

エザルミア 適正使用ガイド

監修：愛知県がんセンター 血液・細胞療法部 部長 楠本 茂 先生

抗悪性腫瘍剤
EZH1/2阻害剤

薬価基準収載



エザルミア[®]錠 50mg
エザルミア[®]錠 100mg

一般名／バレメスタットシル酸塩 (Valemetostat Tosilate)

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分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、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。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。

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



第一三共株式会社

はじめに

エザルミア(一般名: バレメトスタットシル酸塩)は、がんの悪性形質・幹細胞性の維持に重要な役割を果たすエピジェネティックモジュレーターであるenhancer of zeste homolog (EZH) 1とEZH2の選択的阻害薬です。国内第Ⅱ相試験(DS3201-A-J201試験、以下「J201試験」)、国際共同第Ⅰ相試験(DS3201-A-J101試験、以下「J101試験」)及び国際共同第Ⅱ相試験(DS-3201-A-U202試験、以下「U202試験」)において、「再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫」・「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」に対する臨床的有用性が認められました。

本冊子では、エザルミアを適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与方法、投与にあたっての注意事項、注意すべき副作用について解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子添文及び本冊子を熟読の上、適正なご使用をお願いいたします。

【効能又は効果】

○再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫^{※1}

○再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫^{※2}

※1 成人T細胞白血病リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma、以下ATLL)

※2 末梢性T細胞リンパ腫(peripheral T-cell lymphoma、以下PTCL)

〈本冊子で引用した臨床試験〉

試験名	概要	対象患者(安全性解析対象)
DS3201-A-J101試験 (J101試験)	再発又は難治性のNHL患者(PTCL患者及びATLL患者含む)を対象とした国際共同第Ⅰ相試験	・用量拡大パート(200mg投与): ATLLコホート: ATLL患者(12例) PTCLコホート: PTCL患者(55例)
DS3201-A-J201試験 (J201試験)	再発又は難治性のATLL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験	ATLL患者(25例)
DS-3201-A-U202試験 (U202試験)	再発又は難治性のPTCL患者及びATLL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験	・コホート1: PTCL患者(133例)

NHL: 非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma)

〈本冊子における集計対象〉

ATLL: J101試験及びJ201試験のATLL患者(37例)

PTCL: J101試験及びU202試験のPTCL患者(188例)

目次

投与開始前の 注意事項

1. 投与開始前の注意事項	4
効能又は効果	4
適応となる患者の確認	4
注意を要する患者	7

投与中の 注意事項

2. 投与中の注意事項	8
投与方法	8
用法及び用量	8
注意事項	8
注意を要する副作用	12
骨髄抑制	12
感染症	18
二次性悪性腫瘍	22

参考情報

3. 副作用等	27
----------------	----

1 投与開始前の注意事項

効能又は効果

- 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
- 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

適応となる患者の確認

本剤の最新の電子添文「17. 臨床成績」に記載されている臨床試験(ATLL：J201試験、PTCL：U202試験)における有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者を適切に選択してください。

臨床試験の主な選択基準・除外基準は以下のとおりです。

【J201試験】

主な 選択 基準	・モガムリズマブ投与歴のある患者、あるいはモガムリズマブ不耐もしくは適応外で1レジメン以上の全身化学療法を施行した患者 ・ECOG PSが0～2の患者 ・スクリーニング検査時に、以下の臓器機能を有する患者。ただし、検査結果が輸血、造血因子製剤等の影響を受けていないこと ・好中球数：1,000/μL以上 ・血小板数：75,000/μL以上 ・ヘモグロビン値：8.0g/dL以上 ・血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼ：施設基準値上限 (upper limit of normal：ULN)の3倍以下 ・総ビリルビン：ULNの1.5倍以下 ・血清クレアチニン：ULNの1.5倍以下、又はCockcroft-Gault式で算出したクレアチニンクリアランスが30mL/min以上
主な 除外 基準	・以下のいずれかの既往症(登録前6ヵ月以内)又は合併症を有する患者 ・慢性うっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会心機能分類のクラスⅢ以上) ・不安定狭心症(最近3週間以内に発症又は発作が増悪している狭心症)の合併、心筋梗塞の既往 ・血管形成術、ステント・グラフト留置術 ・症候性もしくは治療を要する不整脈又は無症候性の持続性心室性頻拍(ただし無症候性のコントロール可能な心房細動は除く) ・治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された糖尿病 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された疾患 ・スクリーニング時の12誘導心電図にて、登録前にFridericia式により補正されたQT間隔(QT corrected for heart rate using Fridericia's method：QTcf)が470ms超の延長を認める患者 ・抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤の静脈内投与が必要なコントロール不良の感染症(結核性疾患、単純ヘルペス、真菌症等)を有する患者 ・登録前90日以内に実施した検査の結果、B型肝炎表面(hepatitis B surface：HBs)抗原、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus：HCV)抗体、又はヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus：HIV)抗体が陽性の患者。HBs抗原が陰性であっても、B型肝炎コア(hepatitis B core：HBc)抗体あるいはHBs抗体が陽性で、B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus：HBV) DNA量が2.1log copies/mL以上の患者。HBs抗原が陰性で、HBc抗体あるいはHBs抗体が陽性であっても、HBV DNA量が2.1log copies/mL未満の患者は組み入れ可能とする。 ・同種造血幹細胞移植歴のある患者 ・治験薬投与開始前に以下に示す治療を受けた患者 ・自家造血幹細胞移植：84日(12週間)以内 ・ATLL治療を目的とした化学療法又は分子標的治療：21日以内(モガムリズマブは最終投与から28日以内) ・他の治験薬(本邦未承認の薬剤)：28日以内 ・放射線治療：21日以内 ・活動性(無病期間が2年以内)の重複がんを有する患者。ただし、下記は重複がんとせず登録可能とする ・局所治療により治癒と判断される上皮内癌及び粘膜内癌 ・抗腫瘍療法を要さない、臨床的に安定した悪性腫瘍(非造血器腫瘍) ・無病期間が2年以上のその他固形癌

【U202試験】

主な選択基準	・ WHO分類(2016年)で以下のPTCLの病型を有する患者 ・ 腸症関連T細胞リンパ腫(Enteropathy-associated T-cell lymphoma : EATL) ・ 単形性上皮向性腸管T細胞リンパ腫(Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma : MEITL) ・ 肝脾T細胞リンパ腫(Hepatosplenic T-cell lymphoma : HSTL) ・ 原発性皮膚$\gamma\delta$T細胞リンパ腫(Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma) ・ 原発性皮膚cluster of differentiation(CD)8陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫(Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma) ・ PTCL・非特定型(PTCL-NOS) ・ 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(Angioimmunoblastic T-cell lymphoma : AITL) ・ 濾胞T細胞リンパ腫(Follicular T-cell lymphoma) ・ 濾胞性ヘルパーT(T-follicular helper : TFH)細胞形質の節性PTCL(Nodal PTCL with TFH phenotype) ・ 未分化大細胞型リンパ腫、未分化リンパ腫キナーゼ(anaplastic lymphoma kinase : ALK)陽性(Anaplastic large cell lymphoma : ALCL, ALK positive) ・ 未分化大細胞型リンパ腫、ALK陰性(ALCL, ALK negative) ・ ECOG PSが0～2の患者 ・ CT又はMRIで直行する2方向の径が測定可能である病変(節性又は節外性病変)を少なくとも1つ有する患者 ・ PTCL又はATLLに対して1ライン以上の全身療法歴があり(コホート1では、未分化大細胞リンパ腫[ALCL]患者の場合、ブレンツキシマブ ベドチンの投与歴がなければならぬ)、前治療の1ライン以上の全身療法後に難治性、再発、又は疾患進行が確認されている患者 ・ スクリーニング検査時に、以下の臓器機能を有する患者 ・ 好中球数：1,000/μL以上 ・ 血小板数：75,000/μL以上 ・ ヘモグロビン値：8.0g/dL以上 ・ 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ：ULNの3倍以下 ・ 総ビリルビン：ULNの1.5倍以下(ジルベール症候群を有する患者の場合、総ビリルビンが3.0mg/dL未満) ・ 血清クレアチニン：Cockcroft-Gault式で測定したクレアチニークリアランスが30mL/min以上
主な除外基準	・ 菌状息肉症、セザリ－症候群、原発性皮膚ALCLと診断された患者及び原発性皮膚ALCLの全身播種を有する患者 ・ 前駆T細胞白血病及びリンパ腫(T細胞急性リンパ芽球性白血病及びT細胞リンパ芽球性リンパ腫)、T細胞前リンパ球性白血病、又はT細胞大型顆粒リンパ球性白血病と診断された患者 ・ 過去2年以内に活動性の悪性腫瘍が認められた患者。ただし、治療可能な限局性癌(例：皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、表在性膀胱癌、子宮頸部上皮内癌)で現在は治療していると判断されたもの又は前立腺癌の偶発的な組織学的所見は除く。 ・ リンパ腫の活動性の中樞神経浸潤が認められる患者 ・ 治験薬の初回投与前60日以内に自家HCTを受けた患者 ・ 治験薬の初回投与前90日以内に同種HCTを受けた患者 ・ 臨床的に重要な移植片対宿主病(Graft versus Host Disease : GVHD)、又は全身免疫抑制剤による予防もしくは治療を要するGVHDを有する患者 ・ 登録前に、リンパ腫を標的とする前治療からのウォッシュアウト期間が不十分(以下に定義)であった患者 ・ 治験薬初回投与前の3週間又は前治療薬の半減期の5倍のいずれか長い方の期間内に全身療法を受けた患者(例：化学療法、免疫調節療法、モノクローナル抗体療法) ・ 治験薬初回投与前の4週間以内に根治を目的とした放射線療法又は大手術を受けたか、2週間以内に緩和的放射線療法を受けた患者

