤	
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与 (0761-010試験)	
	全Grade	Grade 3以上
評価対象症例数	184	
発現例数(%)	156 (84.8)	47 (25.5)

副作用	発現例数 (発現率%)	
	単剤	
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与 (0761-010試験) (n=184)	
	全Grade	Grade 3以上
【感染症および寄生虫症】	44 (23.9)	17 (9.2)
上気道感染	6 (3.3)	0 (0.0)
毛包炎	5 (2.7)	0 (0.0)
肺炎	4 (2.2)	4 (2.2)
蜂巣炎	3 (1.6)	2 (1.1)
敗血症	3 (1.6)	2 (1.1)
口腔カンジダ症	3 (1.6)	0 (0.0)
皮膚感染	2 (1.1)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.5)	0 (0.0)
体部白癬	1 (0.5)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.5)	0 (0.0)
カンジダ症	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.5)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.5)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	1 (0.5)
外耳炎	1 (0.5)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.5)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.5)	0 (0.0)
細菌性関節炎	1 (0.5)	0 (0.0)
異型肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)
細菌性疾患キャリアー	1 (0.5)	0 (0.0)
BKウイルス感染	1 (0.5)	0 (0.0)
カンジダ尿	1 (0.5)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.5)	1 (0.5)
医療機器関連感染	1 (0.5)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.5)	0 (0.0)
真菌性耳感染	1 (0.5)	0 (0.0)
ブドウ球菌性眼感染	1 (0.5)	0 (0.0)
せつ	1 (0.5)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.5)	0 (0.0)
感染	1 (0.5)	1 (0.5)
伝染病病原体キャリアー	1 (0.5)	0 (0.0)
カンジダ性間擦疹	1 (0.5)	0 (0.0)
迷路炎	1 (0.5)	0 (0.0)

副作用	発現例数 (発現率%)	
	単剤	
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与 (0761-010試験) (n=184)	
	全Grade	Grade 3以上
髄膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)
骨髄炎	1 (0.5)	1 (0.5)
ニューモシスティス ジロヴェシ肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)
膿疱性皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.5)	1 (0.5)
股部白癬	1 (0.5)	0 (0.0)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.5)	0 (0.0)
外陰腔真菌感染	1 (0.5)	0 (0.0)
【良性、悪性および詳細 不明の新生物 (嚢胞および ポリープを含む)】	6 (3.3)	2 (1.1)
基底細胞癌	2 (1.1)	0 (0.0)
感染性新生物	2 (1.1)	0 (0.0)
扁平上皮癌	1 (0.5)	0 (0.0)
肛門性器疣贅	1 (0.5)	0 (0.0)
悪性黒色腫	1 (0.5)	1 (0.5)
卵巣癌	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.5)	0 (0.0)
【血液およびリンパ系障害】	28 (15.2)	1 (0.5)
血小板減少症	14 (7.6)	0 (0.0)
貧血	11 (6.0)	1 (0.5)
好中球減少症	5 (2.7)	0 (0.0)
好酸球増加症	2 (1.1)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ節痛	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ球減少症	1 (0.5)	0 (0.0)
【免疫系障害】	2 (1.1)	2 (1.1)
薬物過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)
過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)
【内分泌障害】	3 (1.6)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	2 (1.1)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	1 (0.5)	0 (0.0)
【代謝および栄養障害】	24 (13.0)	4 (2.2)
食欲減退	5 (2.7)	0 (0.0)

発現例数 (発現率%)

副作用	単剤	
	国際共同Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与 (0761-010試験) (n=184)	
	全Grade	Grade 3以上
高血糖	4 (2.2)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	4 (2.2)	0 (0.0)
高尿酸血症	4 (2.2)	0 (0.0)
低リン酸血症	3 (1.6)	1 (0.5)
低アルブミン血症	3 (1.6)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (1.1)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.1)	1 (0.5)
脱水	1 (0.5)	1 (0.5)
高カリウム血症	1 (0.5)	1 (0.5)
低カルシウム血症	1 (0.5)	0 (0.0)
脂質異常症	1 (0.5)	0 (0.0)
痛風	1 (0.5)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (0.5)	0 (0.0)
高脂血症	1 (0.5)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (0.5)	0 (0.0)
【神経系障害】	30 (16.3)	0 (0.0)
頭痛	10 (5.4)	0 (0.0)
味覚異常	6 (3.3)	0 (0.0)
錯感覚	3 (1.6)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	3 (1.6)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (1.1)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (1.1)	0 (0.0)
振戦	2 (1.1)	0 (0.0)
嗜眠	2 (1.1)	0 (0.0)
灼熱感	1 (0.5)	0 (0.0)
起立障害	1 (0.5)	0 (0.0)
運動機能障害	1 (0.5)	0 (0.0)
パーキンソン病	1 (0.5)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (0.5)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
【眼障害】	13 (7.1)	1 (0.5)
霧視	5 (2.7)	0 (0.0)
流涙増加	2 (1.1)	0 (0.0)
眼充血	2 (1.1)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)
眼痛	1 (0.5)	0 (0.0)
眼の異常感	1 (0.5)	0 (0.0)
虹彩炎	1 (0.5)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
網膜剥離	1 (0.5)	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	1 (0.5)	1 (0.5)
【耳および迷路障害】	1 (0.5)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.5)	0 (0.0)
【心臓障害】	5 (2.7)	2 (1.1)
動悸	1 (0.5)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	1 (0.5)

発現例数 (発現率%)

副作用	単剤	
	国際共同Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与 (0761-010試験) (n=184)	
	全Grade	Grade 3以上
うっ血性心筋症	1 (0.5)	0 (0.0)
心筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (0.5)	0 (0.0)
【血管障害】	6 (3.3)	5 (2.7)
高血圧	5 (2.7)	5 (2.7)
ほてり	1 (0.5)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.5)	0 (0.0)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	14 (7.6)	3 (1.6)
咳嗽	4 (2.2)	0 (0.0)
呼吸困難	3 (1.6)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	3 (1.6)	1 (0.5)
呼吸不全	2 (1.1)	2 (1.1)
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.5)	0 (0.0)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5)	1 (0.5)
間質性肺疾患	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.5)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.5)	0 (0.0)
上気道うっ血	1 (0.5)	0 (0.0)
【胃腸障害】	44 (23.9)	2 (1.1)
下痢	19 (10.3)	0 (0.0)
悪心	17 (9.2)	1 (0.5)
便秘	7 (3.8)	1 (0.5)
口内炎	7 (3.8)	0 (0.0)
嘔吐	6 (3.3)	0 (0.0)
口内乾燥	2 (1.1)	0 (0.0)
腹部不快感	2 (1.1)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.5)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.5)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
口唇痛	1 (0.5)	0 (0.0)
口の錯感覚	1 (0.5)	0 (0.0)
【肝胆道系障害】	3 (1.6)	2 (1.1)
肝細胞損傷	1 (0.5)	1 (0.5)
急性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)
肝毒性	1 (0.5)	0 (0.0)
【皮膚および皮下組織障害】	57 (31.0)	9 (4.9)
薬疹	42 (22.8)	8 (4.3)
脱毛症	8 (4.3)	0 (0.0)
多汗症	2 (1.1)	0 (0.0)
皮膚局面	2 (1.1)	0 (0.0)
皮膚亀裂	2 (1.1)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	2 (1.1)	1 (0.5)
皮膚乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v15.1 SOCおよびPT、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

4. 安全性

副作用	発現例数 (発現率%)	
	単剤	
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与 (0761-010試験) (n=184)	
	全Grade	Grade 3以上
皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.5)	0 (0.0)
水疱	1 (0.5)	0 (0.0)
過角化	1 (0.5)	0 (0.0)
多毛症	1 (0.5)	0 (0.0)
後天性魚鱗癬	1 (0.5)	0 (0.0)
間擦疹	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚灼熱感	1 (0.5)	0 (0.0)
尋常性白斑	1 (0.5)	0 (0.0)
【筋骨格系および結合組織障害】	31 (16.8)	3 (1.6)
筋肉痛	7 (3.8)	0 (0.0)
筋痙攣	5 (2.7)	0 (0.0)
背部痛	5 (2.7)	0 (0.0)
関節痛	4 (2.2)	0 (0.0)
四肢痛	4 (2.2)	0 (0.0)
筋力低下	3 (1.6)	1 (0.5)
筋骨格痛	3 (1.6)	0 (0.0)
高クレアチン血症	1 (0.5)	0 (0.0)
峠径部痛	1 (0.5)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.5)	0 (0.0)
筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.5)	0 (0.0)
多発性筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)
腱炎	1 (0.5)	0 (0.0)
【腎および尿路障害】	7 (3.8)	0 (0.0)
急性腎不全	3 (1.6)	0 (0.0)
血尿	2 (1.1)	0 (0.0)
蛋白尿	2 (1.1)	0 (0.0)
頻尿	2 (1.1)	0 (0.0)
尿意切迫	1 (0.5)	0 (0.0)
排尿躊躇	1 (0.5)	0 (0.0)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	62 (33.7)	4 (2.2)
疲労	34 (18.5)	2 (1.1)
発熱	17 (9.2)	1 (0.5)
悪寒	6 (3.3)	0 (0.0)
無力症	5 (2.7)	0 (0.0)
末梢性浮腫	5 (2.7)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	2 (1.1)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.5)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.5)	0 (0.0)
冷感	1 (0.5)	0 (0.0)

