

適正使用ガイド



本適正使用ガイドでは、重大な副作用とその対策、投与患者の選択、本剤の投与方法等について解説しています。本剤の使用にあたっては、「4. 効能・効果」「5. 効能・効果に関連する注意」「6. 用法・用量」「7. 用法・用量に関連する注意」「警告・禁忌を含む使用上の注意」を最新の電子化された添付文書で確認し、本ガイドを熟読の上、十分な注意を払ってご使用ください。

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のみに行うこと。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)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

適正使用に関するお願い

ハイヤスタ錠(以下、本剤)は、経口投与が可能なベンズアミド系の抗がん剤であり、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の阻害を介して、腫瘍細胞にみられる複数の異常シグナル伝達経路、発現抑制されたシグナル伝達経路、過剰発現したシグナル伝達経路又は他の代償性のシグナル伝達経路を同時に阻害することで腫瘍細胞の増殖を抑制すると推測されている抗悪性腫瘍剤です。2021年6月、国内において「再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)」の適応で承認を取得しました。また、2021年11月、国内において「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)」の適応を追加しました。

しかしながら、本剤の国内における使用経験は限られており、販売開始後に本剤投与による未知の副作用が発現する可能性があります。また、国内外において骨髄抑制や感染症等重大な副作用も報告されていることから使用に際しては十分な注意が必要となります。

そこで、再発又は難治性のATL、及び再発又は難治性のPTCLに対する本剤の適正使用の推進と投与患者における安全性確保の一助としてお役立ていただけるよう「適正使用ガイド」を作成しました。本冊子では、主な副作用と対策、投与患者の選択、本剤の投与方法等について紹介しています。

本剤をご使用いただく前に、必ず最新の電子化された添付文書及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。

目次

1. ハイスタ錠10mgの概要と効能又は効果	5
1.1 本剤の特徴	5
1.2 効能又は効果	6
2. 治療にあたって	8
2.1 治療の流れ	8
2.2 適正な投与患者の選択	9
2.3 投与に際しての検査、注意事項	11
2.3.1 検査	11
2.3.2 飲み方に関する注意事項	11
2.4 用法及び用量、休薬、減量、中止の目安	12
2.5 服用スケジュール	16
3. 主な副作用とその対策	18
3.1 骨髄抑制	18
3.2 間質性肺疾患	22
3.3 感染症	25
3.4 不整脈 (QT間隔延長を含む)	27
4. その他の副作用	28
5. 併用注意の薬剤	35
6. Q&A	36

【監修】

山王メディカルセンター 予防医学センター 内科
国際医療福祉大学 医学部 教授 畠 清彦 先生

1. ハイスタ錠10mgの概要と効能又は効果

1.1 本剤の特徴

本剤は、クラス I のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の触媒ポケットを阻害するように設計された低分子化合物です。また、経口投与が可能なベンズアミド系のHDAC阻害剤であり、クラス I のHDAC1、HDAC2及びHDAC3並びにクラス II bのHDAC10に対する阻害作用を有します。本剤は、腫瘍細胞にみられる複数の異常シグナル伝達経路、発現抑制されたシグナル伝達経路、過剰発現したシグナル伝達経路又は他の代償性のシグナル伝達経路を同時に阻害できるエピジェネティック制御因子です。

アグレッシブATL (臨床病型分類の急性型、リンパ腫型、及び予後不良因子 [高乳酸脱水素酵素 (LDH)、低アルブミン又は高血中尿素窒素 (BUN)] を有する慢性型を含むATL) は、初期治療としての化学療法の後、短期間に再発・増悪が認められる予後不良の疾患です。再発・増悪後のATLに対する薬剤選択肢として、モガムリズマブやレナリドミドが用いられますが、一定の奏効が治療開始時に認められるものの、いずれの治療薬でも最終的に疾患を制御することができず、ほとんどの患者で治療後短期間にATLが進行します。このように、より進行したアグレッシブな再発又は難治性ATLに対する現在の治療法は十分ではなく、本邦における既存の薬剤とは異なる新規の作用機序を有する治療法の開発が望まれています。

再発又は難治性のPTCL患者での治療成績は十分でなく、現在、モガムリズマブ、フォロデンシン等複数の薬剤が再発又は難治性のPTCL (もしくはそのサブタイプ) の治療に承認されているものの、再発又は難治性のPTCLの標準治療レジメンは確立されていません。

本剤は、モガムリズマブ治療歴を有する患者を含めた臨床試験の結果から、再発又は難治性ATL患者に対して臨床的に意義のある有効性を示した薬剤です。また、国内外臨床試験の結果から、標準治療が存在しない再発又は難治性のPTCL患者に対して臨床的に意義のある選択肢の一つとなり得る薬剤です。

さらに、日本人及び日本人以外の患者を対象に実施した試験及び中国の市販後調査で得られた結果により、再発又は難治性ATL、及び再発又は難治性PTCLを有する日本人患者における治療として安全かつ忍容可能であることが示された薬剤です。

1. ハイスタ錠10mgの概要と効能又は効果

1.2 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

5. 効能・効果に関連する注意

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

5.1 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。[17.1.1参照]

〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉

5.2 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。

5.3 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。[17.1.2参照]

参考

臨床成績：210試験（日本人を対象とした第Ⅱb相試験、有効性解析対象集団23例）における本剤投与によるATLの病型別の有効性

再発又は難治性のATL患者^{注)}を対象に、本剤1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与したときの有効性及び安全性を検討しました。組み入れられた患者の病型別での奏効率は、表1に示す通り、急性型46.2%（6/13例）、リンパ腫型12.5%（1/8例）、予後不良因子を有する慢性型0%（0/2例）でした。

注) 210試験対象患者の詳細

- － 本試験の適格患者は、病理組織学的又は細胞学的にATLと診断された患者のうち、評価可能病変を1つ以上有し、モガムリズマブ投与後（又はモガムリズマブに不耐・適応外で1レジメン以上の全身化学療法施行後）の再発又は難治性ATL患者で、適切と思われる他の標準的治療法がない患者
- － モガムリズマブ（遺伝子組換え）治療歴がある又はモガムリズマブ（遺伝子組換え）に不耐容の患者
- － 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中BUN高値、LDH高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型

表1. 210試験（日本人を対象とした第Ⅱb相試験、有効性解析対象集団23例）における本剤投与によるATLの病型別の有効性

最良総合効果	病型別			合計 (n=23)
	急性型 (n=13)	リンパ腫型 (n=8)	予後不良因子を有する 慢性型 (n=2)	
完全奏効	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
不確定完全奏効	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分奏効	5 (38.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	6 (26.1)
安定	2 (15.4)	2 (25.0)	1 (50.0)	5 (21.7)
病勢進行	5 (38.5)	5 (62.5)	1 (50.0)	11 (47.8)
奏効 (奏効率) * [95%信頼区間]	6 (46.2) [19.2, 74.9]	1 (12.5) [0.3, 52.7]	0 (0.0) [0.0, 84.2]	7 (30.4) [13.2, 52.9]

n (%)

*：最良総合効果のうち完全奏効、不確定完全奏効又は部分奏効の被験者の割合として定義しています。

参考

臨床成績：203試験（日本人を含む国際共同第Ⅱb相試験、有効性評価集団46例）における本剤投与によるPTCLの病理組織型別の有効性

再発又は難治性のPTCL患者²⁾を対象に、本剤1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与したときの有効性及び安全性を検討しました。組み入れられた患者の病理組織型別の奏効率は、表2に示す通り、PTCL-NOS（末梢性T細胞リンパ腫・非特定型）35.3%（12/34例）、AITL（血管免疫芽球形T細胞リンパ腫）87.5%（7/8例）、ALCL ALK⁻（ALK陰性未分化大細胞リンパ腫）33.3%（1/3例）、EATL（腸管症関連T細胞リンパ腫）100.0%（1/1例）でした。