1 投与開始前の注意事項

【U202試験】

主な除外基準（つづき）

- ・コントロール不良又は重大な心血管疾患（以下に定義）を有する患者
- ・臨床的に意義のある心室性不整脈（例：心室性頻脈、心室細動、トルサード・ポアント）の既往がある患者
- ・コントロール不良の不整脈（コントロール可能な無症候性心房細動を有する患者は登録可）又は無症候性の持続性心室性頻脈を有する患者
- ・50bpmを下回る臨床的に意義のある徐脈が認められる患者（ただし、ペースメーカーを装着している場合は除く）
- ・2度又は3度の心ブロックの既往がある患者（ただし、ペースメーカーを装着し、スクリーニング前6ヵ月以内にペースメーカー装着下での失神又は臨床的に意義のある不整脈の既往がない患者は適格とした）
- ・スクリーニング前6ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者
- ・スクリーニング前6ヵ月以内に血管形成術又はステントグラフト留置術を受けた患者
- ・スクリーニング前6ヵ月以内にコントロール不良の狭心症の既往がある患者
- ・スクリーニング前6ヵ月以内に冠動脈／末梢動脈バイパス術を受けた患者
- ・ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）心機能分類のクラスⅢ又はⅣ度のうっ血性心不全を有する患者
- ・コントロール不良の高血圧がある患者（安静時の収縮期血圧180mmHg超又は拡張期血圧110mmHg超）
- ・完全左脚ブロックがある患者
- ・QT／補正されたQT間隔（corrected QT：QTc）の延長が認められた患者（例：Fridericia式により補正されたQT間隔[QT corrected for heart rate using Fridericia's method：QTcF]>450msが繰返し認められた患者）（3回測定の平均値）
- ・中程度又は強いチトクロムP450 3A（cytochrome P450 3A：CYP3A）誘導剤を現在使用している患者
- ・ステロイドの全身投与を受けている患者（プレドニゾン換算で10mg／日超相当）。ただし、ステロイドの短期間の全身投与（例：輸血反応の予防／治療）又はがん以外での使用（例：副腎補充療法）は許容された。
- ・妊娠中もしくは授乳中である、又は試験期間中に妊娠する意図がある女性患者
- ・治験薬の初回投与前28日以内にB型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）又はC型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）検査陽性で、急性感染又は慢性感染が示唆された患者（B型肝炎表面抗原陽性であるか、HBVデオキシリボ核酸[deoxyribonucleic acid：DNA]又はHCV-リボ核酸[Ribonucleic acid：RNA]が検出可能）。
- ・抗生剤、抗ウイルス剤、又は抗真菌剤の静脈内投与が必要なコントロール不良の全身性の細菌感染、真菌感染、又はウイルス感染が持続している患者。ただし、皮膚又は爪の局所に真菌感染を有する患者は適格。

<参考> ATLL病型別の有効性

J201試験におけるATLL病型別の改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づく奏効率[95%CI] (%)は下記のとおりでした。

急性型	: 62.5 [35.4, 84.8] (10/16例)
リンパ腫型	: 16.7 [0.4, 64.1] (1/6例)
予後不良因子 ^注 を有する慢性型	: 33.3 [0.8, 90.6] (1/3例)

注：血清アルブミン値：施設基準値下限未満、LDH値：施設基準値上限超、又はBUN値：施設基準値上限超のうち、1つ以上に該当するもの

注意を要する患者

- **妊娠する可能性のある女性**

本剤投与中及び最終投与後2週間※において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。

- **男性**

本剤投与中及び最終投与後2週間※においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。

- **生殖可能な男性**

造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮してください。

動物実験(イヌ、ラット)において、それぞれ臨床曝露量の2.0倍及び0.13倍の曝露に相当する用量で、精巣(精上皮の萎縮)、精巣上体(管腔内の精子数減少)等の形態学的変化が認められました。それぞれ臨床曝露量の2.0倍及び0.38倍の曝露に相当する用量では回復性を伴わない精巣の形態学的変化として、ラットで精上皮の消失及び精巣上体管腔内の精子数減少、イヌで精上皮の萎縮及び精巣上体管腔内の精子数減少も認められました。

- **妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。動物実験(ラット)において、臨床曝露量の約0.05倍の曝露に相当する用量で胚・胎児毒性(着床後胚損失率の高値)及び催奇形性が報告されています。

- **授乳婦**

授乳しないことが望ましいです。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはありませんが、動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が認められています。

※「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて(令和5年2月16日付 薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号)」に基づき、本剤代謝物の半減期(約61時間)の5倍の期間より設定した。

2 投与中の注意事項

■ 投与方法

用法及び用量

通常、成人にはバレトスタットとして200mgを1日1回空腹時に経口投与します。

なお、患者の状態により適宜減量してください。

注意事項

- ① 食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。
- ② 強いCYP3A阻害剤又はP糖蛋白 (P-gp) 阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次の基準を参考に本剤の投与を検討してください。

CYP3A阻害剤又はP-gp阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	本剤の投与量		
	200mg	150mg又は100mg	50mg
強いCYP3A阻害剤	100mgに減量すること	50mgに減量すること	本剤を併用しないこと
P-gp阻害剤			
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤	50mgに減量すること	本剤を併用しないこと	

強いCYP3A阻害作用又は／及びP-gp阻害作用を有する代表的な薬剤

強いCYP3A阻害剤	ボサコナゾール、ボリコナゾール
P-gp阻害剤	キニジン、ベラパミル、カルベジローラ、シクロスポリン
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤	イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、コピシスタット

(参考)FDA: For Healthcare Professionals | FDA's Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems

患者さんが他の医療機関で処方された薬剤についても聞き取りを行ってください。
また、患者さんに対して、他の医療機関を受診する際には本剤を服用中であることを伝えるよう、指導してください。

- ③ 本剤投与により副作用が発現した場合には、ATLL、PTCLの用量調節基準*を参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください。なお、**副作用による減量は2用量レベルまでとしてください。**

*臨床試験での休薬、減量及び投与中止基準に基づき設定しました。

ATLL 一副作用発現時の用量調節基準一

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数 500/mm ³ 未満が7日間を超えて継続	好中球数が1,000/mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、好中球数が1,000/mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。
血小板減少	血小板数 25,000/mm ³ 未満	血小板数が50,000/mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が50,000/mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。
貧血	ヘモグロビン値8.0g/dL未満で赤血球輸血を要する	ヘモグロビン値が8.0g/dL以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、ヘモグロビン値が8.0g/dL以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。
非血液毒性	Grade ¹ ^{注)} 以上	Grade ¹ ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、Grade ¹ ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。

注) GradeはNCI-CTCAEに準じる。

減量・中止する場合の投与量

用量レベル	投与量
用量レベル1	200mg
用量レベル2	150mg
用量レベル3	100mg
用量レベル4	50mg
中止	50mgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

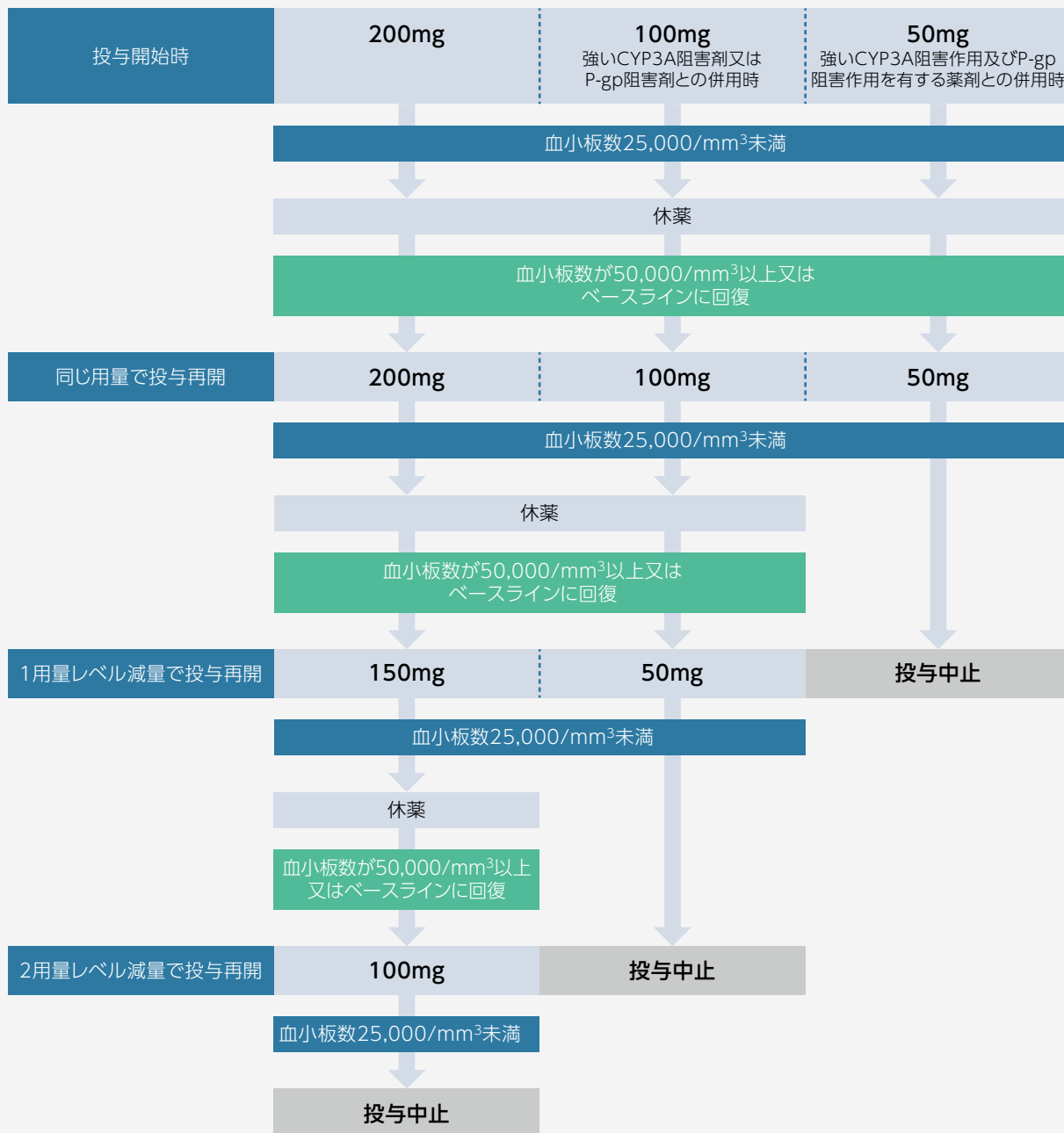
副作用による休薬、減量、中止の目安

副作用(以下の例では血小板減少)が発現した場合の休薬、減量、中止の目安をお示します。

必要に応じて、G-CSF投与や赤血球／血小板輸血等の適切な支持療法を組み合わせてください。

※定期的に血液検査を行い、モニタリングしてください。(J201試験及びJ101試験では、初回投与前、初回投与から4週間後までは1週毎、それ以降は2週毎に一度の頻度で血液検査を行うよう規定していました。)