副作用	発現例数 (発現率%)	
	単剤	
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単剤投与 (0761-010試験) (n=184)	
	全Grade	Grade 3以上
疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)
腋窩痛	1 (0.5)	0 (0.0)
異常高熱	1 (0.5)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)
【臨床検査】	32 (17.4)	4 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (4.9)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.8)	2 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.7)	0 (0.0)
血小板数減少	4 (2.2)	0 (0.0)
血中尿酸増加	4 (2.2)	0 (0.0)
好中球数減少	3 (1.6)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	2 (1.1)	0 (0.0)
体重増加	2 (1.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.5)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)
ECOGパフォーマンスステータス悪化	1 (0.5)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (0.5)	0 (0.0)
小赤血球存在	1 (0.5)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.5)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (0.5)	0 (0.0)
心電図再分極異常	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
多染性赤血球陽性	1 (0.5)	0 (0.0)
橢円赤血球存在	1 (0.5)	0 (0.0)
赤血球形態異常	1 (0.5)	0 (0.0)
分裂赤血球陽性	1 (0.5)	0 (0.0)
球状赤血球陽性	1 (0.5)	0 (0.0)
有口赤血球陽性	1 (0.5)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (0.5)	1 (0.5)
【傷害、中毒および処置合併症】	61 (33.2)	3 (1.6)
注入に伴う反応	61 (33.2)	3 (1.6)
転倒	1 (0.5)	0 (0.0)
創部分泌	1 (0.5)	0 (0.0)

副作用名はMedDRA/J v15.1 SOCおよびPT、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

治療スケジュール

投与にあたって

副作用

安全性

臨床成績

Q & A

付録

参考文献

問合せ先

5. 臨床成績

国内第Ⅱ相試験 [CCR4 陽性 ATL/ 単剤投与 (0761-002 試験)^{4、5)}

●試験概要

対象	化学療法奏効後に再発または再燃したCCR4陽性のATL患者27例 (うち、1例は投与開始後に不適格と判明し、有効性データが得られなかった)
試験デザイン	多施設非盲検試験
主要な患者選択基準	・血清抗HTLV-1抗体陽性の患者 ・本試験登録前までにリンパ腫研究グループ分類により、急性型、リンパ腫型あるいは予後不良因子^{※1}を有する慢性型と診断された患者 ・CCR4陽性^{※2}の患者 ・初回投与直前の化学療法による奏効後の再発または再燃患者(寛解に到達しなかった治療抵抗例は除く)
投与方法・投与期間	ポテリジオ®1mg/kgを1週間間隔で8回静脈内投与
評価項目	有効性[主要評価項目：抗腫瘍効果(総合最良効果)(検証的解析)、副次評価項目：部位別抗腫瘍効果(総合最良効果)、無増悪生存期間、全生存期間]、安全性、薬物動態

※1：BUN高値、LDH高値またはアルブミン低値のいずれかを有する

※2：CCR4抗原検査はFCMまたはIHC法により検査することが規定され、いずれの検査法も用いられた

●患者背景(有効性評価対象)

患者数(例)		26
年齢 [※] (歳)		64.5 (49~83)
性別 例(%)	男性	11 (42.3)
	女性	15 (57.7)
ATL病型 例(%)	急性型	14 (53.8)
	リンパ腫型	6 (23.1)
	予後不良因子を有する慢性型	6 (23.1)
前治療で施行した化学療法レジメン数 例(%)	1	21 (80.8)
	2	3 (11.5)
	3以上	2 (7.7)

※中央値(最小値~最大値)

●抗腫瘍効果

CCR4陽性が確認された再発・再燃ATL患者27例のうち、ポテリジオ®投与開始後に不適格（活動性の重複癌を有する）であることが判明した1例を除く26例で抗腫瘍効果の評価を行いました。

〈総合最良効果および部位別最良効果〉

総合最良効果では、CRが8例、PRが5例であり、奏効率は50.0%（13/26例、95%信頼区間：29.9～70.1%）でした。

部位別最良効果では、末梢血病変に対する最良効果は、13例中CRが13例、奏効率は100.0%でした。また、標的病変に対する最良効果は、12例中CRが2例、CRuが1例、皮膚病変に対する最良効果は、8例中CRが3例、PRが2例、末梢血以外の病変に対する最良効果は、21例中CRが3例、PRが5例でした。

部位	例	最良効果※ ¹ (例)						奏効患者数※ ² (例)	奏効率※ ³ (%) [95%信頼区間]
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
総合	26	8	0	5	2	11	0	13	50.0 [29.9～70.1]
末梢血病変	13	13	...	0	0	0	0	13	100.0
標的病変	12	2	1	0	4	5	0	3	25.0
皮膚病変	8	3	...	2	0	2	1	5	—
末梢血以外の病変	21	3	0	5	2	11	0	8	38.1

※¹：CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢の進行、NE：評価不能、
...：評価カテゴリーなし

※²：CR患者数+CRu患者数+PR患者数 ただし、末梢血および皮膚病変の場合は、CR患者数+PR患者数

※³：奏効患者数/対象患者数×100

評価基準はP.85をご参照ください。

5. 臨床成績

国内第Ⅱ相試験 [CCR4 陽性 ATL/ 併用投与 (0761-003 試験)⁶⁾]

● 試験概要

対象	化学療法未治療のCCR4陽性のATL患者53例
試験デザイン	多施設共同ランダム化非盲検群間比較試験
主要な患者選択基準	・血清抗HTLV-1抗体陽性の患者 ・本試験登録前2週間以内の病型がリンパ腫研究グループ分類により、急性型、リンパ腫型あるいは予後不良因子^{※1}を有する慢性型と診断された患者 ・CCR4陽性^{※2}の化学療法未治療患者
投与方法・投与期間	【mLSG15群】VCAP療法、AMP療法、VECP療法の3つの化学療法（4週）を1コースとして合計4コース実施 【ポテリジオ®+mLSG15群】mLSG15のVCAP療法投与日（Day 1）およびVECP療法投与開始日（Day 15）を基準としてポテリジオ®1mg/kgを2週間間隔で8回静脈内投与
評価項目	有効性[主要評価項目:完全寛解率(総合最良効果)(検証的解析)、副次評価項目:奏効率(総合最良効果)、部位別完全寛解率・奏効率、無増悪生存期間、全生存期間]、安全性、薬物動態

※1：BUN高値、LDH高値またはアルブミン低値のいずれかを有する

※2：CCR4抗原検査はFCMまたはIHC法により検査することが規定され、いずれの検査法も用いられた

VCAP療法：ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾン

AMP療法：ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾン

VECP療法：ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾン

● 患者背景(有効性評価対象)

		ポテリジオ®+mLSG15群	mLSG15群
患者数(例)		29	24
年齢 [※] (歳)		61.0 (49～81)	63.5 (37～74)
性別 例(%)	男性	12 (41.4)	16 (66.7)
	女性	17 (58.6)	8 (33.3)
ATL病型 例(%)	急性型	20 (69.0)	17 (70.8)
	リンパ腫型	6 (20.7)	7 (29.2)
	予後不良因子を有する慢性型	3 (10.3)	0 (0.0)

※中央値(最小値～最大値)

●抗腫瘍効果

CCR4陽性が確認された化学療法未治療ATL患者53例（ポテリジオ®+mLSG15群29例、mLSG15群24例）で抗腫瘍効果の評価を行いました。

〈総合最良効果および部位別最良効果〉

総合最良効果において、ポテリジオ®+mLSG15群は、CRが9例、CRuが6例であり、完全寛解率は51.7%（15/29例、95%信頼区間：32.5～70.6%）、mLSG15群は、CRが5例、CRuが3例であり、完全寛解率は33.3%（8/24例、95%信頼区間：15.6～55.3%）でした。

部位別最良効果において、末梢血病変に対する最良効果は、ポテリジオ®+mLSG15群で14例中CRが14例、奏効率は100.0%、mLSG15群で7例中CRが3例、PRが4例でした。また標的病変に対する最良効果は、それぞれ26例中CRが10例、CRuが14例に対し、22例中CRが7例、CRuが9例、PRが1例、皮膚病変に対する最良効果は、それぞれ8例中CRが4例、PRが2例に対し、5例中CRが3例、PRが1例、末梢血以外の病変に対する最良効果は、それぞれ27例中CRが7例、CRuが6例、PRが10例に対し、23例中CRが5例、CRuが3例、PRが9例でした。

	例	総合最良効果※1 (例)		完全寛解患者数※2 (例)	完全寛解率※3 (%) [95%信頼区間]	完全寛解率の差 (%) [95%信頼区間]
ポテリジオ® + mLSG15群	29	CR	9	15	51.7 [32.5～70.6]	18.4 [－8.9～43.8]
		CRu	6			
		PR	10			
mLSG15群	24	CR	5	8	33.3 [15.6～55.3]	
		CRu	3			
		PR	10			

	部位	例	最良効果※1 (例)						完全寛解 患者数※2 (例)	完全寛解 率※3 (%)	奏効 患者数※4 (例)	奏効率※5 (%)
			CR	CRu	PR	SD	PD	NE				
ポテリジオ® + mLSG15群	総合	29	9	6	10	1	2	1	15	51.7	25	86.2
	末梢血病変	14	14	...	0	0	0	0	14	100.0	14	100.0
	標的病変	26	10	14	0	0	1	1	24	92.3	24	92.3
	皮膚病変	8	4	...	2	1	0	1	4	—	6	—
	末梢血以外の病変	27	7	6	10	1	2	1	13	48.1	23	85.2
mLSG15群	総合	24	5	3	10	2	2	2	8	33.3	18	75.0
	末梢血病変	7	3	...	4	0	0	0	3	—	7	—
	標的病変	22	7	9	1	2	2	1	16	72.7	17	77.3
	皮膚病変	5	3	...	1	1	0	0	3	—	4	—
	末梢血以外の病変	23	5	3	9	2	2	2	8	34.8	17	73.9