注) 203試験対象患者の詳細

- － 1レジメン以上の全身化学療法歴を有する再発又は難治性のPTCL患者 [本試験で対象とした患者の病理組織型は、PTCL-NOS、AITL、ALCL ALK⁺（ALK陽性未分化大細胞リンパ腫）、ALCL ALK⁻、EATL、HSTCL（肝脾T細胞リンパ腫）及びSPTCL（皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫）ですが、ALCL ALK⁺、HSTCL及びSPTCLの患者登録はありませんでした]。
- － なお、他のHDAC阻害剤の節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型患者を対象とした外国臨床試験においてEBウイルス再活性化による肝不全が報告され、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型が対象から除外されたことから、本試験においても対象から除外しました。

表2. 203試験（日本人を含む国際共同第Ⅱb相試験、有効性評価集団46例）における本剤投与によるPTCLの病理組織型別の有効性

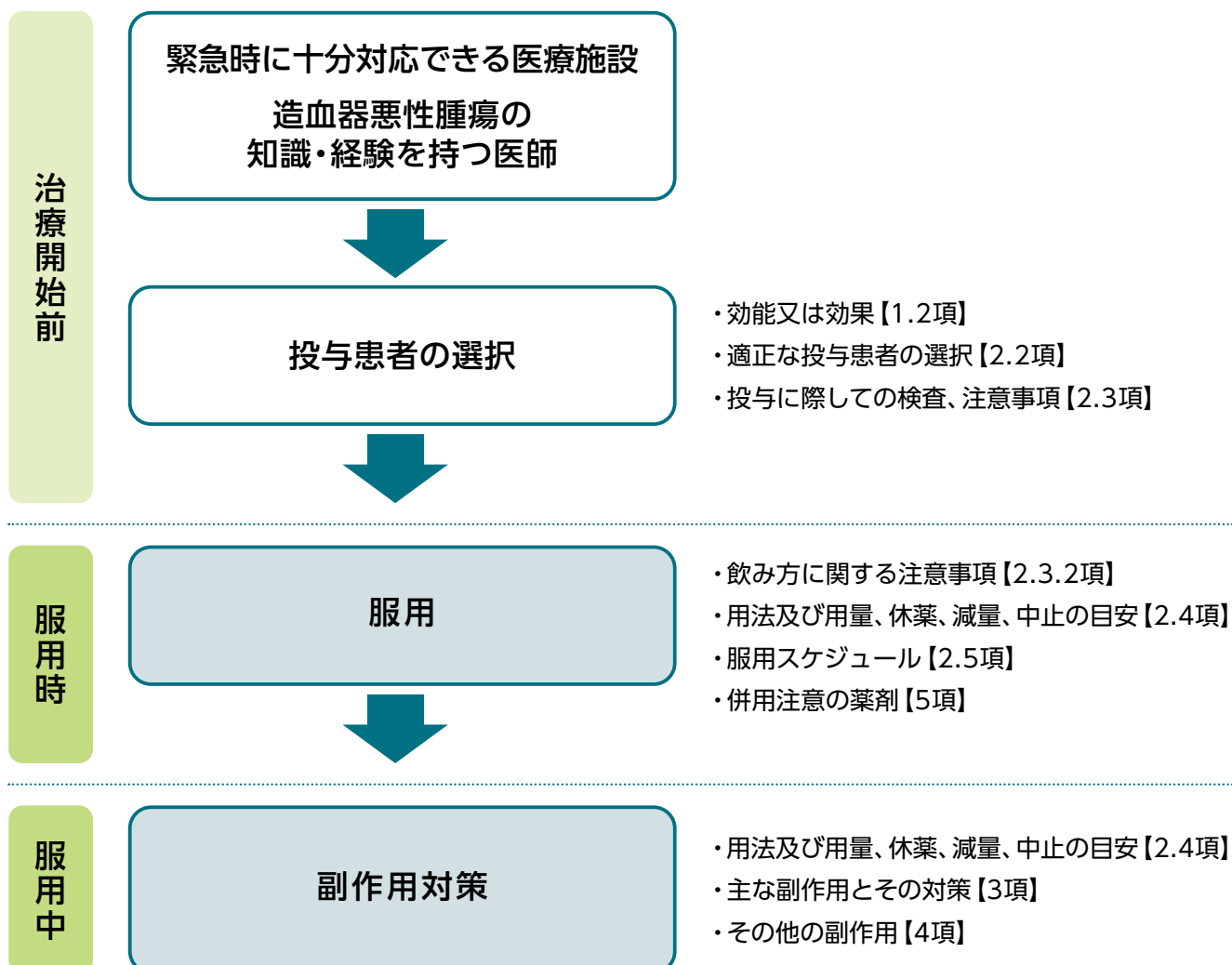
最良総合効果	病理組織型別				合計 (n=46)
	PTCL-NOS (n=34)	AITL (n=8)	ALCL ALK ⁻ (n=3)	EATL (n=1)	
完全奏効	3 (8.8)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)
部分奏効	9 (26.5)	5 (62.5)	1 (33.3)	1 (100.0)	16 (34.8)
安定	10 (29.4)	1 (12.5)	1 (33.3)	0 (0.0)	12 (26.1)
病勢進行	12 (35.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	13 (28.3)
奏効 (奏効率) * [95%信頼区間]	12 (35.3) [19.7, 53.5]	7 (87.5) [47.3, 99.7]	1 (33.3) [0.8, 90.6]	1 (100.0) [2.5, 100.0]	21 (45.7) [30.9, 61.0]

n (%)

*：最良総合効果のうち完全奏効または部分奏効の被験者の割合として定義しています（中央病理判定による）。

2. 治療にあたって

2.1 治療の流れ



2.2 適正な投与患者の選択

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のみに行ってください。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してください。

1) 禁忌

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

2) 効能又は効果に関連する注意

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

- (1) 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ってください。

〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉

- (2) 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ってください。
- (3) 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ってください。

3) 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 骨髓機能低下のある患者では、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等を増悪させるおそれがあります。
- 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者では、不整脈を悪化又は再発させるおそれがあります。
- QT間隔延長又はその既往歴のある患者では、QT間隔延長を起こすおそれがあります。

(2) 肝機能障害患者

- 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性があります。なお、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していません。

2. 治療にあたって

(3) 生殖能を有する者

- 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導してください。
- 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、生殖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。動物試験（ラット及びイヌ）では、ヒトの臨床用量を下回る用量で、雄雌の生殖器所見が認められています（精巣の縮小、精巣重量の低下、精巣の精細管萎縮及び卵巣・子宮の萎縮）。

(4) 妊婦

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。HDAC活性阻害により催奇形性を含む発生毒性が報告されており、本剤が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性があります。

参考 避妊期間の目安

ツシジノスタットは、*in vitro*及び*in vivo*遺伝子毒性試験において、遺伝毒性を示す結果は得られていません。また、本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。

一方でHDAC活性阻害により催奇形性を含む発生毒性が報告されており¹⁾²⁾、本剤が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性があります。上記及び2019年のFDAガイダンス³⁾を踏まえて、妊娠する可能性のある女性の避妊期間については、本剤の血中消失半減期*の5倍の期間（約4～5日）と女性の排卵周期（1ヵ月）を考慮してください。

*：本剤の血中消失半減期は17～22時間です。（添付文書「16.薬物動態」「16.1血中濃度」の項参照）

1) Eikel D, et al. : Chem Res Toxicol. 2006 ; 19 (2) : 272-8.

2) Wise LD, et al. : Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicology. 2007 ; 80 (1) : 57-68.