血小板減少



2 投与中の注意事項

PTCL ー副作用発現時の用量調節基準ー

副作用による休薬、減量、中止の目安

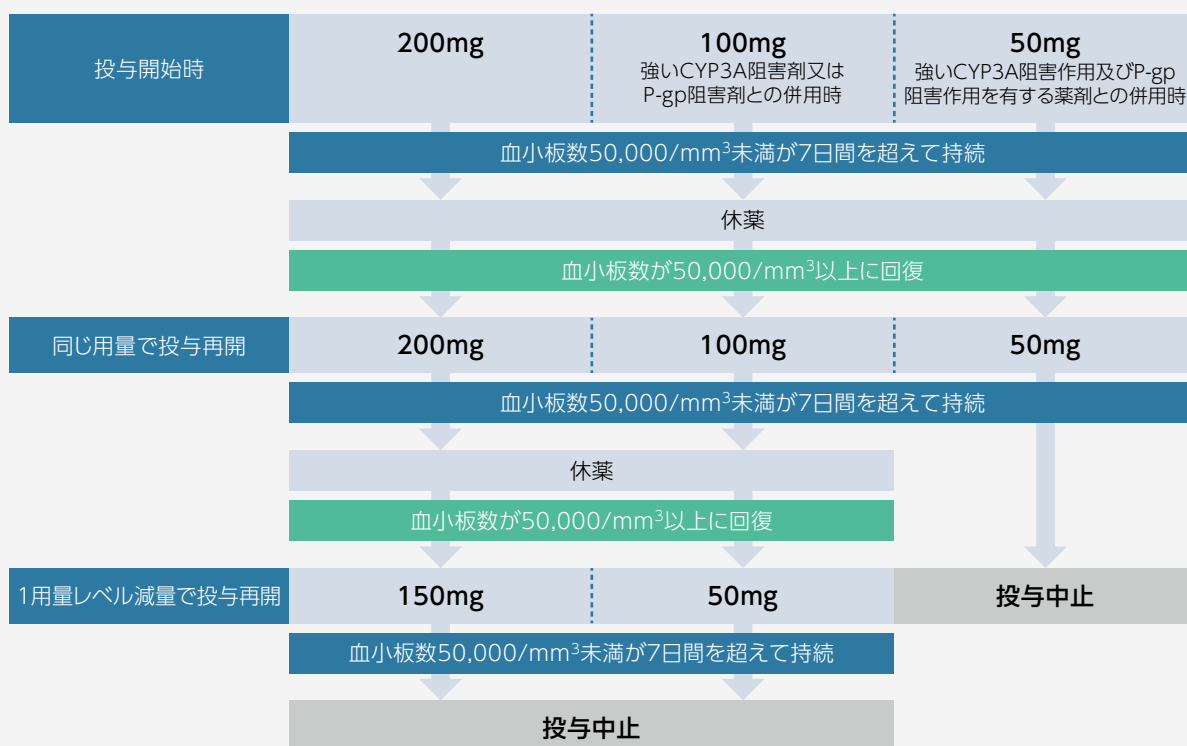
副作用(以下の例では血小板減少)が発現した場合の休薬、減量、中止の目安をお示しします。

必要に応じて、G-CSF投与や赤血球／血小板輸血等の適切な支持療法を組み合わせてください。

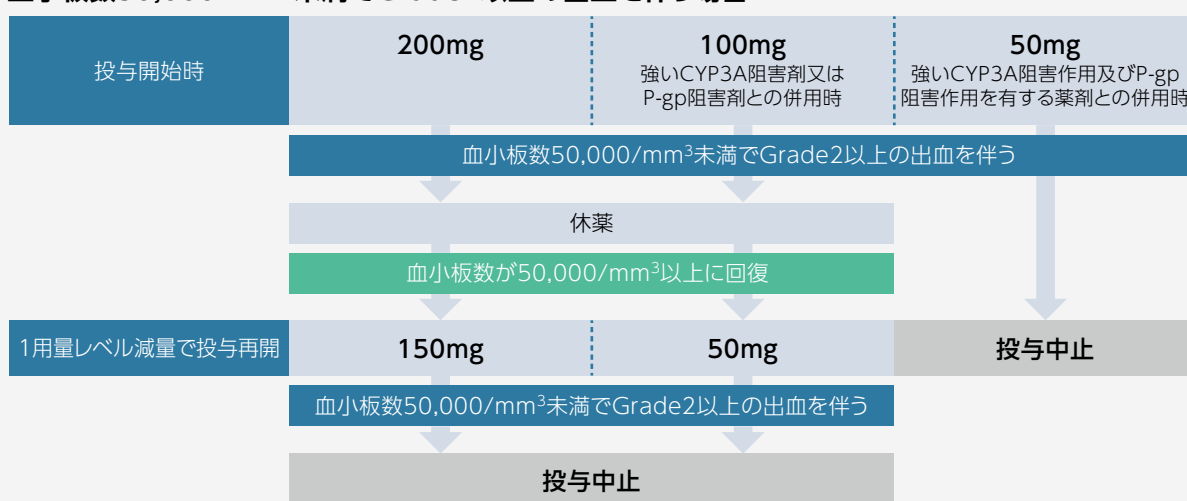
※定期的に血液検査を行い、モニタリングしてください。(U202試験及びJ101試験では、初回投与前、初回投与から4週間後までは1週毎、それ以降は2週毎に一度の頻度で血液検査を行うよう規定していました。)

血小板減少

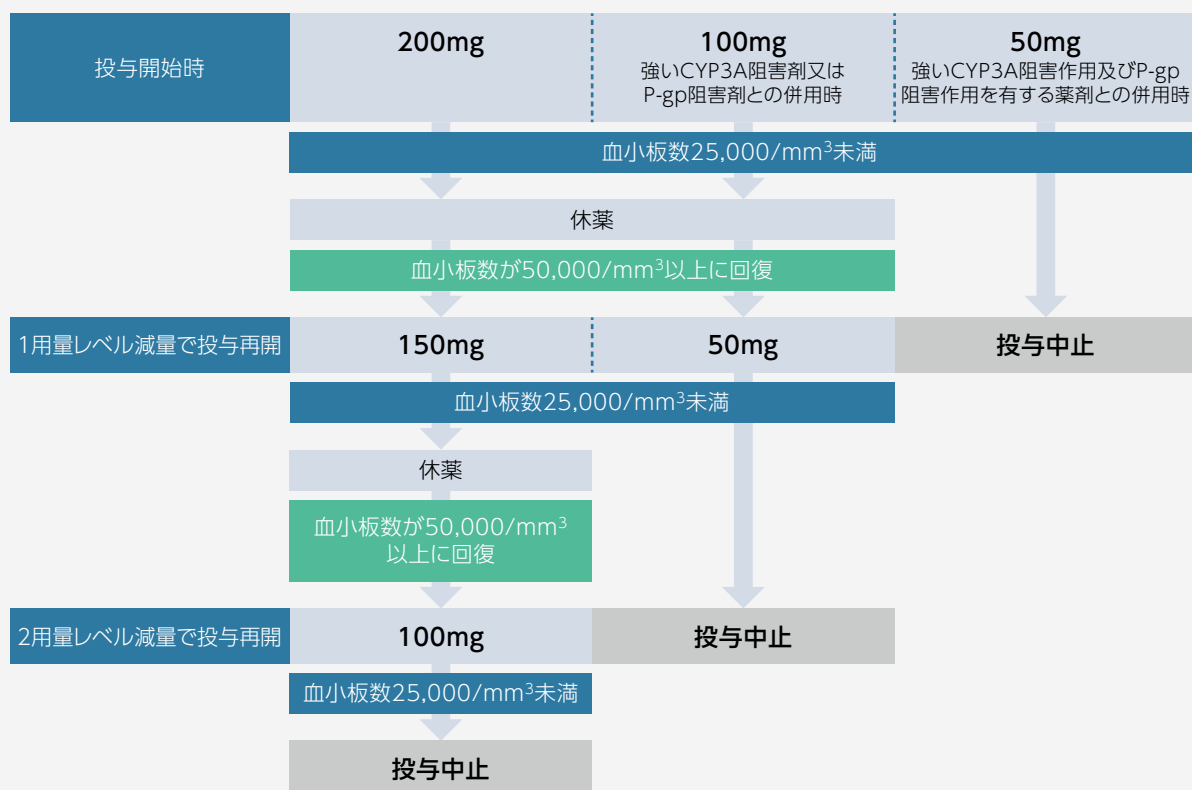
A 血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満が7日間を超えて持続した場合



B 血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満でGrade2以上の出血を伴う場合



C 血小板数25,000/mm³未満の場合



副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用		程度	処置	副作用		程度	処置
好中球減少		好中球数500/mm ³ 未満	好中球数が1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する際、持続期間が7日以内の場合は休薬前の用量で再開する。7日間を超えて持続した場合は休薬前の用量から1用量レベル減量する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1用量レベル減量する。	貧血		ヘモグロビン値8.0g/dL未満で赤血球輸血を要する	直近の輸血から7日以上経過してヘモグロビン値が8.0g/dL以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1用量レベル減量する。
血小板減少	A	血小板数50,000/mm ³ 未満が7日間を超えて持続	血小板数が50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。減量後再開した後に再び発現した場合は、中止する。	非血液毒性		Grade3 ^{注)} で治療を要するもの	Grade1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。同一の副作用によりさらに休薬が必要な場合は、それ以降、1用量レベル減量する。
	B	血小板数50,000/mm ³ 未満でGrade2 ^{注)} 以上の出血を伴う	血小板数が50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。再開した後に再び発現した場合は、中止する。			Grade4 ^{注)}	Grade1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。同一の副作用によりさらに休薬が必要な場合は、中止する。
	C	血小板数25,000/mm ³ 未満	血小板数が50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1用量レベル減量する。				

注) GradeはNCI-CTCAEに準じる。

減量・中止する場合の投与量

用量レベル	投与量
用量レベル1	200mg
用量レベル2	150mg
用量レベル3	100mg
用量レベル4	50mg
中止	50mgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

2 投与中の注意事項

■ 注意を要する副作用

骨髄抑制

- 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- J201試験、U202試験及びJ101試験においては、初回投与前と、初回投与から4週間後までは1週毎、それ以降は2週毎に1度の頻度で、血液検査を行うよう規定していました。
- 本剤投与により、好中球減少、血小板減少及び貧血があらわれた場合は、本冊子の8～11ページに記載の副作用発現時の本剤の休薬、減量、中止の目安を参考に、適切な処置をしてください。
- 本剤投与により、血小板減少及び貧血があらわれた場合、輸血等の適切な支持療法を考慮してください。好中球減少があらわれた場合、必要に応じG-CSF製剤の使用等、適切な支持療法を考慮してください。