※1：CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢の進行、NE：評価不能、
...：評価カテゴリーなし

※2：CR患者数+CRu患者数 ただし、末梢血および皮膚病変の場合は、CR患者数

※3：完全寛解患者数/対象患者数×100

※4：CR患者数+CRu患者数+PR患者数 ただし、末梢血および皮膚病変の場合は、CR患者数+PR患者数

※5：奏効患者数/対象患者数×100

評価基準はP.85をご参照ください。

5. 臨床成績

国内第Ⅱ相試験 [CCR4 陽性 PTCL・CTCL/ 単剤投与 (0761-004 試験)^{7, 8)}]

● 試験概要

対象	化学療法奏効後に再発または再燃したCCR4陽性のPTCL・CTCL患者37例
試験デザイン	多施設非盲検試験
主要な患者選択基準	- 血液細胞学的または病理組織学的に末梢性T/NK 細胞リンパ腫と診断された患者 - CCR4陽性*の患者 - 初回投与直前の化学療法による奏効後の再発または再燃患者 (寛解に到達しなかった治療抵抗例は除く)
投与方法・投与期間	ボテリジオ®1mg/kgを1週間間隔で8回静脈内投与
評価項目	有効性 [主要評価項目: 抗腫瘍効果 (総合最良効果) (検証的解析)、副次評価項目: 部位別抗腫瘍効果 (総合最良効果)、無増悪生存期間、全生存期間]、安全性、薬物動態

※CCR4抗原検査は原則としてIHC法により実施し、セザリ-症候群 (SS) で末梢血に異常リンパ球が多い場合はFCM法による検査も可能としていた。本試験では、SSの患者は登録されなかったため、FCM法による検査の経験はない。

● 患者背景 (有効性評価対象)

患者数 (例)			37
年齢※ (歳)			64.0 (33～80)
性別 例 (%)		男性	23 (62.2)
		女性	14 (37.8)
組織型 例 (%)	PTCL	PTCL-NOS	16 (43.2)
		AITL	12 (32.4)
		ALCL (ALK陰性)	1 (2.7)
	CTCL	MF	7 (18.9)
		c-ALCL	1 (2.7)
前治療で施行した化学療法レジメン数 例 (%)		1	14 (37.8)
		2	15 (40.5)
		3以上	8 (21.6)

※中央値 (最小値~最大値)

PTCL-NOS: 末梢性T細胞リンパ腫-非特定型、AITL: 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫、ALCL: 未分化大細胞型リンパ腫、ALK: 未分化リンパ腫リン酸化酵素、MF: 菌状肉腫、c-ALCL: 皮膚原発未分化大細胞リンパ腫

●抗腫瘍効果

CCR4陽性が確認された再発・再燃PTCL・CTCL患者37例 (PTCL29例、CTCL8例) で抗腫瘍効果の評価を行いました。

〈総合最良効果および部位別最良効果〉

総合最良効果では、CRが4例、CRuが1例、PRが8例であり、奏効率は35.1% (13/37例、95%信頼区間：20.2～52.5%)でした。

部位別最良効果では、末梢血病変に対する最良効果は、評価された1例はPRでした。また、標的病変に対する最良効果は、33例中CRが7例、PRが4例、皮膚病変に対する最良効果は、12例中CRが1例、PRが6例でした。

部位	例	最良効果※1 (例)						奏効患者数※2 (例)	奏効率※3 (%) [95%信頼区間]
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
総合	37	4	1	8	13	11	0	13	35.1 [20.2～52.5]
末梢血病変	1	0	…	1	0	0	0	1	—
標的病変	33	7	0	4	12	10	0	11	33.3
皮膚病変	12	1	…	6	3	2	0	7	58.3

※1：CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢の進行、NE：評価不能、…：評価カテゴリーなし

※2：CR患者数+CRu患者数+PR患者数 ただし、末梢血および皮膚病変の場合は、CR患者数+PR患者数

※3：奏効患者数/対象患者数×100

評価基準はP.86をご参照ください。

5. 臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験 [CTCL/ 単剤投与 (0761-010 試験)⁹⁾]

●試験概要

対象	1サイクル以上の全身療法を受けた再発または難治性のCTCL患者372例
試験デザイン	多施設共同ランダム化非盲検群間比較試験
主要な患者選択基準	・組織学上、菌状息肉腫(MF)またはセザリー症候群(SS)と診断された患者 ・前治療で1サイクル以上の全身療法を受け、効果が不十分であった患者
投与方法	【ポテリジオ®群】各投与サイクルは28日とし、サイクル1では、Day 1、8、15、22に、以降のサイクルではDay 1およびDay 15に、ポテリジオ®1mg/kgを静脈内投与 【ボリノスタット群】Day 1からボリノスタット400mg(1日1回食後投与)を毎日、経口投与 なお、ボリノスタット群へランダム割付けされた患者のうち、PDまたは忍容できない副作用が認められた患者は、ポテリジオ®投与にクロスオーバーすることを可とした。
投与期間	以下の期間まで投与を続けることを可とした。 ・総合効果で完全奏効(CR)となった患者は、最大12ヵ月間または病勢の進行(PD)までのいずれか早い時点まで ・PD、薬剤不耐性もしくは忍容できない有害事象が認められるまで ・その他の中止基準に該当するまで
評価項目	有効性[主要評価項目：無増悪生存期間(検証的解析)、副次評価項目：奏効率、ベースラインから6ヵ月間のSkindex-29スコア、FACT-G totalスコア、EQ-5D-3L indexスコアの変化量、最良総合効果 等、探索的評価項目：全生存期間 等]、安全性、薬物動態、免疫原性

●患者背景(ITT集団)

		ポテリジオ®群	ボリノスタット群
患者数(例)		186	186
年齢※(歳)		63.5 (25~101)	65.0 (25~89)
性別 例(%)	男性	109 (58.6)	107 (57.5)
	女性	77 (41.4)	79 (42.5)
組織型 例(%)	MF	105 (56.5)	99 (53.2)
	SS	81 (43.5)	87 (46.8)
前治療で施行した化学療法レジメン数※		3.0 (1~18)	3.0 (0~14)

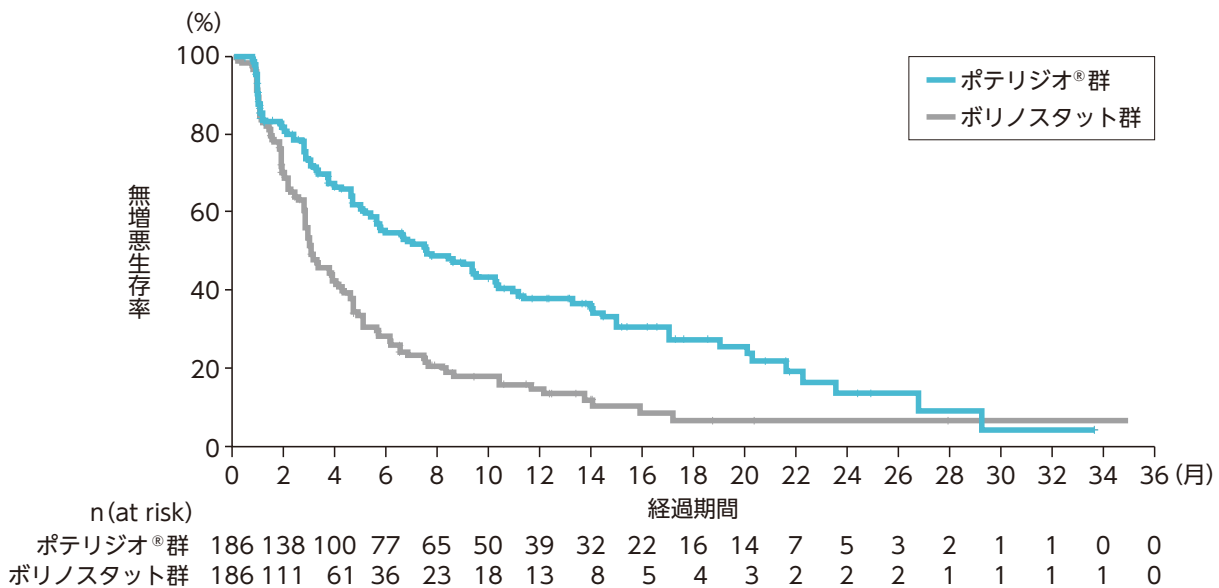
※中央値(最小値~最大値)

MF：菌状息肉腫、SS：セザリー症候群

●無増悪生存期間

再発・難治のCTCL患者372例(ポテリジオ®群186例、ボリノスタット群186例)で評価を行いました。

Kaplan-Meier法により推定した無増悪生存期間中央値は、ポテリジオ®群7.70ヵ月(95%信頼区間:5.67~10.33ヵ月)、ボリノスタット群3.10ヵ月(95%信頼区間:2.87~4.07ヵ月)でした[ハザード比0.53(95%信頼区間:0.41~0.69)、両側 $p<0.0001$ (層別ログランク検定)]。