3) Oncology Pharmaceuticals : Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry, May, 2019

(5) 授乳婦

- 授乳しないことが望ましいです。本剤のヒト乳汁中への移行は不明です。

(6) 小児等

- 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

4) その他注意を要する患者集団

(1) 相互作用（「5. 併用注意の薬剤」参照）

(a) 強いCYP3A阻害剤との併用

本剤は主にCYP3A4で代謝されますので、強いCYP3A阻害剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン等、又はグレープフルーツ含有食品）と併用すると、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、本剤の副作用が増強されるおそれがあります。これらと併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。

(b) 抗不整脈薬やQT間隔を延長させることが知られている他の薬剤との併用

抗不整脈薬（アミオダロン、ジソピラミド、プロカインアミド等）やQT間隔を延長させることが知られている薬剤（クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、ベプリジル等）と併用すると、相加的なQT間隔延長を起こすことにより、QT間隔延長を増強するおそれがあるため、併用を避けることが望ましいです。併用する場合には、患者の状態をより慎重に観察してください。

2.3 投与に際しての検査、注意事項

2.3.1 検査

1) 血液検査

- 本剤の投与により、血小板減少、好中球減少、リンパ球減少及び貧血があらわれることがありますので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行ってください。
- QT間隔延長、不整脈等があらわれることがありますので、本剤の投与開始前及び投与中に、必要に応じて電解質検査(カリウム、カルシウム等)を行ってください。
- 間質性肺疾患等があらわれることがありますので、必要に応じて酸素飽和度や、KL-6、SP-A並びにSP-D等の血清マーカーの検査を実施してください。

2) 心機能検査

- 本剤の投与により、QT間隔延長、不整脈等の心電図異常があらわれることがありますので、本剤投与開始前及び本剤投与中は必要に応じて心機能検査(心電図、心エコー検査等)を行ってください。

3) 胸部X線検査又は胸部CT検査(胸部高分解能CTが望ましい)

- 感染症、間質性肺疾患等があらわれることがありますので、定期的に胸部X線検査、必要に応じて胸部CT検査(胸部高分解能CTが望ましい)を実施してください。

2.3.2 飲み方に関する注意事項

- 1) 本剤は経口剤です。患者が飲み方を間違えた場合(服用日数、服用間隔、服用量、食後の服用時間等)は、主治医又は薬剤師に連絡するよう、患者に指導してください。
- 2) 患者が服用を忘れた場合には、次の服用タイミングでまとめて服用しないよう、患者に指導してください。
- 3) 服用期間、休薬期間を間違えた場合には、主治医又は薬剤師に連絡するよう指導してください。十分な休薬期間が確保できない場合には、服用スケジュールを適切に変更してください。

2. 治療にあたって

2.4 用法及び用量、休薬、減量、中止の目安

1) 用法及び用量

通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

2) 用法及び用量に関連する注意

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していません。
- (2) 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください。

本剤の減量ステップ

開始用量	40mg
ステップ1 (1段階減量)	30mg
ステップ2 (2段階減量)	20mg
ステップ3	投与中止

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用 ^{注)}		処置
好中球減少	下記以外の1,000/mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が1,500/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与を再開することができる。
	7日間を超えて持続する500/mm ³ 未満の好中球数減少 発熱又は感染症を伴う1,000/mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が1,500/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
血小板減少	下記以外の50,000/mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与を再開することができる。
	臨床的に重大な出血を伴う又は血小板輸血を要する50,000/mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
非血液学的事象 (臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAEに基づく

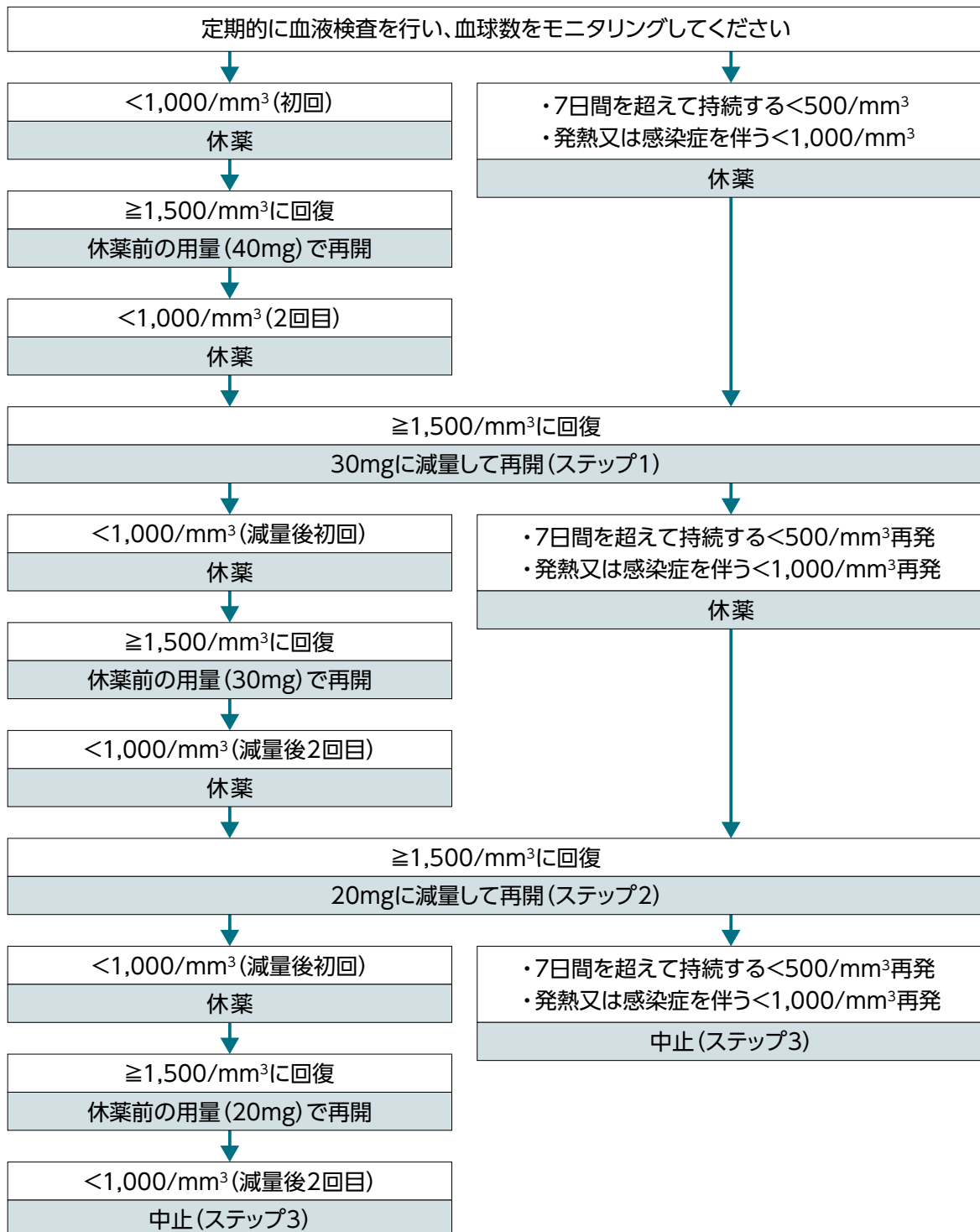
■副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

図示化した本剤の休薬、減量、中止の目安を以下にお示しします。

副作用発現時には、原則として以下にお示した基準を参考に本剤の休薬、減量、中止を考慮するとともに、必要に応じてG-CSF製剤の投与、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。