骨髄抑制関連有害事象の発現状況

有害事象	ATLL (N=37)		PTCL (N=188)		計 (ATLL+PTCL) (N=225)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
血小板減少 ^{注1}	28 (75.7)	10 (27.0)	96 (51.1)	44 (23.4)	124 (55.1)	54 (24.0)
貧血 ^{注2}	17 (45.9)	9 (24.3)	69 (36.7)	35 (18.6)	86 (38.2)	44 (19.6)
好中球減少 ^{注3}	12 (32.4)	8 (21.6)	50 (26.6)	34 (18.1)	62 (27.6)	42 (18.7)
リンパ球減少 ^{注4}	7 (18.9)	5 (13.5)	9 (4.8)	7 (3.7)	16 (7.1)	12 (5.3)
白血球減少 ^{注5}	8 (21.6)	5 (13.5)	27 (14.4)	15 (8.0)	35 (15.6)	20 (8.9)
発熱性好中球減少症	2 (5.4)	2 (5.4)	5 (2.7)	5 (2.7)	7 (3.1)	7 (3.1)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)

n(%)

注1：基本語「血小板数減少」及び「血小板減少症」にてグルーピングした有害事象。

注2：基本語「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「赤血球数減少」及び「ヘマトクリット減少」にてグルーピングした有害事象。

注3：基本語「好中球数減少」及び「好中球減少症」にてグルーピングした有害事象。

注4：基本語「リンパ球数減少」及び「リンパ球減少症」にてグルーピングした有害事象。

注5：基本語「白血球数減少」及び「白血球減少症」にてグルーピングした有害事象。

骨髄抑制関連有害事象の初回発現までの期間、回復割合、転帰までの期間

有害事象	対象	投与開始から 発現までの期間(日)*	うち回復・軽快の割合(%)	発現から転帰 (回復・軽快)までの期間(日)*
血小板減少 ^{注1}	ATLL	15.0 (8, 56)	78.6	33.0 (8, 111)
	PTCL	15.0 (1, 1153)	71.9	20.0 (1, 392)
貧血 ^{注2}	ATLL	22.0 (6, 161)	76.5	19.0 (1, 183)
	PTCL	22.0 (1, 542)	82.6	15.0 (1, 192)
好中球減少 ^{注3}	ATLL	33.0 (8, 113)	91.7	8.0 (2, 99)
	PTCL	22.0 (1, 308)	94.0	14.0 (2, 127)
リンパ球減少 ^{注4}	ATLL	15.0 (5, 57)	85.7	53.5 (5, 108)
	PTCL	22.0 (2, 267)	88.9	21.5 (2, 43)
白血球減少 ^{注5}	ATLL	25.5 (8, 56)	100.0	20.0 (5, 92)
	PTCL	22.0 (2, 223)	88.9	15.0 (2, 181)

*中央値(最小値, 最大値)

注1：基本語「血小板数減少」及び「血小板減少症」にてグルーピングした有害事象。

注2：基本語「貧血」、「ヘモグロビン減少」及び「赤血球数減少」にてグルーピングした有害事象。

注3：基本語「好中球数減少」及び「好中球減少症」にてグルーピングした有害事象。

注4：基本語「リンパ球数減少」及び「リンパ球減少症」にてグルーピングした有害事象。

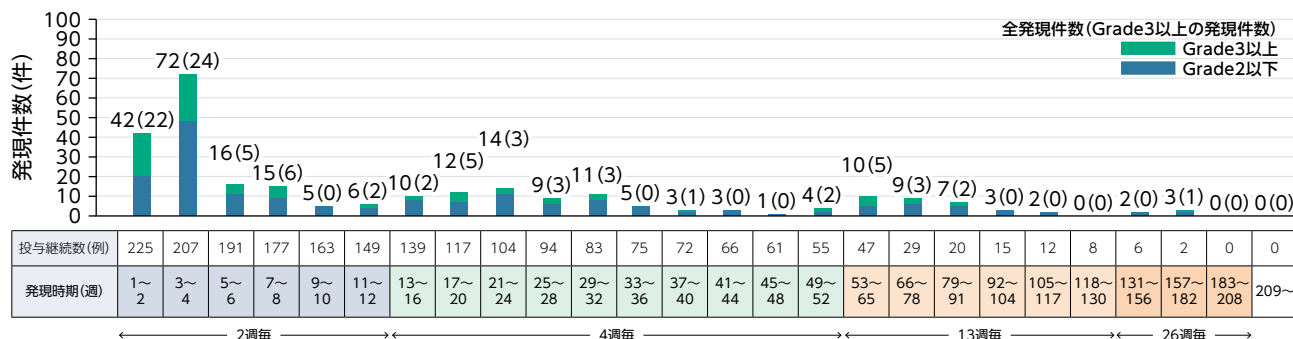
注5：基本語「白血球数減少」及び「白血球減少症」にてグルーピングした有害事象。

骨髄抑制関連有害事象^{*}の発現時期別報告件数 (J201試験、U202試験及びJ101試験の併合解析)