●抗腫瘍効果

〈最良総合効果〉

最良総合効果では、ポテリジオ®群で不確定CRが5例(確定CRが4例)、不確定PRが60例(確定PRが48例)、不確定奏効率は34.9%(65/186例、95%信頼区間:28.1~42.3%)〔確定奏効率は28.0%(52/186例、95%信頼区間:21.6~35.0%)〕、ボリノスタット群で不確定CRが0例(確定CRが0例)、不確定PRが12例(確定PRが9例)、不確定奏効率は6.5%(12/186例、95%信頼区間:3.4~11.0%)〔確定奏効率は4.8%(9/186例、95%信頼区間:2.2~9.0%)〕でした。

	対象患者数(例)	最良総合効果*(例)					不確定奏効率(%) 〔確定奏効率(%)〕 〔95%信頼区間〕
		不確定CR (確定CR)	不確定PR (確定PR)	SD	PD	NE	
ポテリジオ®群	186	5(4)	60(48)	80	1	40	34.9[28.1~42.3] 〔28.0[21.6~35.0]〕
ボリノスタット群	186	0(0)	12(9)	115	6	53	6.5[3.4~11.0] 〔4.8[2.2~9.0]〕

※CR:完全奏効、PR:部分奏効、SD:安定した病状、PD:疾患の進行、NE:評価不能

【用語の説明】

不確定CR/PR:CRまたはPRを1回確認

確定CR/PR:少なくとも4週間の間隔をあけて連続2回以上CRまたはPRを確認

奏効率:(CR患者数+PR患者数)/対象患者数×100

評価基準はP.87をご参照ください。

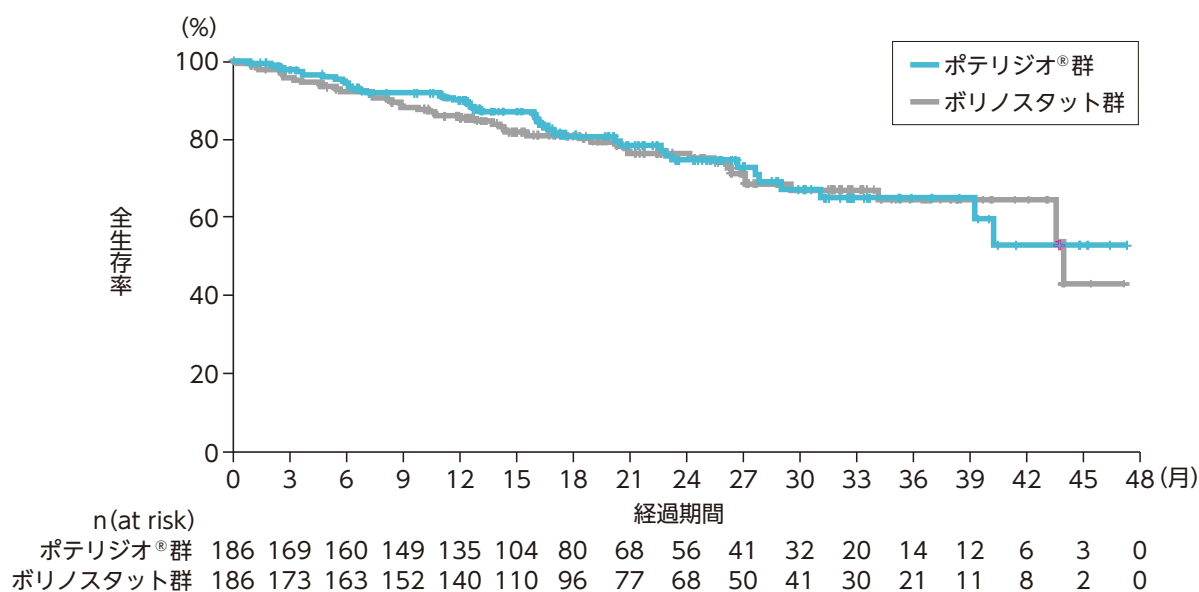
5. 臨床成績

● 全生存期間

再発・難治のCTCL患者372例(ポテリジオ®群186例、ボリノスタット群186例)で評価を行いました。

Kaplan-Meier法により推定した全生存期間中央値は、ポテリジオ®群が未到達、ボリノスタット群43.93ヵ月でした[ハザード比0.93(95%信頼区間: 0.61~1.43)]。

なお、本試験はボリノスタットからポテリジオ®へのone-wayクロスオーバーを認めるなど、全生存期間の群間差を検出する試験デザインになっていないため、探索的な評価であることにご留意ください。



《評価基準》

■ ATL(0761-002試験、0761-003試験)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のClinical Practice Guidelines in Oncologyに採用されている非ホジキンリンパ腫に対する抗腫瘍効果判定基準および慢性リンパ性白血病に対する抗腫瘍効果判定基準、日本臨床腫瘍研究グループ・リンパ腫研究グループ (JCOG・LSG) が作成した非ホジキンリンパ腫に対する抗腫瘍効果判定基準、CTCLの抗腫瘍効果判定基準として用いられているPhysician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) を参考に作成。

末梢血以外の病変の効果判定と、末梢血の効果判定を総合して、総合最良効果を判定した。

総合最良効果判定表

		末梢血以外の病変の最良効果					
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE
末梢血の最良効果	CR	CR	CRu	PR	SD	PD	NE
	PR	PR	PR	PR	SD	PD	NE
	SD	SD	SD	SD	SD	PD	NE
	PD	PD	PD	PD	PD	PD	NE

末梢血以外の病変の効果判定表

総合効果	標的病変	非標的病変		皮膚病変	肝腫大 脾腫	骨髓浸潤	新病変
		節性	節外性				
CR	CR	正常	消失	CR	消失	陰性	なし
CRu	CR	正常	消失	CR	消失	不確定	なし
	CRu	正常	消失	CR	消失	陰性 または 不確定	なし
PR	CR	正常	消失	CR	消失	陽性	なし
	CRu	正常	消失	CR	消失	陽性	なし
	PR	正常 または 非増大	消失 または 非増大	PR	消失 または 非増悪	問わない (未検可)	なし
SD	「CR」、「CRu」、「PR」、「PD」および「NE」のいずれにも判定されない場合						
PD	PD	増大	増大	PD	増悪	陰性化後の 陽性	あり
NE	—	評価不能	評価不能	—	評価不能	—	—

部位別最良効果判定

【末梢血病変】CR：白血球数に対する異常リンパ球の割合が5%未満、かつ正常リンパ球数と異常リンパ球数の総数が4,000/mm³未満、PR：異常リンパ球数(実数)が治療開始前と比べて50%以上の減少、SD：PR未満の効果であるが、PDではない、PD：異常リンパ球数(実数)が治療開始後評価以降の最小値と比べて50%以上の増加、かつ正常リンパ球数と異常リンパ球数の総数が4,000/mm³以上

末梢血病変の最良効果は、各測定時点の効果判定の推移から判定する。CR：PDとなる前にCRを認めた場合、PR：PDとなる前にPRを認め、CRに到達していない場合、SD：CR、PR、PDのいずれにも該当しない場合、PD：4回投与後の治療開始後評価までにPDとなり、それ以前にPR以上の効果が認められない場合

【皮膚病変】PGAに準じて面積および症状を総合して判定。

皮膚病変の最良効果は、各治療開始後評価ごとに判定された効果判定のうち、最良の効果とする。

【標的病変】CR：2方向積和の縮小率が75%以上、かつ1.5cmを超える腫大リンパ節(節性病変)がなく、節外性病変がすべて消失、CRu：2方向積和の縮小率が75%以上、PR：2方向積和の縮小率が50%以上、SD：PR未満の効果であるが、PDではない、PD：2方向積和の増大率が50%以上または新病変の出現

標的病変の最良効果は、各治療開始後評価ごとに判定された効果判定のうち、最良の効果とする。

【末梢血以外の病変】①～⑧の評価結果から、「末梢血以外の病変の効果判定表」に従い、判定を行う。①標的病変の効果判定、②節性非標的病変の効果判定、③節外性非標的病変の効果判定、④皮膚病変の効果判定、⑤肝腫大、脾腫の効果判定、⑥骨髓浸潤の評価、⑦消化管病変の評価、⑧新病変の出現

末梢血以外の病変の最良効果は、各治療開始後評価ごとに判定された効果判定のうち、最良の効果とする。

5. 臨床成績

■ PTCL・CTCL(0761-004試験)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のClinical Practice Guidelines in Oncologyに採用されている非ホジキンリンパ腫に対する抗腫瘍効果判定基準および慢性リンパ性白血病に対する抗腫瘍効果判定基準、Severity-Weighted Assessment Tool改訂版(mSWAT)を参考に作成。

各治療開始後評価において、標的病変、非標的病変、皮膚病変、肝腫大・脾腫、末梢血病変、骨髄での腫瘍縮小効果および新病変の有無の組合せから総合効果を判定し、このうち、最良の総合効果を総合最良効果とした。

総合効果判定表

総合効果	リンパ節/内臓浸潤			皮膚病変	肝腫大 脾腫	末梢血病変	骨髄浸潤	新病変
	標的病変	非標的病変						
		節性	節外性					
CR	CR	正常	消失	CR	消失	CR	陰性	なし
CRu	CR	正常	消失	CR	消失	CR	不確定	なし
	CRu	正常	消失	CR	消失	CR	陰性または 不確定	なし
PR	CR	正常	消失	CR	消失	CR	陽性	なし
	CRu	正常	消失	CR	消失	CR	陽性	なし
	PR	正常または 非増大	消失または 非増大	PR	消失または 非増悪	PR	問わない (未検可)	なし
SD	「CR」、「CRu」、「PR」、「PD」および「NE」のいずれにも判定されない場合							
PD	PD	増大	増大	PD	増悪	PD	陰性化後の 陽性	あり
NE	—	評価不能	評価不能	—	評価不能	—	—	—