〈好中球減少〉

開始用量40mgの場合

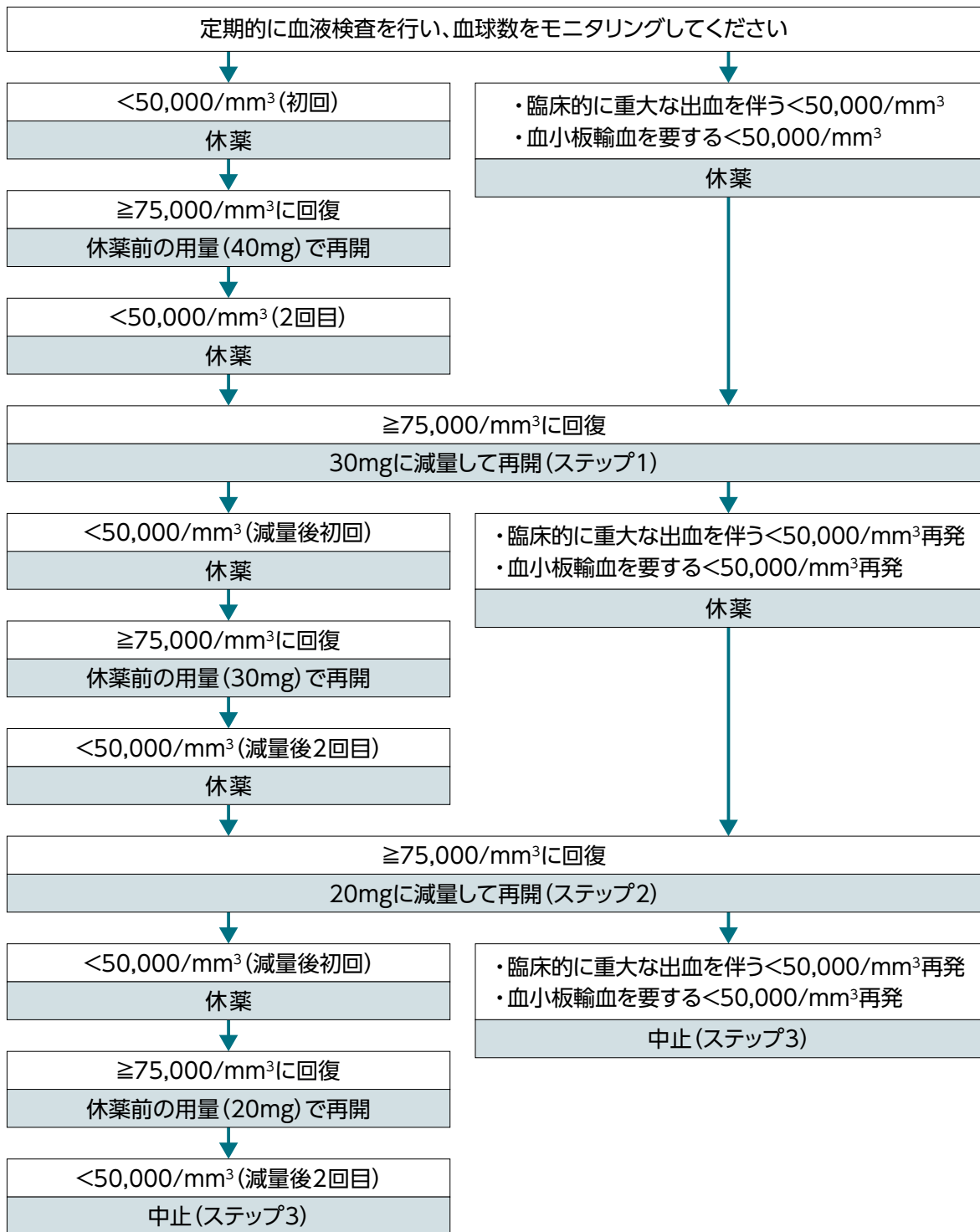


必要に応じてG-CSF製剤の投与等の適切な支持療法をご検討ください。

2. 治療にあたって

〈血小板減少〉

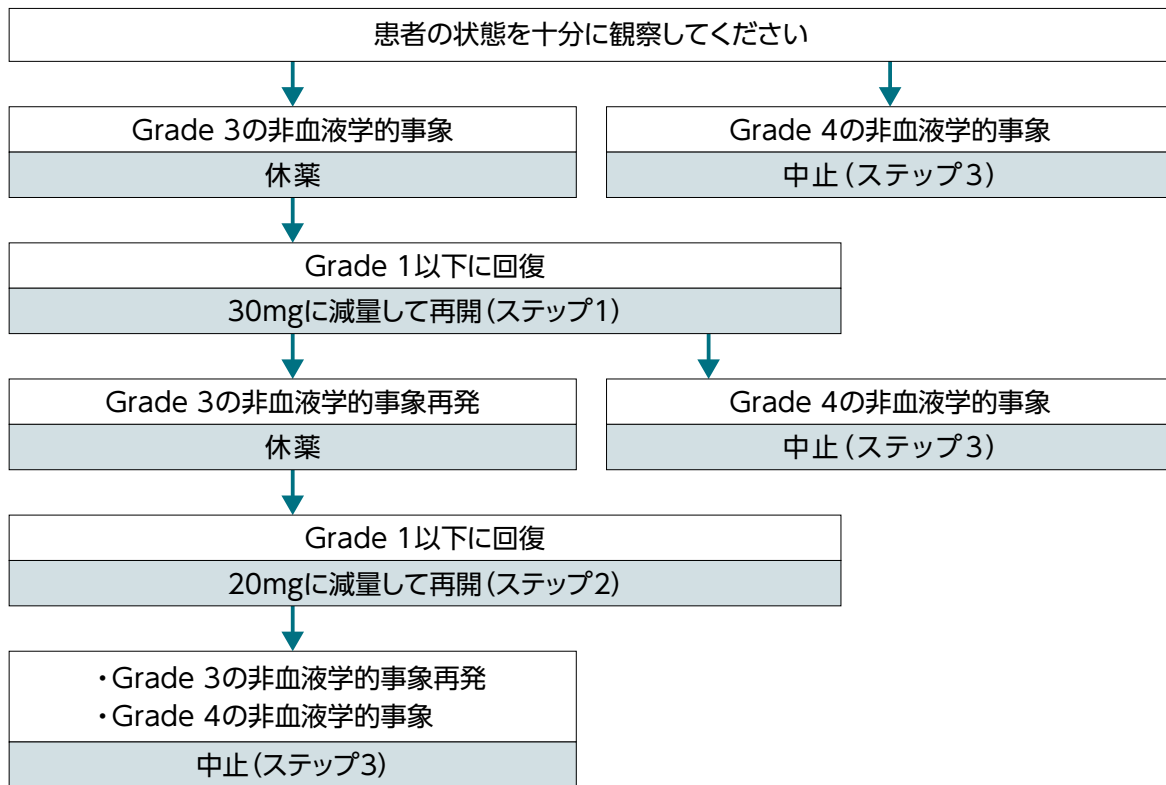
開始用量40mgの場合



必要に応じて血小板輸血等の適切な支持療法をご検討ください。

〈非血液学的事象〉

開始用量40mgの場合



注) GradeはNCI-CTCAEに基づく

参考 CTCAE v4.03-JCOG (抜粋)

● Grade

GradeはAEの重症度を意味しています。CTCAEではGrade 1～5を以下の原則に従って定義しており、各AEの重症度の説明を個別に記載しています。

Grade	定義
Grade 1	軽症；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
Grade 2	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*
Grade 3	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**
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	AEによる死亡

Grade説明文中のセミコロン(;)は「または」を意味する。

*：身の回り以外の日常生活動作 (instrumental ADL) とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

**：身の回りの日常生活動作 (self care ADL) とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

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

2. 治療にあたって

2.5 服用スケジュール

本剤は、1日1回40mgを週2回、3日又は4日間隔で食後に服用する薬剤です。服用する曜日の組み合わせの目安を図1に示しますので、患者やご家族の方への服薬指導の際に適宜ご活用ください。

図1. 服用する曜日の組み合わせの目安

本剤は**1回40mgを1週間に2回食後に、3～4日毎**に服用してください。

服用する曜日の組み合わせ及び服用スケジュールは以下を参考にしてください。

■ 2回目服用が初回服用開始から3日後の服用スケジュール例



服用スケジュール	日	月	火	水	木	金	土
パターン1		○ 1,3回目			○ 2,4回目		
パターン2			○ 1,3回目			○ 2,4回目	
パターン3				○ 1,3回目			○ 2,4回目
パターン4	○ 2,4回目				○ 1,3回目		
パターン5		○ 2,4回目				○ 1,3回目	
パターン6			○ 2,4回目				○ 1,3回目
パターン7	○ 1,3回目			○ 2,4回目			

■ 2回目服用が初回服用開始から4日後の服用スケジュール例



服用スケジュール	日	月	火	水	木	金	土
パターン1		○ 1,3回目				○ 2,4回目	
パターン2			○ 1,3回目				○ 2,4回目
パターン3	○ 2,4回目			○ 1,3回目			
パターン4		○ 2,4回目			○ 1,3回目		
パターン5			○ 2,4回目			○ 1,3回目	
パターン6				○ 2,4回目			○ 1,3回目
パターン7	○ 1,3回目				○ 2,4回目		

3. 主な副作用とその対策

3.1 骨髄抑制

1) 特徴 (発生機序、注意すべき患者背景)