血小板減少の有害事象は、本剤初回投与から4週以内の発現が多く認められました。また、5週以降にも血小板減少が報告されているので、引き続き注意が必要です。

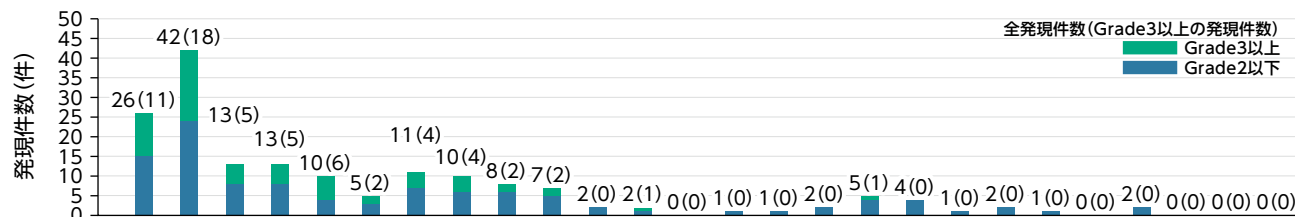
^{*}初回発現以外も含む

血小板減少

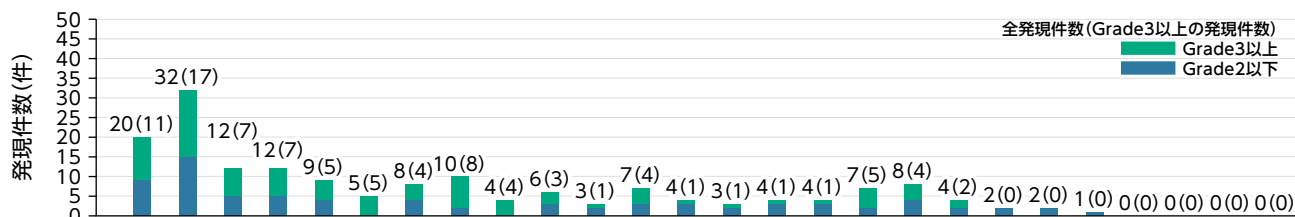


貧血、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少の発現時期は以下のとおりでした。

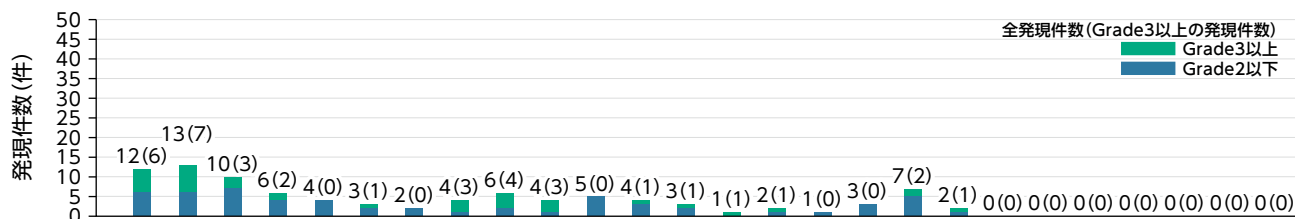
貧血



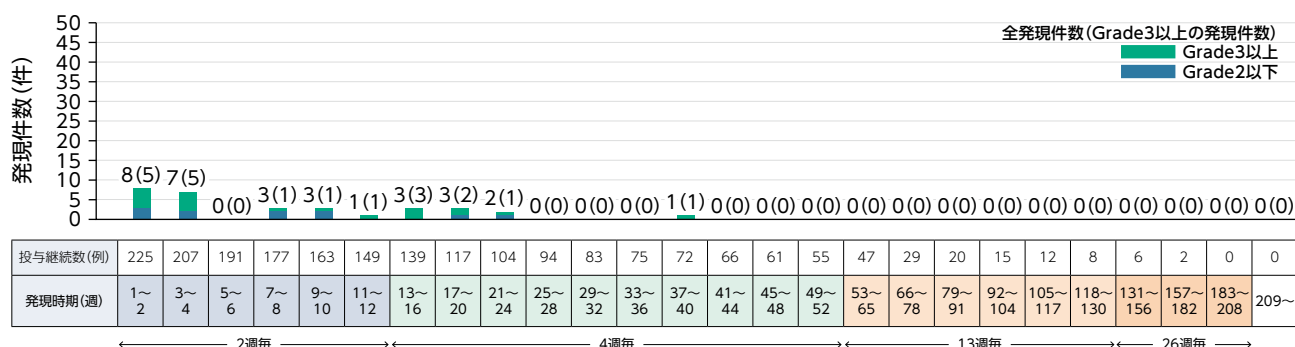
好中球減少



白血球減少



リンパ球減少



2 投与中の注意事項

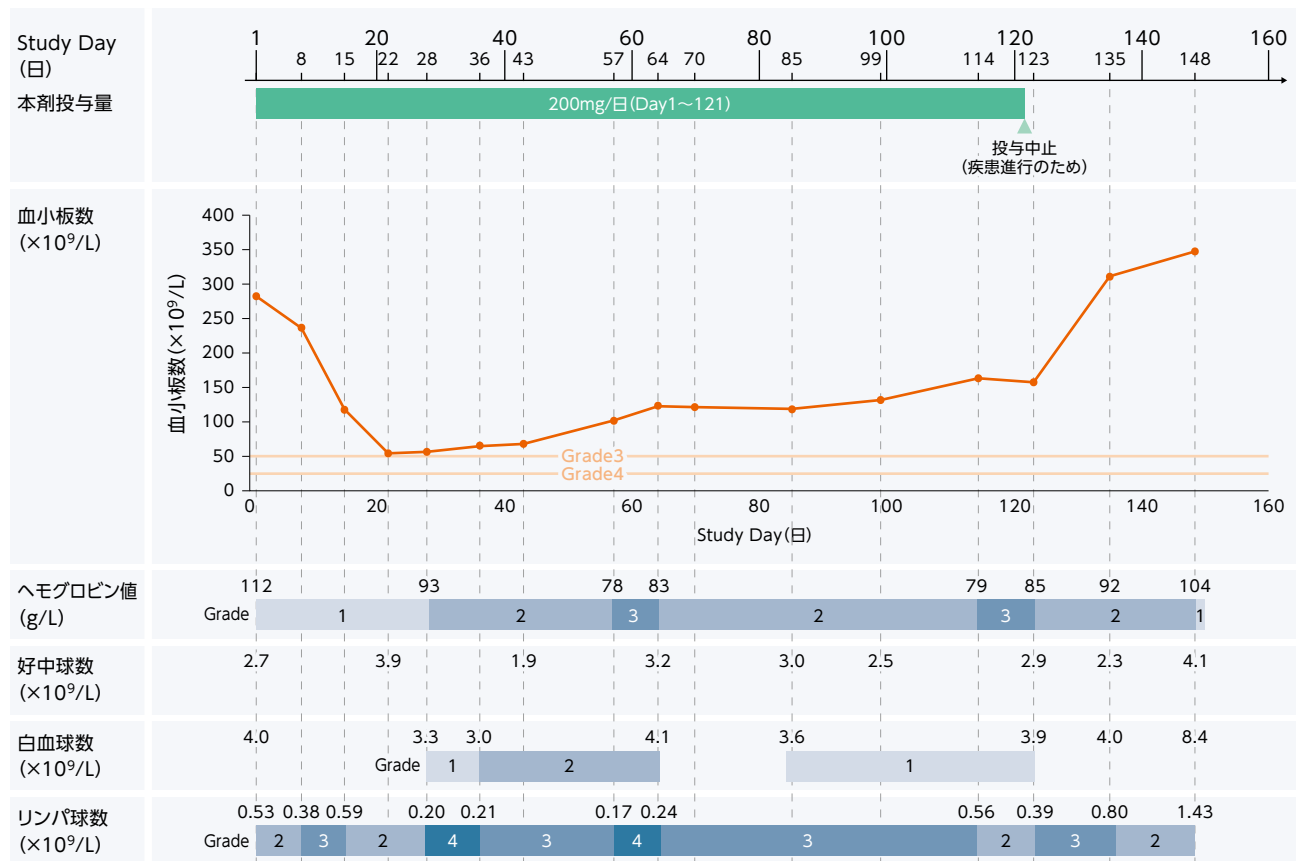
症例概要

症例1 (J201試験)

投与開始後早期に血小板数が低下したものの用量調節基準には至らず、投与継続中に血小板数の回復が認められた症例です。

その他の骨髄抑制に関する臨床検査値も、治療中一時的な低下が認められましたが、出血や感染症等の臨床症状は認められず、本剤投与開始後121日目まで本剤による治療を継続しました。

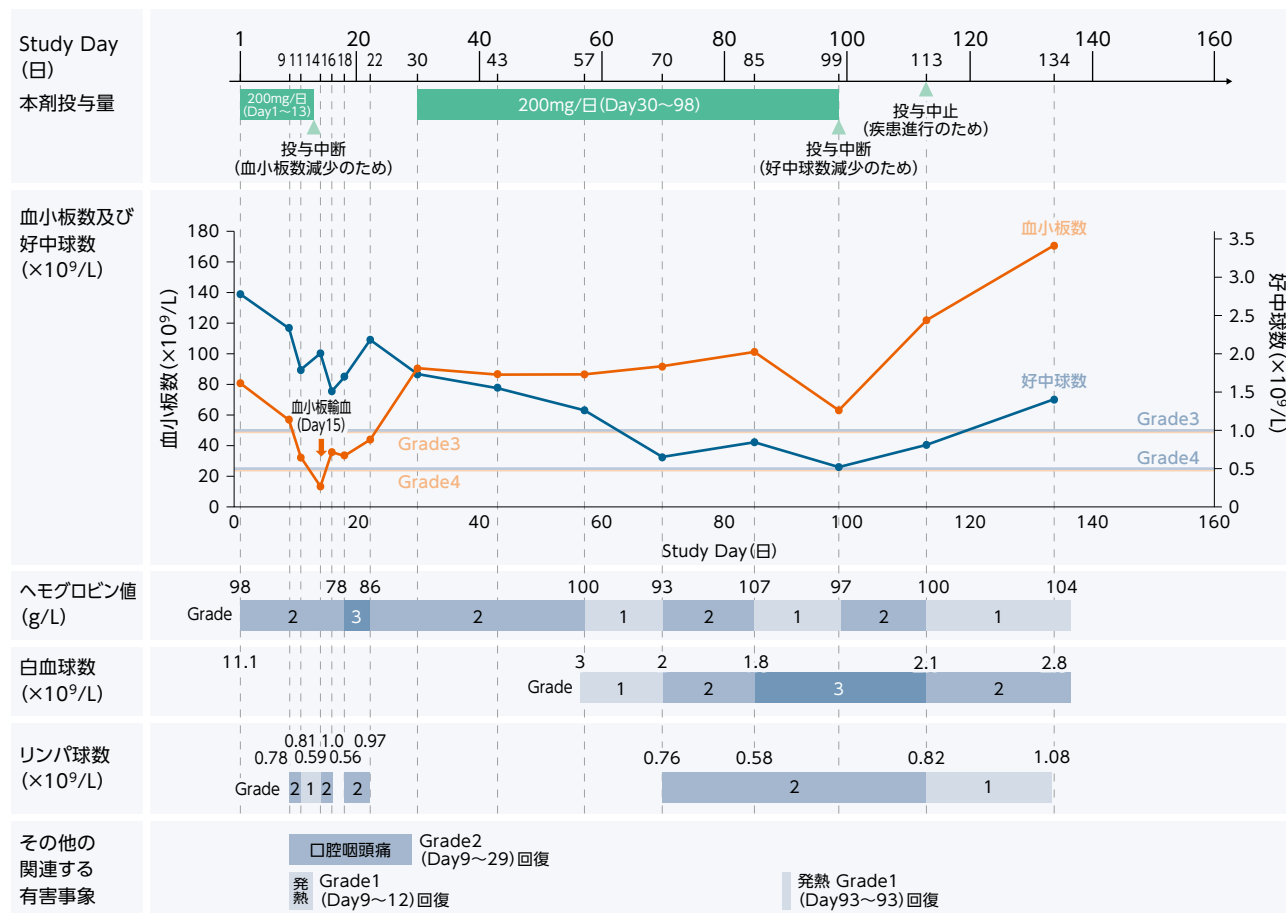
年齢／性別	60歳代／男性
使用理由	ATLL
1日投与量	200mg



症例2 (J201試験)

投与開始後早期に血小板数が低下し、用量調節基準に至ったため一時休薬した症例です。
投与再開後、好中球数が低下したため休薬し、そのまま疾患進行のため投与中止となりました。