部位別最良効果判定

【末梢血病変】CR：白血球数に対する異常リンパ球の割合が5%未満、かつ正常リンパ球数と異常リンパ球数の総数が4,000/mm³未満、PR：異常リンパ球数(実数)が治療開始前と比べて50%以上の減少、SD：PR未満の効果であるが、PDではない、PD：異常リンパ球数(実数)が治療開始後評価以降の最小値と比べて50%以上の増加、かつ正常リンパ球数と異常リンパ球数の総数が4,000/mm³以上

末梢血病変の最良効果は、各測定時点の効果判定の推移から判定する。CR：PDとなる前にCRを認めた場合、PR：PDとなる前にPRを認め、CRに到達していない場合、SD：CR、PR、PDのいずれにも該当しない場合、PD：4回投与後の治療開始後評価までにPDとなり、それ以前にPR以上の効果が認められない場合

【皮膚病変】mSWATの評価に準じる。CR：皮膚病変なし(残存病変と正常皮膚組織の区別が困難な場合には、生検を行い皮膚病変の消失を確認し、CRと判定する)、PR：mSWATスコアが治療開始前と比べて50%以上減少しているが、皮膚病変が残存する、SD：PR未満の効果であるが、PDではない、PD：mSWATスコアが治療開始後評価以降の最小値と比べて25%以上増加または新たに皮膚病変が出現

皮膚病変の最良効果は、各治療開始後評価ごとに判定された効果判定のうち、最良の効果とする。

【標的病変】CR：2方向積和の縮小率が75%以上、かつ腫大リンパ節がなく、節外性病変がすべて消失、CRu：2方向積和の縮小率が75%以上であるが、病変が残存する、PR：2方向積和の縮小率が50%以上75%未満、SD：PR未満の効果であるが、PDではない、PD：2方向積和の増大率が50%以上または新たな節性病変・節外性病変の出現

標的病変の最良効果は、各治療開始後評価ごとに判定された効果判定のうち、最良の効果とする。

CTCLについては、上記の総合効果判定に加え、Global Response Scoreによる総合効果判定を実施した。

Global Response Scoreによる総合効果判定表

総合効果	皮膚病変	標的病変	非標的病変	肝腫大 脾腫	末梢血病変	骨髄浸潤	新病変
CR	CR	いずれの病変もCR ^{*1} である					なし
PR	CR	少なくとも一つはCR ^{*1} であり、いずれの病変もPD ^{*3} でない					なし
	PR	少なくとも一つはCR ^{*1} またはPR ^{*2} であり、かついずれの病変もPD ^{*3} ではない					なし
SD	PR	いずれの病変もCR ^{*1} 、PR ^{*2} およびPDでない					なし
	SD	いずれの病変もPDでない					なし
PD	PD/ 評価不能	いずれかの病変がPDである					
NE	評価不能	—					

※1：標的病変の場合は「CR/CRu」、非標的病変の場合は「正常」、肝腫大・脾腫の場合は「消失」、骨髄浸潤の場合は「陰性」を意味する。

※2：標的病変の場合は「PR」、非標的病変の場合は「非増大」、肝腫大・脾腫の場合は「消失」、骨髄浸潤の場合は「陰性」を意味する。

※3：標的病変の場合は「PD」、非標的病変の場合は「増大」、肝腫大・脾腫の場合は「増悪」、骨髄浸潤の場合は「陽性」を意味する。

CTCL(0761-010試験)

下記の病変区分(皮膚、血液、リンパ節、内臓)における効果に基づいて判定した。全病変区分(皮膚、血液、リンパ節、内臓)における効果および総合効果を、国際皮膚リンパ腫学会(ISCL)、米国皮膚リンパ腫協会(USCLC)、欧州癌研究治療学会(EORTC)皮膚リンパ腫タスクフォースの合意によって定められた効果判定基準に準じた、以下の効果判定方法で評価した。

また、少なくとも4週間の間隔をあけて連続2回以上、CRまたはPRが確認された場合を確定、1回の場合を不確定と定義した。

総合効果判定表

総合効果	定義	皮膚	リンパ節	内臓	血液
CR	病変の臨床的証拠すべての完全な消失	CR	すべての区分でCR/非浸潤		
PR	測定可能病変の縮小	CR	すべての区分でCR/非浸潤ということはなく、PDの区分はない		
		PR	PDの区分はなく、治験薬投与開始前にいずれか他の区分で浸潤がある場合は、1区分以上でCRまたはPRである		
SD	CR、PR、PDの基準に達しない	PR	PDの区分はなく、治験薬投与開始前にいずれか他の区分で浸潤がある場合は、CR、PDの区分はない		
		SD	いずれかの区分でCR/非浸潤、PR、SDであり、PDの区分はない		
PD	PD	いずれかの区分でPD			
再発	CRを得ていた被験者における病変の再発	いずれかの区分で再発			

部位別最良効果判定

【皮膚病変】mSWATの評価に準じる。CR：皮膚病変の100%消失、PR：T1、T2またはT4の皮膚病変のみの被験者において、皮膚病変が治験薬投与開始前から50～99%消失し、新しい腫瘍(T3)は認められない、SD：T1、T2またはT4の皮膚病変のみの被験者において、皮膚病変が治験薬投与開始前から<25%増加、ないし<50%消失し、新しい腫瘍(T3)は認められない、PD：(1)皮膚病変が治験薬投与開始前から≥25%増加、または(2)T1、T2またはT4の皮膚病変のみの被験者において、新しい腫瘍(T3)が認められる、または(3)効果消失：CRまたはPRを得た被験者において、最低値と治験薬投与開始前スコアの50%との合計を超える皮膚スコアの上昇、再発：CRを得た被験者における疾患再発

【血液病変】CR：B₀、PR：治験薬投与開始前に高い血中腫瘍細胞数(B₂)であった被験者において、血中腫瘍細胞数の定量的測定で治験薬投与開始前から>50%減少、SD：CR、PR、PDの基準に達しない、PD：(1)B₀からB₂、または(2)治験薬投与開始前から>50%の増加、および腫瘍性細胞が5000/μL以上、または(3)効果消失：治験薬投与開始前にはB₂でありPRが得られた被験者において、最低値から>50%の増加および腫瘍性細胞数が5000/μL以上、再発：CRが得られた被験者において、腫瘍性血液リンパ球が≥B₁に増加

【リンパ節】CR：治験薬投与開始前のリンパ節の評価に用いた方法で、すべてのリンパ節のGTDが15mm以下、また、GTDが10mm超15mm以下の場合は、短径が10mm以下、PR：治験薬投与開始前と比較してSPDの累積減少が50%以上で、新たなリンパ節(GTDが15mm超、またはGTDが10mm超15mm以下の場合は、短径が10mm超)の出現なし、SD：CR、PRまたはPDの基準に達しない、PD：以下のいずれかに該当する場合：(1)リンパ節のSPDが治験薬投与開始前から50%以上増大、(2)効果消失：PRが得られた被験者で、リンパ節のSPDが最小値に比して50%超増大、(3)PRが得られなかった被験者(治験薬投与開始前から50%未満の縮小)で、リンパ節の大きさが最小値から50%超増大、(4)GTDで15mm超の新たなリンパ節の出現、またはGTDが10mm超15mm以下の場合は短径が10mm超の新たなリンパ節の出現、再発：(1)GTDで15mm超、またはGTDが10mm超15mm以下の場合は短径が10mm超の新たなリンパ節の出現、(2)治験薬投与開始前に選択し、CRと評価されたリンパ節の再発(GTDで15mm超、またはGTDが10mm超15mm以下の場合は短径が10mm超)、評価不能：治験薬投与開始前に存在が確認されたものの測定しなかったまたはその後測定不能となったために、評価時点でそのリンパ節の状態を判定することができないもの

【内臓】CR：(1)治験薬投与開始前に選択したすべての病変がSPDで100%縮小、(2)肝臓、脾臓、または治験薬投与開始前に浸潤ありと考えられた臓器が、画像上で正常とみなされる、(3)肝臓または脾臓の画像上で、結節が認められない、PR：(1)脾結節、肝結節または治験薬投与開始前に異常であったすべての臓器の測定可能病変のSPDが50%以上縮小、(2)肝臓または脾臓の浸潤が増大(PDに該当)しておらず、新たな浸潤病変がない、SD：CR、PRまたはPDの基準に達しない、PD：以下のいずれかに該当する場合：(1)治験薬投与開始前に浸潤があった臓器で、SPDが50%超増大、(2)新たな臓器浸潤、(3)効果消失：PRが得られた被験者で、以前の臓器浸潤がSPDで最小値に比して50%超増大、(4)PRが得られなかった被験者(治験薬投与開始前から50%未満の縮小)で、臓器浸潤の大きさが最小値から50%超増大、再発：(1)CRが得られた被験者における新たな臓器浸潤の出現、(2)治験薬投与開始前に選択し、CRと評価されたいずれかの病変が再発[GTDで10mm以上および/または再構成間隔(reconstruction interval)が2倍以上]、評価不能：治験薬投与開始前に存在が確認されたものの測定しなかったまたはその後測定不能となったために、評価時点でその病変の状態を判定することができないもの

6. Q & A

Q

臨床試験で対象としたATL患者の病型別の効果を教えてください。

A

国内臨床試験では、急性型、リンパ腫型および予後不良因子※を有する慢性型を対象としました。有効性は下表をご参照ください。また、安全性については病型別で大きな差異はありませんでした。