- 骨髄機能低下のある患者では、本剤の投与により骨髄抑制 (血小板減少、好中球減少、リンパ球減少及び貧血等) を増悪させるおそれがあります。

2) 実施すべき検査、診断基準

- 本剤の投与により、血小板減少、好中球減少、リンパ球減少及び貧血が発現することがありますので、本剤投与開始前及び本剤投与中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。

3) 初期症状

- 発熱、寒気、喉の痛み、鼻血、歯ぐきの出血、あおあざができる、出血が止まりにくい、頭が重い、動悸、息切れ等の症状がみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

4) 発現状況

- 210試験 (日本人の再発又は難治性ATLを対象とした第Ⅱb相試験)、201試験 [日本人の標準的治療法が適さない非ホジキンリンパ腫 (NHL) (ATL/難治性末梢性T細胞リンパ腫 (PTCL) を含む) を対象とした第Ⅰ相試験] 及び203試験 (日本人及び韓国人の再発又は難治性PTCLを対象とした第Ⅱb相試験) で、最もよくみられた有害事象は、3試験ともに血液学的有害事象 (血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症及び貧血) でした。
- 血液学的有害事象別の発現状況を表3に、発現時期及び発現頻度を表4及び表5にそれぞれ示しました。

表3. 血液学的有害事象別の発現状況

	210試験 (日本人の再発又は 難治性ATLを対象とした 第Ⅱb相試験) 安全性解析対象集団23例	201試験 [日本人の標準的治療法が 適さないNHL (ATL/PTCL を含む)を対象とした 第Ⅰ相試験] 安全性解析対象集団14例	203試験 (日本人及び韓国人の 再発又は難治性PTCLを 対象とした第Ⅱb相試験) 安全性解析対象集団55例
血小板減少症 (血小板数減少を含む)	18例 (78.3%) 重症度: Grade 3 : 6例 (26.1%) Grade 4 : 6例 (26.1%)	12例 (85.7%) 重症度: Grade 3 : 2例 (14.3%) Grade 4 : なし	46例 (83.6%) 重症度: Grade 3 : 19例 (34.5%) Grade 4 : 9例 (16.4%)
好中球減少症 (好中球数減少、 顆粒球減少症を含む)	12例 (52.2%) 重症度: Grade 3 : 7例 (30.4%) Grade 4 : 3例 (13.0%)	5例 (35.7%) 重症度: Grade 3 : 3例 (21.4%) Grade 4 : 2例 (14.3%)	31例 (56.4%) 重症度: Grade 3 : 15例 (27.3%) Grade 4 : 5例 (9.1%)
白血球減少症 (白血球数減少を含む)	10例 (43.5%) 重症度: Grade 3 : 7例 (30.4%) Grade 4 : なし	5例 (35.7%) 重症度: Grade 3 : 2例 (14.3%) Grade 4 : なし	24例 (43.6%) 重症度: Grade 3 : 10例 (18.2%) Grade 4 : 1例 (1.8%)
リンパ球減少症 (リンパ球数減少を含む)	2例 (8.7%) 重症度: Grade 3 : 1例 (4.3%) Grade 4 : なし	1例 (7.1%) 重症度: Grade 3 : 1例 (7.1%) Grade 4 : なし	16例 (29.1%) 重症度: Grade 3 : 10例 (18.2%) Grade 4 : 2例 (3.6%)
貧血 (ヘモグロビン減少を含む)	9例 (39.1%) 重症度: Grade 3 : 5例 (21.7%) Grade 4 : なし	5例 (35.7%) 重症度: Grade 3 : 1例 (7.1%) Grade 4 : なし	18例 (32.7%) 重症度: Grade 3 : 8例 (14.5%) Grade 4 : 1例 (1.8%)

表4. 210試験における骨髄抑制の発現時期及び発現頻度(%)

	<4週 (n=23)	4~<8週 (n=17)	8~<12週 (n=12)	12~<16週 (n=6)	≥16週 (n=3)
血小板減少症	78.3	41.2	25.0	33.3	33.3
好中球減少症	43.5	52.9	33.3	50.0	66.7
白血球減少症	34.8	52.9	41.7	33.3	66.7
貧血	17.4	35.3	8.3	16.7	33.3

* : 血小板減少症は血小板数減少を含む、好中球減少症は好中球数減少、顆粒球減少症を含む、白血球減少症は白血球数減少を含む、貧血はヘモグロビン減少を含む。

表5. 203試験における骨髄抑制の発現時期及び発現頻度(%)

	<4週 (n=55)	4~<8週 (n=52)	8~<12週 (n=39)	12~<16週 (n=29)	≥16週 (n=22)
血小板減少症	65.5	23.1	15.4	27.6	50.0
好中球減少症	40.0	30.8	30.8	6.9	45.5
白血球減少症	27.3	17.3	17.9	17.2	18.2
貧血	14.5	7.7	10.3	6.9	0.0

* : 血小板減少症は血小板数減少を含む、好中球減少症は好中球数減少、顆粒球減少症を含む、白血球減少症は白血球数減少を含む、貧血はヘモグロビン減少を含む。

3. 主な副作用とその対策

5) 対処法

- 本剤投与により、好中球減少や血小板減少があらわれた場合、本剤の減量、休薬又は中止等の適切な処置を行ってください。
- 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、適切な支持療法も考慮してください。血小板減少があらわれた場合、血小板輸血等の適切な支持療法も考慮してください。

6) 臨床試験の事例紹介 (好中球数及び血小板数と投与日数の関係等)

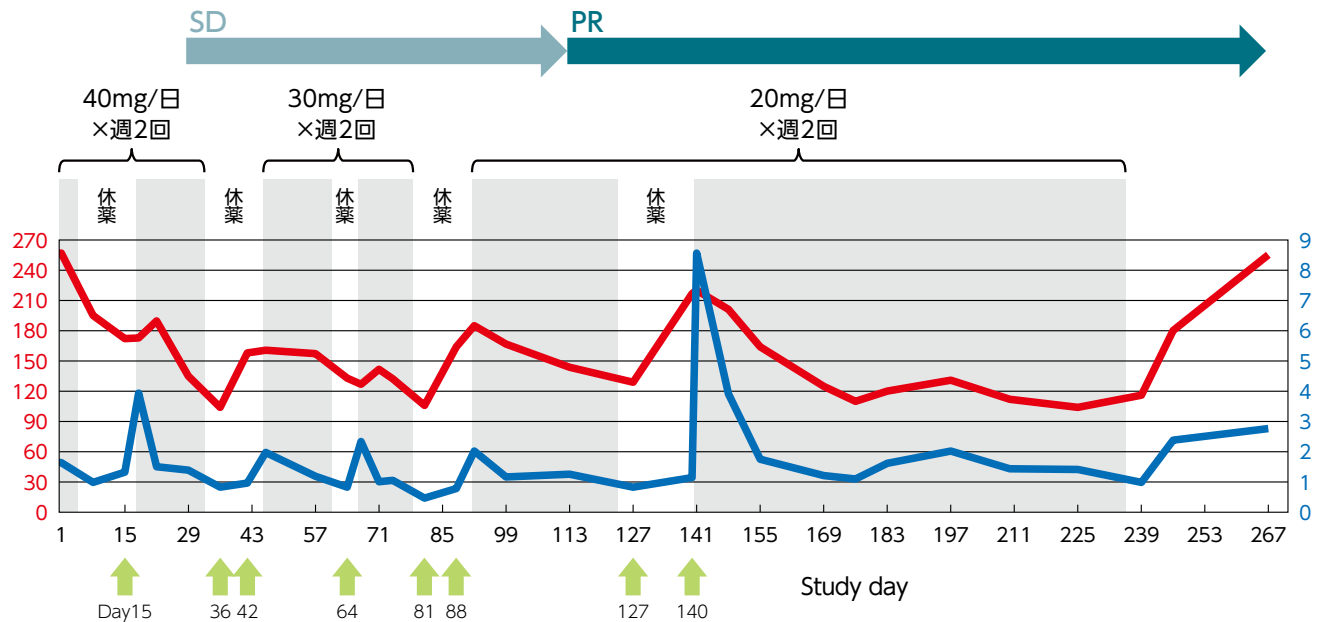
- 210試験において、好中球減少又は血小板減少が認められた症例の経過について各1例紹介します。