年齢／性別	60歳代／女性
使用理由	ATLL
1日投与量	200mg



1. 投与開始前の注意事項

2. 投与中の注意事項

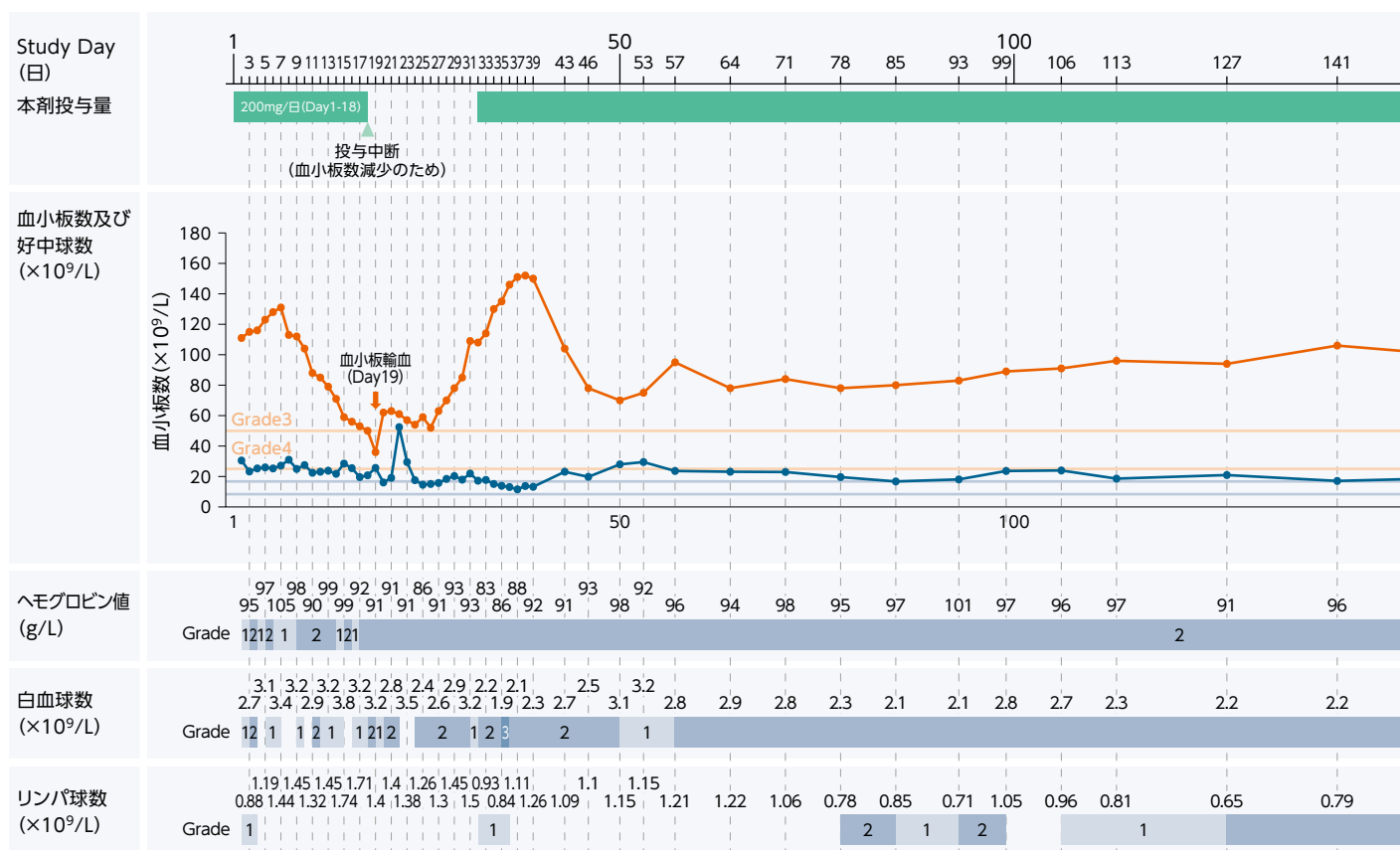
3. 副作用等

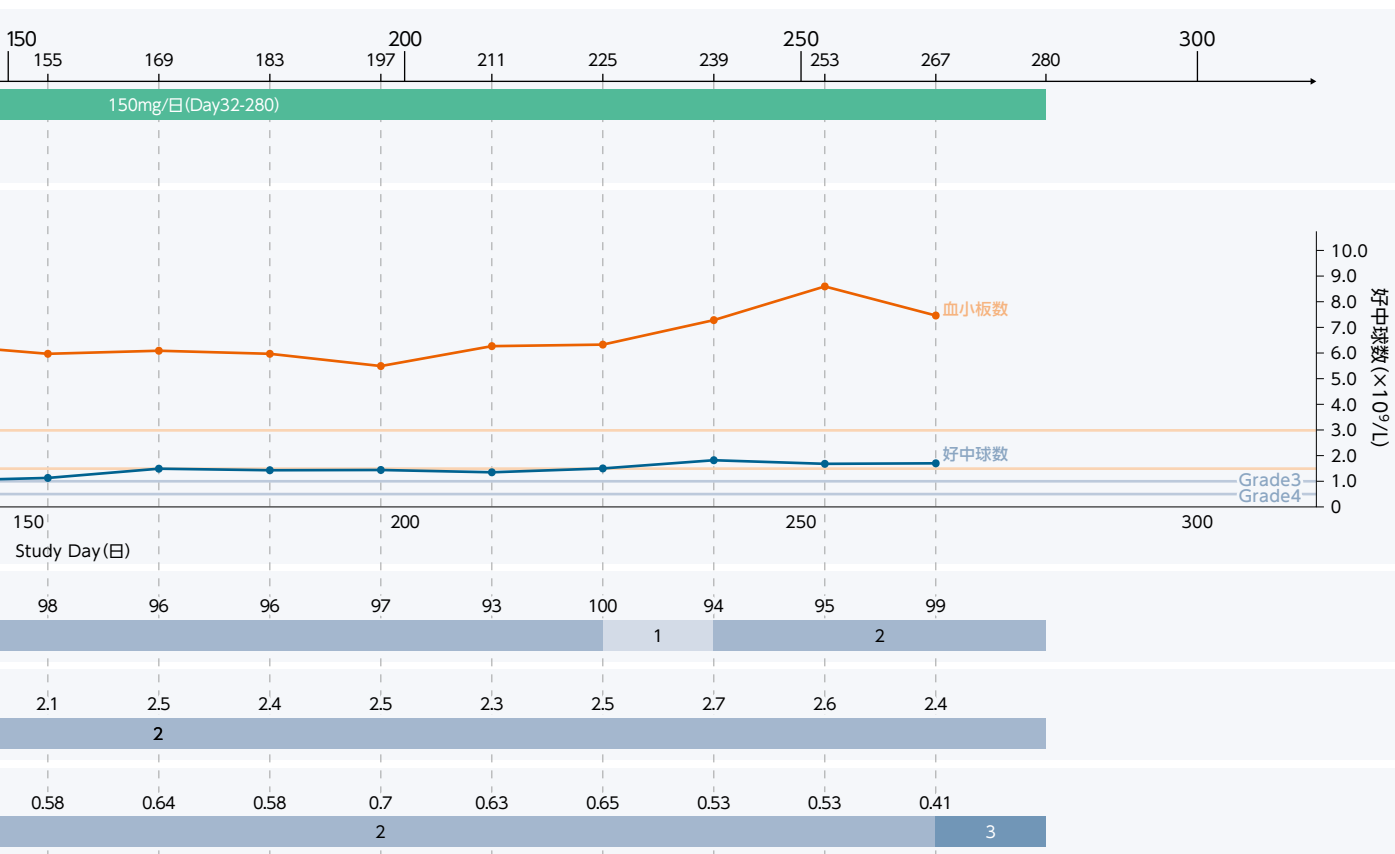
2

症例3(J101試験)

投与後早期に血小板数が減少したため一時休薬しましたが、その後減量にて投与継続した症例です。

年齢／性別	80歳代/女性
使用理由	PTCL
1日投与量	200mg





1. 投与開始前の注意事項

2. 投与中の注意事項

3. 副作用等

2 投与中の注意事項

感染症

- 日和見感染を含む感染症が発現することがあります。
- 本剤の投与期間中は必要に応じて検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。副作用が発現した場合は、本冊子の8～11ページに記載の副作用発現時の本剤の休薬、減量、中止の目安を参考に、適切な処置をしてください。
- J201試験、U202試験及びJ101試験においては、ニューモシスチス・イロベチイ感染予防のためのスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤及び同等の効能又は効果の薬剤による予防投与が推奨されていました。必要に応じて予防投与を考慮してください。
- J201試験及びU202試験においては、感染症に関わる選択基準・除外基準が設定されました。本冊子の4～6ページに記載の主な選択基準・除外基準を参照してください。

感染症関連有害事象の発現状況

有害事象	ATLL (N=37)		PTCL (N=188)		計 (ATLL+PTCL) (N=225)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
サイトメガロウイルス感染再燃	3 (8.1)	2 (5.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (0.9)
上咽頭炎	2 (5.4)	0 (0.0)	5 (2.7)	0 (0.0)	7 (3.1)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.3)	2 (0.9)
膀胱炎	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス血症	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
上気道感染	1 (2.7)	0 (0.0)	9 (4.8)	0 (0.0)	10 (4.4)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
口唇感染	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
肺炎	1 (2.7)	1 (2.7)	4 (2.1)	2 (1.1)	5 (2.2)	3 (1.3)
皮膚感染	1 (2.7)	0 (0.0)	6 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.1)	0 (0.0)
結膜炎	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
耳感染	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
せつ	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
敗血症	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
股部白癬	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
足部白癬	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (17.6)	4 (2.1)	33 (14.7)	4 (1.8)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (8.0)	2 (1.1)	15 (6.7)	2 (0.9)
COVID-19肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	4 (2.1)	4 (1.8)	4 (1.8)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)
带状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)

有害事象	ATLL (N=37)		PTCL (N=188)		計 (ATLL+PTCL) (N=225)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.9)	2 (0.9)
COVID-19の疑い	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
ダニ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯槽骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
BKウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
シトロバクター性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚糸状菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
感染性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
喉頭蓋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
大腸菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
乳腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
粘膜感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
爪感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
壊死性筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口腔ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
子宮傍組織炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
パルボウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
直腸周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
真菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
前立腺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
シュードモナス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
RSウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

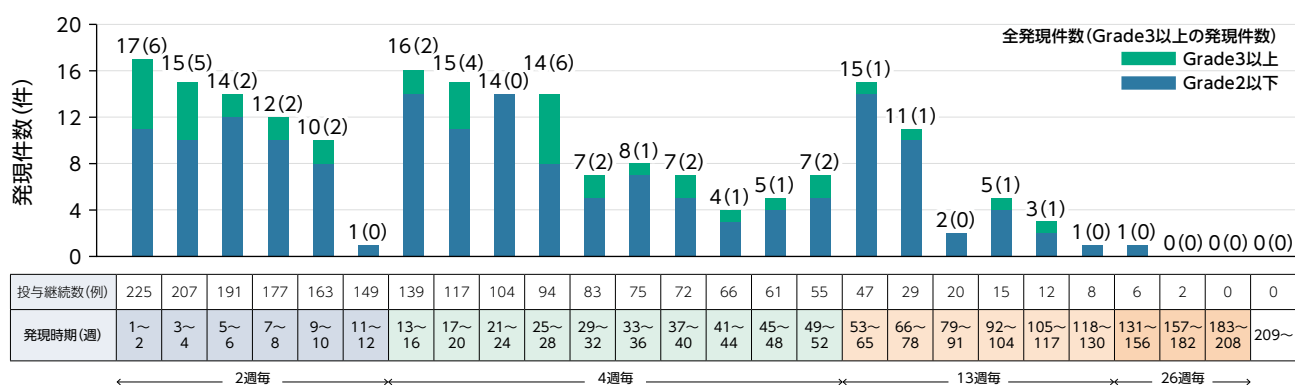
2 投与中の注意事項

有害事象	ATLL (N=37)		PTCL (N=188)		計 (ATLL+PTCL) (N=225)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
レンサ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
白癰感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

n(%)

感染症の発現時期別報告件数 (J201試験、U202試験及びJ101試験の併合解析)

感染症は明確な好発時期はなく、治療期間を通じて発現する可能性があります。



感染症に対する予防投与

J201試験、U202試験及びJ101試験においては、ニューモシスチス・イロベチイ感染症予防のためのスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤及び同等の効能又は効果を有する薬剤による予防投与が推奨されました。ニューモシスチス・イロベチイ感染症以外の感染症に対する予防投与の規定はなかったものの、治験担当医師の判断でサイトメガロウイルス感染に対する予防投与が実施されました。

予防投与有無別の感染症関連有害事象の発現状況

有害事象	ATLL (N=37)		PTCL (N=188)		計 (ATLL+PTCL) (N=225)	
	予防投与あり ^{注4}	予防投与なし	予防投与あり ^{注4}	予防投与なし	予防投与あり ^{注4}	予防投与なし
HBV ^{注1} による感染症	0.0 (0/1例)	0.0 (0/36例)	0.0 (0/11例)	0.0 (0/177例)	0.0 (0/12例)	0.0 (0/213例)
CMV ^{注2} による感染症	— (0例)	18.9 (7/37例)	16.7 (1/6例)	1.1 (2/182例)	16.7 (1/6例)	4.1 (9/219例)
結核菌による感染症	0.0 (0/7例)	0.0 (0/30例)	0.0 (0/29例)	0.0 (0/159例)	0.0 (0/36例)	0.0 (0/189例)
ニューモシスチス・イロベチイによる感染症	0.0 (0/30例)	0.0 (0/7例)	1.6 (2/125例)	1.6 (1/63例)	1.3 (2/155例)	1.4 (1/70例)
VZV ^{注3} による感染症	0.0 (0/24例)	0.0 (0/13例)	0.0 (0/120例)	4.4 (3/68例)	0.0 (0/144例)	3.7 (3/81例)