※BUN高値、LDH高値またはアルブミン低値のいずれかを有する

〈国内第Ⅱ相試験 [ATL/単剤投与 (0761-002試験)] における病型別総合最良効果〉

病型による有効性の差の解析は行っていないが、急性型は14例中CRが5例、PRが1例、リンパ腫型は6例中CRが1例、PRが1例、予後不良因子を有する慢性型は6例中CRが2例、PRが3例でした。なお、本試験では、難治例（寛解に到達しなかった治療抵抗例）、くすぶり型および予後不良因子を有さない慢性型は対象から除外していました。

病型	例	最良効果※ ¹ (例)						奏効患者数※ ² (例)
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE	
急性型	14	5	0	1	0	8	0	6
リンパ腫型	6	1	0	1	2	2	0	2
予後不良因子を有する慢性型	6	2	0	3	0	1	0	5

〈国内第Ⅱ相試験 [ATL/併用投与 (0761-003試験)] における病型別総合最良効果〉

急性型は、ポテリジオ®+mLSG15群で20例中CRが9例、CRuが2例、PRが6例、mLSG15群で17例中CRが4例、CRuが1例、PRが6例、リンパ腫型は、それぞれ6例中CRuが3例、PRが2例に対し、7例中CRが1例、CRuが2例、PRが4例、予後不良因子を有する慢性型は、ポテリジオ®+mLSG15群で3例中CRuが1例、PRが2例でした。なお、本試験では、くすぶり型および予後不良因子を有さない慢性型は対象から除外していました。

	病型	例	最良効果※ ¹ (例)						完全寛解患者数※ ³ (例)	奏効患者数※ ² (例)
			CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
ポテリジオ® + mLSG15群	急性型	20	9	2	6	1	2	0	11	17
	リンパ腫型	6	0	3	2	0	0	1	3	5
	予後不良因子を有する慢性型	3	0	1	2	0	0	0	1	3
mLSG15群	急性型	17	4	1	6	2	2	2	5	11
	リンパ腫型	7	1	2	4	0	0	0	3	7
	予後不良因子を有する慢性型	0	—	—	—	—	—	—	—	—

※1：CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢の進行、NE：評価不能

※2：CR患者数+CRu患者数+PR患者数

※3：CR患者数+CRu患者数

Q

臨床試験で対象としたPTCL・CTCL患者の組織型別の効果を教えてください。

A

国内臨床試験に組み入れられたPTCL・CTCLの内訳は、それぞれPTCL-NOS、AITL、ALCL (ALK陰性)、およびMF、c-ALCLでした。また、国際共同臨床試験に組み入れられたCTCLの内訳はMFおよびSSでした。
有効性は下表をご参照ください。また、安全性については、被験者数が限られていることもあり、組織型別で大きな差異はありませんでした。

〈国内第Ⅱ相試験 [PTCL・CTCL/単剤投与 (0761-004試験)] における組織型別最良効果〉
組織型別最良効果では、PTCLは29例中CRが4例、CRuが1例、PRが5例であり、奏効率は34.5%(10/29例)、CTCLは8例中PRが3例でした。

組織型	例	最良効果※1 (例)						奏効患者数※2 (例)
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE	
PTCL	29	4	1	5	9	10	0	10
PTCL-NOS	16	1	0	2	6	7	0	3
AITL	12	3	0	3	3	3	0	6
ALCL (ALK陰性)	1	0	1	0	0	0	0	1
CTCL	8	0	0	3	4	1	0	3
MF	7	0	0	2	4	1	0	2
c-ALCL	1	0	0	1	0	0	0	1

CTCLについては、Global Response Scoreによる総合最良効果も評価しました。8例中PRが4例でした。

組織型	例	最良効果※1 (例)					奏効患者数※2 (例)
		CR	PR	SD	PD	NE	
CTCL	8	0	4	3	1	0	4
MF	7	0	3	3	1	0	3
c-ALCL	1	0	1	0	0	0	1

※1：CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢の進行、NE：評価不能

※2：CR患者数+CRu患者数+PR患者数、ただし、Global Response Scoreの場合は、CR患者数+PR患者数

〈国際共同第Ⅲ相試験 [CTCL/単剤投与 (0761-010試験)] における組織型別無増悪生存期間〉

組織型	ボリノスタット群		ポテリジオ®群		ハザード比
	患者数 (例)	中央値(月) [95%信頼区間]	患者数 (例)	中央値(月) [95%信頼区間]	
MF	99	3.10 [2.87, 4.70]	105	5.40 [3.97, 7.57]	0.72
SS	87	3.13 [2.83, 3.87]	81	13.30 [7.70, 17.07]	0.32

MF：菌状息肉腫、SS：セザリイ症候群

Q

投与中止・投与延期基準はありますか？

A

国内臨床試験(ATL/単剤投与、PTCL・CTCL/単剤投与)では、以下に示す基準で投与中止、投与延期を検討しました。

投与中止基準：

- ・本剤による治療中に、増悪した場合、重篤な有害事象により治療継続が困難になった場合または患者が投与中止を望んだ場合

投与延期基準：

- ・本剤による治療期間中に、Grade 4の血液毒性またはGrade 3以上の非血液毒性が認められた場合

国内臨床試験(ATL/併用投与)では、以下に示す基準を追加して投与中止、投与延期を検討しました。

投与中止基準(併用投与时)：

- ・PD等により後治療を開始する場合
- ・敗血症、肺炎、5日以上持続する発熱性好中球減少症等の重篤な感染症が既に1回発現しており、再度重篤な感染症が発現した場合

投与延期基準(併用投与时)：

- ・mLSG15療法(VCAP)投与前の好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の場合またはmLSG15療法(AMP、VECP)投与前の好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の場合
- ・mLSG15療法(第2～4コースのVCAP投与前)の本剤投与前の好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の場合またはmLSG15療法(第1コースのVCAP投与後および第1～4コースのVECP投与前)の本剤投与前の好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の場合
- ・総ビリルビン $>2.0\text{mg/dL}$ (原疾患による肝浸潤に起因すると判断される場合においては $>3.0\text{mg/dL}$)または血清クレアチニン $>2.0\text{mg/dL}$ の場合
- ・敗血症、肺炎、5日以上持続する発熱性好中球減少症等の重篤な感染症が発現した場合

国際共同臨床試験(CTCL/単剤投与)では、以下に示す基準で投与中止、投与延期を検討しました。

投与中止基準：

- ・PDの場合
- ・忍容できない有害事象[Infusion reaction、過敏症(アレルギー性)反応、皮疹など]が認められた場合
- ・ステロイドの全身投与の開始
- ・治験医師が中止すべきと判断した場合または患者が投与中止を望んだ場合
- ・妊娠が確認された場合

投与延期基準：

- ・投与を延期すべき有害事象が認められた場合

Q

本剤による皮膚障害の発症機序は解明されていますか？

A

本剤投与による皮膚障害の明確な発症機序は解明されていませんが、既知の報告等から、現時点では、以下のような仮説を考察しています。SJS/TEN等の重症薬疹の発生に制御性T細胞が関与することが報告されており、制御性T細胞には本剤の標的であるCCR4が発現していることが知られています。本剤は末梢血中の制御性T細胞を抑制することが知られており、同様な作用が皮膚組織でも働いて何らかの免疫異常をきたした可能性が考えられます¹⁰⁾。一方で、患者要因(特定のHLAアリル保有)に関連した併用薬剤の感作¹¹⁾およびウイルス感染・再活性化等の免疫刺激による可能性¹²⁾を唱える専門家の意見もあります。これらの仮説から、複数の要因が関与している可能性もあり、現在、専門家とともに本剤投与による皮膚障害発症機序の解明に取り組んでおります。



本剤投与により寛解した症例の再発・再燃後に、本剤を再投与した経験はありますか？

A

再発・再燃ATL、PTCLまたはCTCLを対象とした国内臨床試験では、ATL症例2例、PTCL症例4例、CTCL症例2例に、本剤の再投与が行われました。再投与時の総合最良効果、投与回数、副作用等は以下のとおりです。

なお、再発・難治性CTCLを対象とした国際共同臨床試験では、再投与の実施はありませんでした。

〈再投与例における総合最良効果、副作用等〉

疾患	用量 (mg/kg)	総合最良効果※		投与 回数 (回)	投与中止 理由	副作用
		初回投与	再投与			
国内第Ⅰ相試験(0761-0501試験)						
ATL	0.01	PR	NE	2	3回目投与 前に有害事 象が発現し たため	Grade 3のアスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加、アラニンアミノトランス フェラーゼ増加、高ビリルビン血症
国内第Ⅱ相試験[ATL/単剤投与(0761-002試験)]						
ATL	1.0	PR	PR	6	6回目投与 終了後に、 PDが 確 認 されたため	Grade 2の注入に伴う反応、リンパ球数 減少、アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェ ラーゼ増加
国内第Ⅱ相試験[PTCL・CTCL/単剤投与(0761-004試験)]						
PTCL	1.0	PR	PR	8	—	Grade 3のリンパ球数減少、白血球数減 少、Grade 2の好中球数減少
	1.0	PR	SD	8	—	Grade 3のリンパ球数減少
	1.0	CR	PR	8	—	Grade 4のリンパ球数減少、Grade 3の 紅斑性皮疹、Grade 2の発熱、血中リン 減少、白血球数減少
	1.0	PR	PR	8	—	Grade 2の丘疹性皮疹
CTCL	1.0	PR	PR	8	—	Grade 4のリンパ球数減少、Grade 3の 白血球数減少、Grade 2の好中球数減 少、紅斑性皮疹
	1.0	PR	SD	8	—	Grade 3のリンパ球数減少、Grade 2の 血中カリウム増加、末梢性ニューロパチー