症例 1 好中球減少が認められた症例

■ 被験者背景

年齢・性別	60歳代・女性
原疾患(病型)	成人T細胞白血病リンパ腫(急性型)
既往歴	なし
合併症	不眠症、皮膚掻痒症、高脂血症、頭痛、便秘、背部痛、脂肪肝、子宮筋腫、白内障
治療歴	エトポシド、モガムリズマブ、放射線照射2回等
前治療レジメン数	8レジメン(うち化学療法は4レジメン)
PS	0

■ 投与状況及び血球数推移



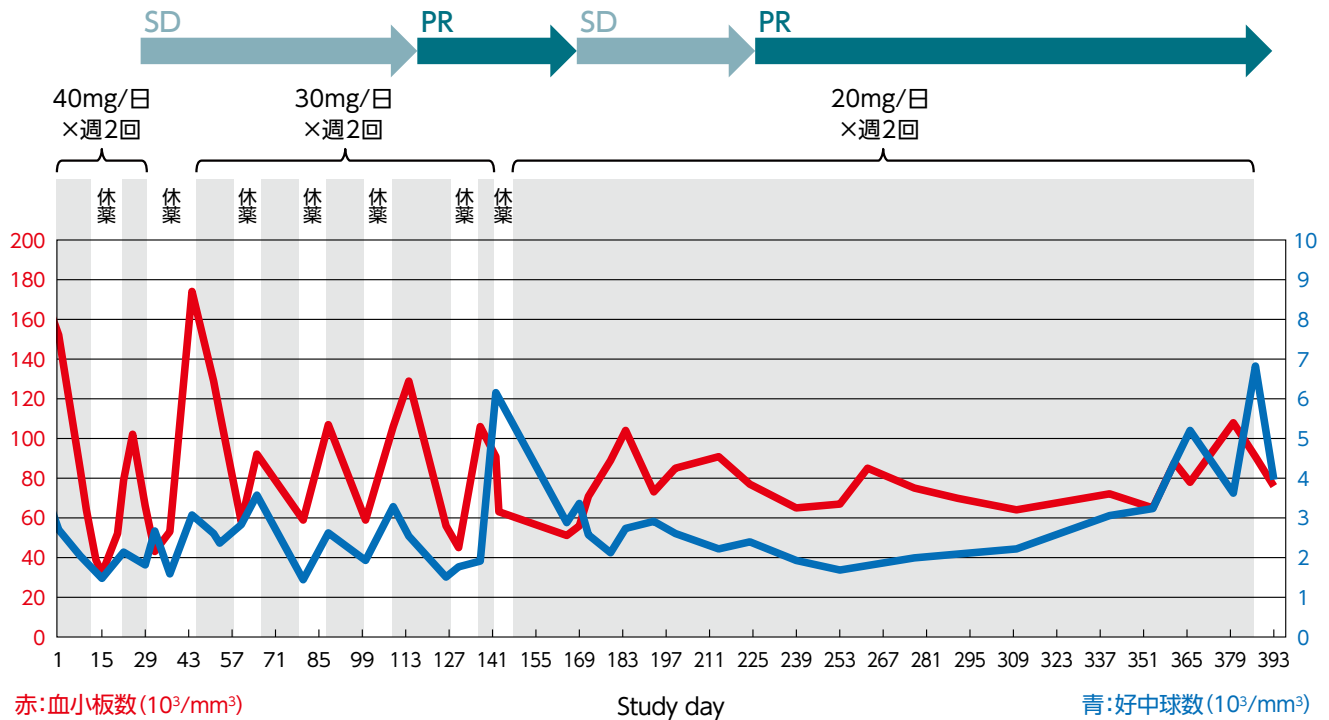
※必要に応じて休薬・減量・G-CSF等の処置を考慮してください。
(本症例は210試験の基準に従い処置をしています)

症例 2 血小板減少が認められた症例

■ 被験者背景

年齢・性別	70歳代・女性
原疾患(病型)	成人T細胞白血病リンパ腫(急性型)
既往歴	過活動膀胱、下肢静脈瘤
合併症	高血圧、骨粗しょう症、狭心症、高尿酸血症、緑内障、花粉症
治療歴	CHOP+モガムリズマブ
前治療レジメン数	1レジメン
PS	0

■ 投与状況及び血球数推移



※必要に応じて休薬・減量・輸血等の処置を考慮してください。
(本症例は210試験の基準に従い休薬・減量をしています)

3. 主な副作用とその対策

3.2 間質性肺疾患

1) 特徴 (発生機序、注意すべき患者背景)

- 本剤投与後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれることがあります。

2) 実施すべき検査、診断基準

- 定期的に胸部X線検査、KL-6、SP-A並びにSP-D、酸素飽和度、CRP等の臨床検査値を確認してください。
- 異常が認められた場合には、胸部CT検査 (胸部高分解能CTが望ましい) 等の診断検査を実施してください。また、細菌、ウイルス感染及びニューモシスチス・イロペチイ肺炎との鑑別診断 (β -Dグルカンの測定等) を実施してください。

3) 初期症状

- 咳、息切れ、息苦しい、発熱等の症状があらわれることがあります。このような症状があらわれた場合には、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

4) 発現状況

- 210試験では、1例 (4.3%) に「間質性肺疾患」が認められ、認められた事象は重篤なGrade 4の間質性肺疾患でした。
- 201試験では、「間質性肺疾患」に該当する事象は認められませんでした。
- 203試験では、5例 (9.1%) に「間質性肺疾患」が認められました。その事象は、肺臓炎及び間質性肺疾患であり、Grade 3の事象が3例 (5.5%) に認められましたが、Grade 4の事象は認められませんでした。

5) 対処法

- 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の投与等の適切な処置を行ってください。

6) 症例一覧

症例番号		1	2	3	4	5	6
原疾患		急性型ATL	PTCL-NOS	PTCL-NOS	PTCL-NOS	PTCL-NOS	AITL
年齢・性別等		60歳代・男性 日本人	60歳代・男性 日本人	70歳代・男性 日本人	60歳代・女性 韓国人	60歳代・男性 日本人	70歳代・女性 日本人
有害事象名		間質性肺疾患	肺臓炎	間質性肺疾患	肺臓炎	肺臓炎	肺臓炎
Grade		Grade 4	Grade 3	Grade 3	Grade 3	Grade 1	Grade 2
重篤性		生命を脅かす もの、入院、臨床 的に重要な事象	入院	入院	—	—	—
有害事象	発現日	Day 35	Day 84	Day 57	Day 124	Day 57	Day 281
	回復日	Day 74	Day 220	未回復	未回復	Day 65	未回復
治験薬最終投与日		Day 26	Day 73	Day 54	Day 123	Day 39	Day 277
対処方法		本剤投与中止	本剤投与中止	本剤投与中止	本剤投与中止	該当なし	該当なし
治療		ステロイドパルス 療法(メチルプレ ドニゾロンコハク 酸エステルナトリ ウム、プレドニゾ ロン)	プレドニゾロンコ ハク酸エステルナ トリウム、タゾバ クタム・ピペラシ リン水和物、アト バコン、プレドニ ゾロン	アジスロマイシン 水和物、アンプロ キソール塩酸塩、 アセトアミノフェ ン	レボフロキサシン、 エルドステイン	—	—

3. 主な副作用とその対策

7) 臨床試験の事例紹介 (間質性肺疾患と投与日数の関係等)

- 203試験において、間質性肺疾患が認められた症例の経過について紹介します。

症例 3 間質性肺疾患 (肺臓炎) が認められた症例

■ 被験者背景

年齢・性別	60歳代・男性
原疾患 (サブタイプ)	PTCL (PTCL-NOS)
既往歴	なし
合併症	肝機能異常、高血圧、リパーゼ上昇、慢性中耳炎、蛋白尿
前治療レジメン	CHOP、放射線照射
前治療レジメン数	2レジメン
PS	1