% (発現例数/予防投与あり・なしの例数)

注1：B型肝炎ウイルス。

注2：サイトメガロウイルス。

注3：水痘帯状疱疹ウイルス。

注4：J201試験、U202試験及びJ101試験で併用された薬剤を参照し、該当する感染症の発症前1週間の間に、各感染症に対して効能又は効果を有する以下の薬剤が使用されていた症例を予防投与ありと定義した。

HBV：エンテカビル水和物

CMV：ガンシクロビル、バルガンシクロビル塩酸塩、ホスカルネットナトリウム水和物、レテルモビル、サイトメガロウイルス免疫グロブリン

結核菌：isoniazid、レボフロキサシン水和物

ニューモシスチス・イロベチイ：スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、トリメトプリム

VZV：アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩、ピダラビン

なお、上記の薬剤はいずれも本剤の減量が必要な薬剤(強いCYP3A阻害剤、P-gp阻害剤、強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤)には該当しない。

2 投与中の注意事項

二次性悪性腫瘍

- 本剤投与後の二次性悪性腫瘍の発現の可能性を踏まえ、患者の状態を十分に観察してください。

臨床試験・非臨床試験での知見

- J101試験において、有害事象として慢性骨髄単球性白血病、慢性白血病、扁平上皮癌、基底細胞癌、骨髄異形成症候群、悪性黒色腫が報告されています。また、U202試験において、有害事象として急性骨髄性白血病、扁平上皮癌、肺腺癌、皮膚有棘細胞癌、ファーザー乳頭部の悪性新生物、基底細胞癌が報告されています。
- 国内の医師主導治験において、本剤が投与された小児の神経芽腫患者(承認外効能・効果)で重篤な有害事象として前駆B細胞型急性白血病が報告されています。
- 報告されたこれらの症例では化学療法等の前治療の影響や患者背景等、本剤以外の要因も考えられます。
- ラットを用いた毒性試験でT細胞リンパ腫が観察されています。
 - 動物実験(約8週齢ラット)において、臨床曝露量の0.14倍に相当する用量でT細胞リンパ腫が認められています。臨床曝露量の0.48倍及び2.0倍に相当する用量ではリンパ腫は認められませんでした。
 - 動物実験(55週齢ラット)において、臨床曝露量の0.04倍及び0.18倍に相当する用量でリンパ腫は認められませんでした。
- 二次性悪性腫瘍は本剤の重要な潜在的リスクに設定されています。

臨床試験で報告された二次性悪性腫瘍関連の有害事象(重篤)

試験名	年代／性別	原疾患	事象名	事象発現までの期間(日) ^{注1}	Grade	治験薬の投与	処置の有無	転帰(転帰までの期間、日)	考えられる他要因
J101試験	70代／男性	ATLL	慢性骨髄単球性白血病	1,022	5	— ^{注2}	有(低用量Ara-C療法)	死亡 ^{注3} (15)	前治療歴(Moga-CHOP)
J101試験	70代／女性	PTCL	慢性白血病	629	1	継続	無	未回復	乳癌の既往歴、前治療歴(ドキシソルビン、シクロホスファミド、エトポシドを含む)
J101試験	70代／男性	PTCL	急性骨髄性白血病	1,160	4	中止	有(アザシチジン、ベネトクラックス)	未回復	前治療歴(シクロホスファミド、カルムスチン、シタラビン、ドキシソルビン、エトポシド、メルファラン、プレドニゾン、ロミデプシン、ビンクリスチン、自家造血幹細胞移植)
医師主導治験	10歳未満	神経芽腫*	前駆B細胞型急性白血病	212	—	中止 ^{注4}	有(プレドニゾン)	回復(110)	前治療歴(化学療法、大量化学療法を前処置とする自家末梢血幹細胞移植、放射線療法)、遺伝的素因
医師主導治験	70代／女性	治療抵抗性B細胞性リンパ腫*	悪性黒色腫	93	1	継続	有(外科手術)	回復したが後遺症あり(1)	メラノサイト性母斑
U202試験	70代／男性	PTCL	急性骨髄性白血病	552	4	中止	無	未回復	前治療歴(ドキシソルビン、シクロホスファミド、プレドニゾン、ビンクリスチン)
U202試験	80代／男性	PTCL	急性骨髄性白血病	462	4	中止	無	未回復	前立腺がんの既往歴、前治療歴(ブレンツキシマブ、ペドチン、シクロホスファミド、ドキシソルビン、メトトレキサート、プレドニゾン、リツキシマブ、ベリノスタット)

試験名	年代／性別	原疾患	事象名	事象発現までの期間(日) ^{注1}	Grade	治験薬の投与	処置の有無	転帰(転帰までの期間、日)	考えられる他要因
U202試験	70代／男性	PTCL	皮膚有棘細胞癌	168	1	継続	有(切除術)	回復(38)	扁平上皮癌、重度の日焼けの既往歴、前治療歴(シクロホスファミド、デュベリシブ、エトポシド、プレドニゾン、ルキソリチニブ、ロミデプシン、ビンクリスチン、アザシチジン)
U202試験	70代／女性	PTCL	ファーター乳頭部の悪性新生物	531	3	継続	有(外科手術)	回復(143)	前治療歴(シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン、ビンクリスチン)
J101試験	60代／男性	PTCL	骨髄異形成症候群	616	4	中止	無	不明	前治療歴(シクロホスファミド、プレドニゾン、ビンクリスチン、エトポシド、ドキソルビシン、メルファラン、ブスルファン、カルムスチン)
J101試験	70代／女性	PTCL	扁平上皮癌	792	3	中止	有(カルボプラチン等)	死亡(116)	前治療歴(シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、ロミデプシン)、喫煙歴
U202試験	60代／男性	PTCL	肺腺癌	297	3	— ^{注2}	無	未回復	喫煙歴
U202試験	70代／男性	PTCL	急性骨髄性白血病	491	5	中止	有(リボソーム、ダウノルビシン、シタラビン)	死亡(67)	前治療歴(シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ドキソルビシン、エトポシド、メチルプレドニゾン、オキサリプラチン、プレドニゾン、ビンクリスチン、ゲムシタビン)

※本剤の承認された効能又は効果は、再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫・再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫である。

注1：本剤投与開始日を第1日目とした。

注2：発現前に原疾患の進行のため投与中止。

注3：剖検の結果、細菌性肺炎と続発する肺胞損傷が死因と考えられた。

注4：前駆B細胞型リンパ性急性白血病の発現前に血小板数減少のため休薬し、前駆B細胞型リンパ性急性白血病診断により投与中止。

2 投与中の注意事項

症例概要

症例1 (J101試験)

年齢／性別	70歳代／男性
使用理由	ATLL
1日投与量	200mg
その他のがんの既往歴	なし
報告事象名	慢性骨髄単球性白血病
治療歴	化学療法剤： ・シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン、モガムリズマブ (Moga-CHOP) ・投与期間：3ヵ月 ・投与時期：本剤投与開始の約3年前
移植歴	なし
経過及び処置	投与開始約3年前 ATLLと診断。 投与開始約7ヵ月前 ATLLが再発。 投与開始日 投与開始(200mg、1回/日の経口投与)。 投与981日目 血液検査にて、貧血の悪化(Hgb 9.5g/dL)、血小板減少症(PLT $4.7 \times 10^4/\mu\text{L}$)及び可溶性インターロイキン2受容体の上昇が認められた。CT検査にて、多発性肝腫瘍及び多発性肺結節性病変が新たに認められ、骨髄検査で、ATLL細胞の関与が認められた。 投与986日目 ATLLの疾患進行と判断され、投与中止。 投与中止7日後 モガムリズマブ併用THP-COP療法(モガムリズマブ、テラルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン)を開始。 投与中止15日後 重度の骨髄抑制下で発熱。同時期より、異常な単球様細胞が末梢血(PB)内に出現し、PB内の異常な単球様細胞の割合は白血球数の約90%まで上昇。 投与中止28日後 骨髄検査にて、単球の増加を認め、有核細胞の60%を占めていた。投与981日目に採取した骨髄サンプルをフローサイトメトリーにて再分析した結果、異常な単球はこの時点で有核細胞の約10%に増加していた。同日の骨髄サンプルのターゲットシーケンス解析によりNRAS変異が検出された。 投与中止36日後 CT検査を実施し、肝臓及び肺の病変の減少が認められた。 投与中止50日後 慢性骨髄単球性白血病と診断(転帰：死亡)。 肺炎による呼吸不全により死亡。

症例2 (J101試験)

年齢／性別	70歳代／女性
使用理由	PTCL (血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 angioimmunoblastic T-cell lymphoma、以下AITL)
1日投与量	200mg
その他のがんの既往歴	乳癌 (本剤投与開始の約13年前に診断)
報告事象名	chronic neutrophilic leukemia
治療歴	化学療法剤： ・ プレンツキシマブ ベドチン、エトポシド、シクロホスファミド、デキサメタゾン ・ 投与期間：約3ヵ月 ・ 投与時期：本剤投与開始の約1年5ヵ月前 ・ プレンツキシマブ ベドチン ・ 投与期間：3週間 ・ 投与時期：本剤投与開始の約2ヵ月前 ・ [乳癌の治療] パクリタキセル、ドキシソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド、エキセメスタン 本剤以外のAITLに対する治験薬： ・ 投与期間：約5ヵ月 ・ 投与時期：本剤投与開始の約7ヵ月前
移植歴	なし
経過及び処置	投与開始 AITLと診断。 約1年6ヵ月前 投与開始日 投与開始 (200mg、1回/日の経口投与)。 投与568日目 血液検査にて、白血球数が71,000/μL (好中球93%) であり、約半年前の12,400/μL (好中球78%) から上昇が認められた。 投与574日目 骨髓生検を実施。骨髓性腫瘍を疑う所見あり。検査所見及び形態学的所見より、骨髓異形成または骨髓性腫瘍が疑われた。 投与629日目 慢性白血病と診断 (報告事象名chronic neutrophilic leukemia)。 症状は認められていないことからGrade1と判断。 治験治療継続中。