※CR：完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、NE：評価不能

副作用名およびGradeは、国内第I相試験および国内第II相試験(ATL/単剤投与)はMedDRA/J v13.1 PTおよびCTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版、国内第II相試験(PTCL・CTCL/単剤投与)はMedDRA/J v15.1 PTおよびCTCAE v4.0 日本語訳 JCOG版に準じた。

化学療法未治療ATLを対象とした国内臨床試験では、臨床試験終了後かつ本剤発売後に、ポテリジオ®+mLSG15群の再発・難治例3例に本剤の再投与が行われました。なお、本試験では、本剤の投与回数は8回と規定しており、8回を超えて本剤が投与された症例はありません。

Q 本剤投与開始時より皮膚科と連携する理由はなぜですか？

A 本剤投与により高頻度で重度の皮膚障害の発現が報告されていること、皮膚障害発現時に備え本剤投与開始時から皮膚の状態の推移を観察する必要があること、皮膚障害の症状が短期間で急速に進行し重症化するおそれがあること、また、皮膚障害とATL皮膚病変の鑑別が困難な場合があることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携して治療を行ってください。皮膚障害が発現した場合には、皮膚科に相談の上で早期段階より適切な診断・処置を行ってください。また、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、皮膚科に相談の上で適切な処置を行ってください。

Q 同種造血幹細胞移植前に使用した経験はありますか？

A 市販後の再発・難治性ATL特定使用成績調査では、8.6% (49/573例) で同種造血幹細胞移植前に本剤が使用されており、65.3% (32/49例) の症例で急性移植片対宿主病 (GVHD) が認められ、GradeⅢ-ⅣのGVHDは43.8% (14/32例) でした。また、24.5% (12/49例) の症例で慢性GVHDが認められました。全国調査を基にした後ろ向き比較研究¹³⁾ では、同種造血幹細胞移植前に本剤を投与した場合、GradeⅢ-Ⅳの急性GVHDが30.9% (25/81例) の症例に発現していました。一方、本剤を投与しなかった場合、17.2% (150/873例) の症例にGradeⅢ-Ⅳの急性GVHDが発現したと報告されています。また、非再発死亡率は本剤を投与した患者では43.7%であり、本剤を投与しなかった患者では25.1%と報告されています¹³⁾。なお、本剤を投与しなかったATL患者における同種造血幹細胞移植後の急性GVHDの発現割合は約70%、GradeⅢ-Ⅳの発現割合は約22%、慢性GVHDの発現割合は約50%であったことが報告¹⁴⁾ されています。本剤は制御性T細胞の減少作用を示すことが知られており¹⁵⁾、GVHDなどのリスクが増加する可能性は否定できませんので、移植前に本剤を投与する場合には慎重に検討ください。

Q 同種造血幹細胞移植後に使用した経験はありますか？

A 市販後の再発・難治性ATL特定使用成績調査では、6.5% (37/573例) で同種造血幹細胞移植後に本剤が使用されており、16.2% (6/37例) の症例でGVHDが認められました。本剤は制御性T細胞の減少作用を示すことが知られており¹⁵⁾、GVHDなどのリスクが増加する可能性は否定できません。また、本剤投与により制御性T細胞以外のCCR4陽性のT細胞 (Th2細胞、Th17細胞等) も減少するため、同種造血幹細胞移植後に投与される併用薬剤 (免疫抑制剤等) によっては、本剤投与に伴う感染症誘発の恐れがありますので、慎重に検討ください。

Q 本剤に対する抗体産生の報告はありますか？

A 国内臨床試験では、安全性評価対象の109例中いずれの症例においても、本剤投与後に抗モガムリズマブ抗体は検出されませんでした。再投与された症例においても、抗モガムリズマブ抗体は検出されませんでした。
国際共同臨床試験では、311例中15例 (4.8%) で本剤投与後に抗モガムリズマブ抗体が検出されましたが、中和抗体は検出されませんでした。
ATL、PTCL、CTCL以外の疾患を対象とした国内および海外の臨床試験においても、抗モガムリズマブ抗体および中和抗体の検出が報告されていますが、抗モガムリズマブ抗体産生による安全性・有効性に対する影響は明らかになっておりません。

Q 本剤投与による自己免疫性疾患の発症または増悪は報告されていますか？

A 国内臨床試験では、乾癬の悪化2例、多発性筋炎1例、サルコイドーシス1例が認められています。また、国際共同臨床試験では、リウマチ性多発筋痛1例、多発性筋炎1例が認められています。本剤投与により制御性T細胞が減少するため、自己免疫性疾患のリスクが増加する可能性は否定できません。

Q 中枢神経系(CNS)に移行しますか？

A 非臨床試験(カニクイザル)では、単回静脈内投与時の血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度比は、脳で0.01、小脳で0.01、下垂体で0.10以下でした。なお、髄液への移行は確認しておりません。

Q 生理食塩液に希釈した際の安定性データを教えてください。

A 本剤30mgまたは100mgを日局生理食塩液200mLで希釈し、室温・室内散光下で24時間保存したとき、含量、性状および純度に変化は認められませんでした。また、本剤30mgを日局生理食塩液250mLで希釈し、室温・室内散光下で48時間保存したとき、含量および生物学的活性に変化は認められませんでした。

Q 承認時までの臨床試験に組み入れられなかった病型に関する市販後における安全性、有効性情報を教えてください。

A 市販後の再発・難治性ATL特定使用成績調査において、承認時までの臨床試験に組み入れられなかった「慢性型」、「くすぶり型」および「皮膚型」の症例が登録されました。各病型における副作用発現割合はそれぞれ90.0% (9/10例)、88.9% (8/9例) および75.0% (3/4例) でした。各病型における重篤な副作用発現割合はそれぞれ60.0% (6/10例)、44.4% (4/9例) および50.0% (2/4例) でした。

また、各病型における総合判定(最良効果)での有効率はそれぞれ66.7% (6/9例)、71.4% (5/7例) および100.0% (2/2例) であり、総合判定(本剤投与終了時)での有効率はそれぞれ66.7% (6/9例)、71.4% (5/7例) および100.0% (2/2例) でした。

また、市販後の再発・難治性PTCL/CTCL特定使用成績調査において、承認時までの臨床試験に組み入れられなかった「皮膚原発 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫」が1例登録されました。本症例に副作用は認められたものの、重篤な副作用は認められませんでした。なお、本症例の総合判定(最良効果及び本剤投与終了時)はいずれもPDでした。

7. 付 録

調製法

- 調製には必ず日局生理食塩液を用いてください。
- 本剤のバイアルは振盪しないでください。また、激しく攪拌しないでください。
- 用時調製とし、調製後は速やかに使用してください。また、バイアル内の残液は廃棄してください。



①患者の体重から、本剤の1回あたりの投与量を算出し(参考P.95「ポテリジオ®体重換算表」)、必要なバイアル数を用意します。

②バイアルから必要量の本剤を注射筒で抜き取ります。

注意：コアリングが発生しないように注意してください。



③200～250mLの日局生理食塩液に本剤を注入します。

注意：用時調製してください。

注意：日局生理食塩液以外は使用しないでください。



④静かに混合します。

注意：激しく振らないでください。

注意：調製後は速やかに使用してください。また、バイアル内の残液は廃棄してください。

注意：投与前に外観に異常がないことを目視にて確認してください。

●必要量

$$\begin{aligned} \text{1回投与量} &= 1\text{mg/kg} \\ \text{必要量(mL)} &= \text{体重(kg)} \times \frac{1(\text{mg/kg})}{4(\text{mg/mL})} \end{aligned}$$

〈ポテリジオ® 体重換算表〉

体重 (kg)	投与量 (mL)	必要なバイアル数 (本)	体重 (kg)	投与量 (mL)	必要なバイアル数 (本)
30	7.5	2	60	15.0	3
35	8.8	2	65	16.3	4
40	10.0	2	70	17.5	4
45	11.3	3	75	18.8	4
50	12.5	3	80	20.0	4
55	13.8	3	85	21.3	5

本剤は1バイアル(5mL)中にモガムリズマブ(遺伝子組換え) 20mgを含有します。

投与法

- 本剤の投与は他剤との混注を避け、独立したラインで投与してください。
- 本剤は必ず静脈内投与とし、皮下・筋肉内には投与しないでください。
- 本剤は2時間かけて点滴静注してください。(急速静注しないでください。)

- ・ 輸液ポンプまたは自然落下方式で、2時間かけて点滴静注してください。
- ・ 本剤は免疫グロブリン製剤であり、pHは5.2～5.8、浸透圧比は約1に調整されていることから、皮膚や皮下組織に障害を与える可能性は低いと考えられます。もしも、投与部位で発赤や腫脹が認められた場合は、必要に応じて抗炎症剤や副腎皮質ステロイド剤等で対処してください。

6. 用法及び用量

〈CCR4陽性のATL〉

通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを2週間間隔で8回点滴静注する。

なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL〉

通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。

〈再発又は難治性のCTCL〉

通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。

14.1.2 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液200～250mLに添加する。

14.1.3 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.4 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.6 他の薬剤との混注はしないこと。