■ 間質性肺疾患推移

Study Day	経過
1	本剤の服用開始。
73	本剤の最終服用。
77	Grade 3の好中球数減少により本剤の服用中断。
84	間欠的な咳嗽の訴えあり。酸素飽和度 (SPO ₂) 94%。 胸部X線検査及びCT検査により肺浸潤あり。 肺臓炎 (Grade 3) の診断で入院。
85	全身CT検査、気管支鏡検査及び心超音波検査を実施。 KL-6 2,538 U/mL。 β-D-グルカン正常値、肺胞洗浄液でニューモシスチスDNA PCR陰性。 プレドニゾン、ピペラシリン/タゾバクタム、アトバコン及び輸液を投与。
99	血液培養検査陰性。 肺臓炎がGrade 2に軽快。
101	退院。
199	プレドニゾン投与終了。
206~220	Day 206のCT検査により進行が認められず、病状が消失。 Day 220に肺臓炎が回復。

3.3 感染症

1) 特徴 (発生機序、注意すべき患者背景)

- 本剤の投与により、重篤な感染症をひきおこす可能性があるため、本剤の投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意してください。
- 感染症を有している患者への投与は、症状を増悪させる可能性がありますので、患者の状態に十分注意してください。
- 本剤投与後、細菌、真菌、ウイルス、原虫感染 (肺炎、敗血症) 又は日和見感染があらわれる又は悪化することがあります。
- 骨髄抑制 (好中球減少、リンパ球減少等) の増強に伴い、病原体に対する抵抗力が弱まるため、感染症の発現又は悪化があらわれることがあります。

2) 実施すべき検査、診断基準

- 感染症が疑われる場合は、血液検査、病原体検査等の適切な診断検査を行ってください。

3) 初期症状

- 発熱、寒気、体がだるい等の症状があらわれることがあります。

4) 発現状況

- 210試験では、7例 (30.4%) に認められ、その事象は、細菌感染、サイトメガロウイルス感染、医療機器関連感染、麦粒腫、口腔カンジダ症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、皮膚感染、扁桃炎、上気道感染、及び尿路感染でした。Grade 3の事象が3例 (13.0%) に認められ、Grade 4の事象は認められませんでした。
 - ▶ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (1例) は、スルファメトキサゾール/トリメトプリム製剤を予防投与していなかった症例で発現しました。
- 201試験では、5例 (35.7%) に認められ、その事象は、鼻咽頭炎、結膜炎、膀胱炎、食道カンジダ症、咽頭炎、及び副鼻腔炎でした。Grade 3及びGrade 4の事象は認められませんでした。
- 203試験では、19例 (34.5%) に認められ、その事象は、上気道感染、咽頭炎、気管支炎、結膜炎、インフルエンザ、上咽頭炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、感染性小腸結腸炎、胃腸炎、带状疱疹、膿痂疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、鼻炎、及びブドウ球菌皮膚感染でした。Grade 3の事象が2例 (3.6%) に認められ、Grade 4の事象は認められませんでした。
 - ▶ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (1例) は、スルファメトキサゾール/トリメトプリム製剤を予防投与していなかった症例で発現しました。

3. 主な副作用とその対策

5) 対処法

- 必要に応じて抗真菌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤等による予防又は治療を考慮してください。
- 感染症の発現及び悪化等の異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止する等適切な処置を行ってください。

6) 210試験で実施された感染症に対する予防投与等の安全対策の内容

- 210試験におけるB型肝炎ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、結核菌及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎による、日和見感染症に対して実施された予防投与を、以下の表6に示します。

表6. 210試験における日和見感染症に対して実施された予防投与

B型肝炎ウイルス	水痘帯状疱疹ウイルス	サイトメガロウイルス	結核菌	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
エンテカビル (1例)	アシクロビル (5例)	予防投与例 なし	イソニアジド (3例)	スルファメトキサゾール/ トリメトプリム製剤 (16例)

7) 203試験で実施された感染症に対する予防投与等の安全対策の内容

- 203試験におけるB型肝炎ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、結核菌及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎による、日和見感染症に対して実施された予防投与を、以下の表7に示します。

表7. 203試験における日和見感染症に対して実施された予防投与

B型肝炎ウイルス	水痘帯状疱疹ウイルス	サイトメガロウイルス	結核菌	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
エンテカビル (1例)	アシクロビル (11例)	予防投与例 なし	イソニアジド なし	ペンタミジンイセチオン 酸塩 (6例)、アトバコン (3 例)、スルファメトキサゾール/ トリメトプリム (18例)

3.4 不整脈 (QT間隔延長を含む)

1) 特徴 (発生機序、注意すべき患者背景)

- 本剤の投与により不整脈があらわれることがあります。QT間隔延長は非臨床試験で認められています。

2) 実施すべき検査、診断基準

- 本剤の投与により、QT間隔延長、不整脈等の心電図異常があらわれることがありますので、本剤投与開始前及び本剤投与中は必要に応じて心機能検査(心電図、心エコー検査等)を行い、患者の状態を十分に観察してください。

3) 初期症状

- しめ付けられるような胸の痛み、胸を強く押さえつけられた感じ、冷汗が出る、息苦しい、めまい、動悸、気を失う等の症状がみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

4) 発現状況

- 210試験において、重篤な有害事象としてGrade 1の動悸1例(4.3%)が認められました。また、Grade 1の第一度房室ブロック1例(4.3%)が認められました。
- 203試験では心電図QT延長5例(9.1%)、動悸3例(5.5%)、心房細動2例(3.6%)、及び不整脈1例(1.8%)が認められました。

5) 対処法

- 異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は中止する等適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて電解質(カリウム、カルシウム等)を補正してください。

6) イヌを用いた4週間反復投与毒性試験

- イヌを用いた4週間毒性試験において、投与用量に関連した血清カリウム及び血清カルシウムの減少が観察されました。観察されたQT間隔延長は、これらの血清電解質量の変化に続発した事象であると推察されました。

4. その他の副作用

臨床試験時に発現した本剤と関連性のある有害事象（副作用）を試験別に下表に示します。

〈210試験〉

器官別大分類 基本語	40mg (n=23)
Number of subjects with at least one related TEAE ^{注)}	23 (100.0)
血液およびリンパ系障害	19 (82.6)
血小板減少症*	18 (78.3)
好中球減少症*	12 (52.2)
白血球減少症*	10 (43.5)
貧血*	9 (39.1)
リンパ球減少症*	2 (8.7)
好酸球増加症	1 (4.3)
発熱性好中球減少症	1 (4.3)
心臓障害	2 (8.7)
第一度房室ブロック	1 (4.3)
動悸	1 (4.3)
胃腸障害	7 (30.4)
下痢	5 (21.7)
悪心	3 (13.0)
腹痛	1 (4.3)
口内炎	1 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (43.5)
倦怠感	7 (30.4)
疲労	2 (8.7)
発熱	2 (8.7)
悪寒	1 (4.3)
末梢性浮腫	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	5 (21.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (4.3)
医療機器関連感染	1 (4.3)
口腔カンジダ症	1 (4.3)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1 (4.3)
皮膚感染	1 (4.3)
尿路感染	1 (4.3)
臨床検査	8 (34.8)
体重減少	4 (17.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4.3)
好酸球数増加	1 (4.3)
リパーゼ増加	1 (4.3)

器官別大分類 基本語	40mg (n=23)
代謝および栄養障害	12 (52.2)
食欲減退	8 (34.8)
低アルブミン血症	3 (13.0)
低ナトリウム血症	2 (8.7)
低カリウム血症	1 (4.3)
低リン酸血症	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.3)
関節痛	1 (4.3)
神経系障害	7 (30.4)
味覚異常	4 (17.4)
味覚消失	1 (4.3)
頭痛	1 (4.3)
傾眠	1 (4.3)
腎および尿路障害	1 (4.3)
尿瘻	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.7)
鼻出血	1 (4.3)
間質性肺疾患	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (21.7)
紅斑	1 (4.3)
多形紅斑	1 (4.3)
光線過敏性反応	1 (4.3)
そう痒症	1 (4.3)
発疹	1 (4.3)
皮膚潰瘍	1 (4.3)
血管障害	1 (4.3)
高血圧	1 (4.3)

n (%)