1. 投与開始前の注意事項

2. 投与中の注意事項

3. 副作用等

2 投与中の注意事項

症例3 (医師主導治験)

年齢	10歳未満
使用理由	神経芽腫※
1日投与量	50mg
その他のがんの既往歴	なし
報告事象名	前駆B細胞型急性白血病
治療歴	化学療法剤： - シクロホスファミド、ビンクリスチン、ピラルビシン、シスプラチン(05A1/CPA+VCR+THP+CDDP) - 投与期間：5日間 - 投与時期：本剤投与開始の約1年9ヵ月前 - シクロホスファミド、ビンクリスチン、ピラルビシン、シスプラチン(05A3/CPA+VCR+THP+CDDP) - 投与期間：5日間 - 投与時期：本剤投与開始の約1年8ヵ月前 - イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド(ICE/IFO+CBDCA+VP-16) - 投与期間：約4ヵ月 - 投与時期：本剤投与開始の約1年7ヵ月前 放射線療法： ①部位：頭蓋骨転移部(19.8+7.2Gy) - 治療期間：3週間 - 実施時期：本剤投与開始の約10ヵ月前 ②部位：左副腎腫瘍床、腰椎、左腎血管周囲腫瘍(19.8Gy) - 治療期間：3週間 - 実施時期：本剤投与開始の約9ヵ月前 ③部位：後腹膜リンパ節転移部(9Gy) - 治療期間：3週間 - 実施時期：本剤投与開始の約9ヵ月前 ④部位：骨盤骨(19.8Gy) - 治療期間：約2週間 - 実施時期：本剤投与開始の約8ヵ月前 本剤以外の神経芽腫に対する治験薬： - 投与期間：約1ヵ月 - 投与時期：本剤投与開始の約4ヵ月前
移植歴	自家末梢血幹細胞移植(1回目) - 実施時期：本剤投与開始の約1年2ヵ月前 移植に先立ち、BU/L-PAM(ブスルファン、メルファラン)施行。 自家末梢血幹細胞移植(2回目) - 実施時期：本剤投与開始の約1年前 移植に先立ち、TESPA/L-PAM(チオテパ、メルファラン)施行。
経過及び処置	投与開始 神経芽腫と診断。 約1年10ヵ月前 投与開始日 50mg、1回/日の経口投与。 投与197日目 好中球数減少(590/μL)、血小板数減少(70,000/μL)のため休薬。 (休薬) 休薬7日後 好中球数は1,040/μL、血小板数は74,000/μLであった。 休薬15日後 血小板数減少(24,000/μL)のため入院。血小板輸血10単位を施行。好中球数は1,500/μLであった。 休薬16日後 血小板数減少は軽快を認めた(62,000/μL)。骨髓穿刺を実施し、塗抹標本にて急性リンパ性白血病と診断、治験中止。 (治験中止) 中止3日後 白血病治療としてプレドニゾン投与開始。 その後多剤併用化学療法を開始。 中止32日後 骨髓穿刺施行。 中止35日後 フローサイトメトリーの結果より、前駆B細胞型急性白血病は寛解を確認。 事象の転帰は軽快。 多剤併用化学療法を継続。 中止104日後 骨髓穿刺施行。 中止118日後 骨髓微小残存病変測定の結果より、前駆B細胞型急性白血病は分子生物学的寛解を達成したことを確認。 事象の転帰は回復。

※本剤の承認された効能又は効果は、再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫・再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫である。

3 副作用等

臨床試験時に発現した本剤との関連が否定できない有害事象(副作用)一覧を以下に示します。

副作用一覧

副作用	ATLL (N=37)			PTCL (N=188)		
	全Grade	重篤	Grade3 以上	全Grade	重篤	Grade3 以上
感染症および寄生虫症						
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
膀胱炎	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚糸状菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
带状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
上咽頭炎	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス血症	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
RSウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇感染	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチ肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.5)
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)						
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
扁平上皮癌	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

1. 投与開始前の注意事項

2. 投与中の注意事項

3. 副作用等

3 副作用等

副作用	ATLL (N=37)			PTCL (N=188)		
	全Grade	重篤	Grade3 以上	全Grade	重篤	Grade3 以上
血液およびリンパ系障害						
貧血	14 (37.8)	0 (0.0)	6 (16.2)	49 (26.1)	1 (0.5)	21 (11.2)
発熱性好中球減少症	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (5.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.6)
大赤血球症	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (6.9)	0 (0.0)	7 (3.7)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (17.6)	0 (0.0)	17 (9.0)
免疫系障害						
低γグロブリン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血球貪食性リンパ組織球症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害						
悪液質	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
高カルシウム血症	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
低アルブミン血症	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン血症	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
低亜鉛血症	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜鉛欠乏	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	5 (13.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	14 (7.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
成人FTT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
精神障害						
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
不眠症	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用	ATLL (N=37)			PTCL (N=188)		
	全Grade	重篤	Grade3 以上	全Grade	重篤	Grade3 以上
神経系障害						
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚不全	15 (40.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	56 (29.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
電気ショック様感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害						
眼瞼炎	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害						
心房粗動	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞房ブロック	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害						
高血圧	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻閉	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
痰貯留	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

3 副作用等

副作用	ATLL (N=37)			PTCL (N=188)		
	全Grade	重篤	Grade3 以上	全Grade	重篤	Grade3 以上
胃腸障害						
腹部不快感	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹部膨満	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (21.3)	3 (1.6)	5 (2.7)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
消化不良	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (13.8)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害						
肝機能異常	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	15 (40.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用	ATLL (N=37)			PTCL (N=188)		
	全Grade	重篤	Grade3 以上	全Grade	重篤	Grade3 以上
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
爪の障害	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
痒疹	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (6.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪破損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
手皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.3)	0 (0.0)	1 (0.5)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害						
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害						
亀頭包皮炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

3 副作用等

副作用	ATLL (N=37)			PTCL (N=188)		
	全Grade	重篤	Grade3 以上	全Grade	重篤	Grade3 以上
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.3)	2 (1.1)	3 (1.6)
悪寒	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (10.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
治癒不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
発熱	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.8)	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	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図QT延長	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
ヘモグロビン減少	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リパーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	6 (16.2)	0 (0.0)	5 (13.5)	8 (4.3)	0 (0.0)	6 (3.2)
好中球数減少	10 (27.0)	0 (0.0)	7 (18.9)	26 (13.8)	0 (0.0)	17 (9.0)
血小板数減少	27 (73.0)	1 (2.7)	9 (24.3)	49 (26.1)	0 (0.0)	18 (9.6)
体重減少	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	8 (21.6)	0 (0.0)	5 (13.5)	17 (9.0)	0 (0.0)	7 (3.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.26.0) に基づき基本語を記載した。

n(%)

臨床試験で本剤200mg投与集団に発現した本剤の投与中止に至った有害事象は、下記の21例でした。

投与中止に至った有害事象

試験名	年代／性別	原疾患	事象名 (基本語)	事象発現 までの 期間(日) ^{注1}	Grade ^{注2}	重篤性	転帰 (転帰までの 期間、日)	備考
J201 試験	70代／ 女性	ATLL	心不全	29	3	重篤	軽快(31)	心不全治療で転院するため、治験 中止に至った。
J201 試験	70代／ 男性	ATLL	血小板数 減少	8	4	非重篤	未回復	Grade1からGrade4まで悪化し、 休薬や複数回の血小板輸血の処置 を受けるもGrade4から回復せず、 治験の規定により投与中止に至った。
J101 試験	70代／ 女性	ATLL	大腸炎	240	1	非重篤	未回復	—
U202 試験	80代／ 男性	PTCL	血小板 減少	12	4	非重篤	未回復	—
U202 試験	50代／ 女性	PTCL	血小板 減少	8	3	非重篤	未回復	—
U202 試験	70代／ 男性	PTCL	血小板 減少	155	4	非重篤	軽快(15)	事象発現のため休薬・減量するが、 再発により再度休薬・減量。その後 3回目の事象を発現したため治験 の規定により投与中止に至った。
U202 試験	70代／ 男性	PTCL	急性骨髄 性白血病	552	4	重篤	未回復	—
U202 試験	70代／ 男性	PTCL	急性骨髄 性白血病	462	4	重篤	未回復	—
U202 試験	70代／ 男性	PTCL	無力症	23	3	重篤	未回復	—
U202 試験	80代／ 男性	PTCL	疲労	71	3	非重篤	回復(36)	Grade1からGrade3に悪化し投与 中止に至った。
U202 試験	50代／ 男性	PTCL	血球貪食 性リンパ 組織球症	16	5	重篤	死亡(1)	—
U202 試験	40代／ 女性	PTCL	肝不全	176	5	重篤	死亡(1)	—
U202 試験	60代／ 女性	PTCL	悪心	138	2	非重篤	回復(43)	—
U202 試験	40代／ 男性	PTCL	胸水	4	4	重篤	未回復	—
U202 試験	70代／ 男性	PTCL	細菌性 肺炎	14	5	重篤	死亡(1)	—
U202 試験	60代／ 男性	PTCL	斑状丘疹 状皮疹	17	3	重篤	未回復	—
J101 試験	70代／ 男性	PTCL	急性骨髄 性白血病	1160	4	重篤	不明	—
J101 試験	70代／ 男性	PTCL	急性 腎障害	222	3	重篤	未回復	—
J101 試験	60代／ 女性	PTCL	疾患進行	15	3	重篤	不明	—
J101 試験	70代／ 女性	PTCL	精神状態 変化	559	3	重篤	未回復	—
J101 試験	不明／ 男性	PTCL	骨髄異形 成症候群	616	4	重篤	未回復	—

注1：本剤投与開始日を第1日目とした。

注2：経過中に重症度が変化した場合は最悪値を記載。

1831

[illegible]

1. 投与開始前の注意事項

2. 投与中の注意事項

3. 副作用等

本剤の最新の電子添文等は、専用アプリ「添文ナビ」より
GS1バーコードを読み取りの上、ご参照下さい。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先を含む)



第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

〈製品情報お問い合わせ先〉
第一三共株式会社 製品情報センター
TEL: 0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)
〔受付時間 9:00~17:30(土、日、祝日、当社休日を除く)〕

EZM7RM0104
2025年4月改訂