8. 参考文献

- 1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死症)(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹)[平成18年11月作成(平成29年6月改定)]
- 2) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群)[平成18年11月作成(平成29年6月改定)]
- 3) Yonekura K, et al. J Dermatol. 2014; 41: 239 024-828
- 4) 申請時評価資料 臨床試験(CCR4陽性の再発・再燃ATL国内第Ⅱ相臨床試験)
- 5) Ishida T, et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 837 020-773
- 6) 申請時評価資料 臨床試験(CCR4陽性の化学療法未治療ATL国内第Ⅱ相臨床試験)
- 7) 申請時評価資料 臨床試験(CCR4陽性の再発・再燃PTCL・CTCL国内第Ⅱ相臨床試験)
- 8) Ogura M, et al. J Clin Oncol. 2014; 32: 1157 024-676
- 9) 申請時評価資料 臨床試験(再発・難治性CTCL国際共同第Ⅲ相臨床試験)
- 10) Azukizawa H, et al. Eur J Immunol. 2005; 35: 1722 022-606
- 11) Ozeki T, et al. Hum Mol Genet. 2011; 20: 1034 022-605
- 12) Tohyama M, et al. J Dermatol. 2011; 38: 222 022-607
- 13) Fuji S, et al. J Clin Oncol. 2016; 34: 3426 027-759
- 14) Kanda J, et al. Blood. 2012; 119: 2141 025-965
- 15) Sugiyama D, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110: 17945 028-319

9. 問合せ先

●本資料の請求先及び問合せ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00 ～ 17:30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

<https://medical.kyowakirin.co.jp>

●「ポテリジオ®テストIHC」「ポテリジオ®テストFCM」に関する問合せ

日立化成ダイアグノスティックス・システムズ株式会社 学術担当

〒104-6004 東京都中央区晴海1-8-10

電話 03-6219-7608

受付時間 9:00 ～ 17:30（土・日・祝日を除く）

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

抗悪性腫瘍剤 ヒト化抗CCケモカイン受容体4(CCR4)モノクローナル抗体

薬価基準収載

ポテリジオ点滴静注20mg

モガムリズマブ(遺伝子組換え)製剤
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、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、以下の事項に注意すること。[11.1.2参照]
- 重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
 - 皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、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

3. 組成・性状		
3.1 組成		
販売名	ポテリジオ点滴静注20mg	
容量	1バイアル5mL	
有効成分	モガムリズマブ(遺伝子組換え)	20mg
添加剤	グリシン	112.5mg
	ポリソルベート80	1mg
	塩酸	(適量)
	水酸化ナトリウム	(適量)
	クエン酸水和物	2.0～2.5mg

本剤の有効成分モガムリズマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

3.2 製剤の性状	
販売名	ポテリジオ点滴静注20mg
色・性状	無色澄明の注射液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)

4. 効能又は効果
- CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫
 - 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性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

5. 効能又は効果に関連する注意
- 〈効能共通〉
- 5.1 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。〈CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)、再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)〉
- 5.2 CCR4抗原は、フローサイトメトリー(FCM)又は免疫組織化学染色(IHC)法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。[17.1.1-17.1.3参照]
- 〈CCR4陽性のATL〉
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、[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]
- 〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL、再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)〉
- 5.4 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、[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。[17.1.3、17.1.4参照]

6. 用法及び用量
- 〈CCR4陽性のATL〉
- 通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを2週間間隔で8回点滴静注する。
- なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。
- 〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL〉
- 通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。
- 〈再発又は難治性のCTCL〉
- 通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意
- 〈効能共通〉
- 7.1 本剤投与時にあらわれることがあるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の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等の前投与を行うこと。Infusion reactionを認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開の場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後にInfusion reactionが再度発現し投

- 与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと。[8.1、11.1.1参照]
- 7.2 本剤は2時間かけて点滴静注すること。
- 〈化学療法未治療のCCR4陽性のATL〉
- 7.3 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 7.4 本剤を含むがん化学療法は、[17.臨床成績]の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.2参照]
- 〈再発又は難治性のCCR4陽性のATL又はPTCL、再発又は難治性のCTCL〉
- 7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意
- 8.1 本剤投与は、重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは初回投与時の投与後8時間以内に多く認められるが、それ以降や2回目投与以降の本剤投与時にもあらわれることがあり、また、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度のInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。[7.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。[9.1.4、11.1.4参照]
- 8.3 重度の血液毒性があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[11.1.6参照]
- 8.5 本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]
- 8.6 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 感染症を合併している患者
- 好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。[11.1.3、11.1.6参照]
- 9.1.2 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者
- 本剤投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。
- 9.1.3 重篤な骨髄機能低下のある患者
- 好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。[11.1.6参照]
- 9.1.4 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者
- 本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.4参照]
- 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。本剤を用いた動物実験(サル)において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胎・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。
- 9.6 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すること。ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。
- 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。
- 9.8 高齢者
- 患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。
- 一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用		
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
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	

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 Infusion reaction(40.9%:単、44.8%:併)
- 発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度のInfusion reactionを認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うこと。また、異常が認められた場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.1、8.1参照]
- 11.1.2 重度の皮膚障害
- 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明:単・併)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.4%:単)、薬疹(3.0%:単)、発疹(1.9%:単、3.4%:併)、丘疹性皮膚疹(0.4%:単、20.7%:併)、紅斑性皮膚疹(0.4%:単、6.9%:併)等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。[1.2参照]
- 11.1.3 感染症(23.9%:単、58.6%:併)
- 細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認め

- られた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]
- 11.1.4 B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎(頻度不明:単・併)、肝炎(0.4%:単)
異常が認められた場合は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.4参照]
- 11.1.5 腫瘍崩壊症候群(1.1%:単、20.7%:併)
異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)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すること。[8.5参照]
- 11.1.6 重度の血液毒性
リンパ球減少(71.3%:単、96.6%:併)、白血球減少(5.7%:単、100%:併)、好中球減少(5.7%:単、100%:併)、血小板減少(2.3%:単、89.7%:併)、発熱性好中球減少症(0.8%:単、89.7%:併)、貧血(1.1%:単、96.6%:併)及びヘモグロビン減少(0.4%:単)があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1、9.1.3参照]
- 11.1.7 肝機能障害
ALT上昇(12.9%:単、37.9%:併)、AST上昇(10.6%:単、27.6%:併)、ALP上昇(9.1%:単、17.2%:併)、LDH上昇(5.3%:単、24.1%:併)、高ビリルビン血症(2.7%:単、13.8%:併)、 γ -GTP上昇(1.9%:単、6.9%:併)及び肝機能異常(0.8%:単、13.8%:併)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.8 間質性肺疾患
間質性肺炎(0.4%:単、10.3%:併)、肺炎(0.4%:単、3.4%:併)等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.9 高血糖(2.3%:単、37.9%:併)

注)発現頻度は、単:本剤の単独投与時、併:本剤の併用投与(VCAP/AMP/VECP療法)時に基づく。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	10%以上	5～10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、末梢性ニューロパチー、不眠症
眼			霧視
血液			好酸球増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器		血圧上昇、頻脈	血圧低下、ほてり、潮紅、左室機能不全、心拍数増加、心室性期外収縮、心電図QT延長、急性心筋梗塞
呼吸器			低酸素血症、咳嗽、口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉、胸水、喘鳴
消化器	悪心	下痢	便秘、嘔吐、口内炎、口内乾燥、腹痛、腹部不快感
泌尿器			蛋白尿、クレアチニン上昇、尿中血陽性、急性腎障害、血中尿素増加、尿中ウロビリノーゲン増加
皮膚			そう痒症、脱毛症、多汗症
筋・骨格系			筋骨格痛、関節痛、筋痙攣、背部痛、四肢痛、筋力低下、頸部痛
代謝	電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、マグネシウム)	低アルブミン血症	高尿酸血症、低リン酸血症、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性
その他	発熱、疲労、悪寒		食欲減退、浮腫、倦怠感、体重増加、無力症、めまい、体重減少、CRP上昇、低体温、サイトカイン放出症候群

11.2.2 併用投与(VCAP/AMP/VECP療法)

	40%以上	20～40%未満	20%未満
精神・神経系	頭痛	味覚異常、末梢性ニューロパチー	振戦、不眠症、感覚鈍麻
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器			血圧上昇、血管炎、血管障害、心電図QT延長、駆出率減少、血圧低下、心拍数増加、ほてり
呼吸器		口腔咽頭痛	咳嗽、鼻出血、酸素飽和度低下、口腔咽頭不快感
消化器	悪心、便秘、口内炎、嘔吐	下痢	腹痛、口腔内出血、口唇炎、口内乾燥、痔核、歯肉痛、口腔障害、消化不良、腹部不快感
泌尿器			クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血中尿素上昇、腎障害
皮膚	脱毛症		紫斑
筋・骨格系			四肢痛、背部痛
代謝	電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム)、低アルブミン血症	低リン酸血症	総蛋白減少、脱水
その他	発熱、食欲減退、体重減少、倦怠感	浮腫、悪寒	CRP上昇、体重増加、注入部位血管外漏出、めまい、胸痛、疼痛、注射部位反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 パイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。
- 14.1.2 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液200～250mLに添加する。
- 14.1.3 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 14.1.4 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。
- 14.1.6 他の薬剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 国内外の臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。
- 15.1.2 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1パイアル

- 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。

2020年9月改訂(第2版)〈JⅡ版〉の電子添文に基づき作成

製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

【文献請求先及び問合せ先】
くすり相談窓口 0120-850-150
<https://medical.kyowakirin.co.jp>

®登録商標