*：血液学的有害事象では、同じ事象を表す基本語をグループ化しました（血小板数減少は血小板減少症に、好中球数減少及び顆粒球減少症は好中球減少症に、白血球数減少は白血球減少症に、リンパ球数減少はリンパ球減少症に、ヘモグロビン減少は貧血に含めました）。

注) TEAE (treatment-emergent adverse event)：治療に起因する有害事象

MedDRA ver.21.1、CTCAE ver.4.03

4. その他の副作用

〈201試験〉

器官別大分類 基本語	30mg (n=7)	40mg (n=7)	合計 (n=14)
Number of subjects with at least one related TEAE ^{注)}	6 (85.7)	7 (100.0)	13 (92.9)
血液およびリンパ系障害	5 (71.4)	5 (71.4)	10 (71.4)
貧血	5 (71.4)	0 (0.0)	5 (35.7)
白血球減少症	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
好中球減少症	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (21.4)
血小板減少症	2 (28.6)	4 (57.1)	6 (42.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
表皮融解	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
胃腸障害	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (50.0)
腹痛	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)
便秘	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
下痢	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (21.4)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
悪心	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (21.4)
口内炎	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
嘔吐	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9)	2 (28.6)	5 (35.7)
疲労	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (28.6)
発熱	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (21.4)
感染症および寄生虫症	2 (28.6)	3 (42.9)	5 (35.7)
結膜炎	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
食道カンジダ症	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
咽頭炎	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
副鼻腔炎	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
臨床検査	4 (57.1)	7 (100.0)	11 (78.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
C-反応性蛋白増加	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)
低比重リポ蛋白増加	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
リンパ球数減少	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
好中球数減少	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (14.3)
血小板数減少	3 (42.9)	3 (42.9)	6 (42.9)
体重減少	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (21.4)
白血球数減少	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (28.6)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)

器官別大分類 基本語	30mg (n=7)	40mg (n=7)	合計 (n=14)
代謝および栄養障害	4 (57.1)	4 (57.1)	8 (57.1)
糖尿病	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
高トリグリセリド血症	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)
高尿酸血症	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (14.3)
低カルシウム血症	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (14.3)
低カリウム血症	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (14.3)
食欲減退	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (21.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
筋肉痛	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
筋骨格系胸痛	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
神経系障害	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (28.6)
味覚異常	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (21.4)
頭痛	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)
精神障害	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
不眠症	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
腎および尿路障害	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (14.3)
血尿	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
頻尿	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
蛋白尿	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
口腔咽頭不快感	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (21.4)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
結節性紅斑	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
全身性皮疹	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
不全角化	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)

n (%)

注) TEAE (treatment-emergent adverse event) : 治療に起因する有害事象

MedDRA ver.19.1, CTCAE ver.4.03

4. その他の副作用

〈203試験〉

器官別大分類 基本語	日本 (n=39)	韓国 (n=16)	合計 (n=55)
Number of subjects with at least one related TEAE ^{注)}	39 (100.0)	12 (75.0)	51 (92.7)
血液およびリンパ系障害	38 (97.4)	9 (56.3)	47 (85.5)
血小板減少症*	35 (89.7)	7 (43.8)	42 (76.4)
好中球減少症*	28 (71.8)	3 (18.8)	31 (56.4)
白血球減少症*	21 (53.8)	0 (0.0)	21 (38.2)
リンパ球減少症*	16 (41.0)	0 (0.0)	16 (29.1)
貧血*	11 (28.2)	1 (6.3)	12 (21.8)
発熱性好中球減少症	2 (5.1)	1 (6.3)	3 (5.5)
再生不良性貧血	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
心臓障害	4 (10.3)	0 (0.0)	4 (7.3)
動悸	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
不整脈	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
心嚢液貯留	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
心房細動	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
耳および迷路障害	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
回転性めまい	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
眼障害	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
結膜出血	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
胃腸障害	20 (51.3)	5 (31.3)	25 (45.5)
悪心	9 (23.1)	2 (12.5)	11 (20.0)
下痢	9 (23.1)	1 (6.3)	10 (18.2)
便秘	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
嘔吐	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
心窩部不快感	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
消化不良	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
胃炎	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)
腹痛	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)
腹部不快感	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
齲歯	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (41.0)	1 (6.3)	17 (30.9)
倦怠感	8 (20.5)	0 (0.0)	8 (14.5)
疲労	4 (10.3)	0 (0.0)	4 (7.3)
末梢性浮腫	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
発熱	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
歩行障害	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
無力症	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)
胸部不快感	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)

器官別大分類 基本語	日本 (n=39)	韓国 (n=16)	合計 (n=55)
感染症および寄生虫症	7 (17.9)	1 (6.3)	8 (14.5)
気管支炎	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
サイトメガロウイルス感染	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
上咽頭炎	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
肺炎	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.8)
膀胱炎	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
膿痂疹	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
臨床検査	19 (48.7)	1 (6.3)	20 (36.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (17.9)	0 (0.0)	7 (12.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (15.4)	0 (0.0)	6 (10.9)
心電図QT延長	5 (12.8)	0 (0.0)	5 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (10.3)	0 (0.0)	4 (7.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (10.3)	0 (0.0)	4 (7.3)
体重減少	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
好酸球数増加	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
血中クレアチニン増加	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
C-反応性蛋白増加	1 (2.6)	1 (6.3)	2 (3.6)
リパーゼ増加	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
心胸郭比増加	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
心電図T波逆転	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
血中免疫グロブリンA減少	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
代謝および栄養障害	12 (30.8)	4 (25.0)	16 (29.1)
食欲減退	8 (20.5)	4 (25.0)	12 (21.8)
低アルブミン血症	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
低カリウム血症	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
低カルシウム血症	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
低ナトリウム血症	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
糖尿病	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	7 (17.9)	0 (0.0)	7 (12.7)
筋痙縮	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (5.5)
四肢痛	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
筋肉疲労	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
筋骨格硬直	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
背部痛	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
関節炎	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
関節腫脹	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)

4. その他の副作用

〈203試験 (続き)〉

器官別大分類 基本語	日本 (n=39)	韓国 (n=16)	合計 (n=55)
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)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
神経系障害	4 (10.3)	0 (0.0)	4 (7.3)
味覚異常	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
頭痛	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
浮動性めまい	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
腎および尿路障害	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
蛋白尿	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (20.5)	1 (6.3)	9 (16.4)
肺臓炎	3 (7.7)	1 (6.3)	4 (7.3)
呼吸困難	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
咳嗽	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
胸水	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
間質性肺疾患	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
鼻出血	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	10 (25.6)	2 (12.5)	12 (21.8)
発疹	2 (5.1)	1 (6.3)	3 (5.5)
蕁麻疹	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (5.5)
全身性そう痒症	1 (2.6)	1 (6.3)	2 (3.6)
紫斑	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
多形紅斑	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
点状出血	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)

n (%)

* : 血液学的有害事象では、同じ事象を表す基本語をグループ化しました (血小板数減少は血小板減少症に、好中球数減少及び顆粒球減少症は好中球減少症に、白血球数減少は白血球減少症に、リンパ球数減少はリンパ球減少症に、ヘモグロビン減少は貧血に含めました)。

注) TEAE (treatment-emergent adverse event) : 治療に起因する有害事象

MedDRA ver.21.1、CTCAE ver.4.03

5. 併用注意の薬剤

本剤は主にCYP3A4により代謝されます。本剤は、以下の薬剤との併用に注意が必要です。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、ポリコナゾール、 クラリスロマイシン等 グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等の強いCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
抗不整脈薬 アミオダロン、ジソピラミド、 プロカインアミド等 QT間隔を延長させることが知られている 他の薬剤 クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、 ベプリジル等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。併用する場合には、患者の状態をより慎重に観察すること。	これらの薬剤ではQT間隔を延長するとの報告があり、相加的なQT間隔延長を起こすことがある。

6. Q&A

Q1 飲み忘れた場合や飲めなかった場合の対応は？

A1 次回の投与日に同一用量を服用するようご指導ください。また、飲み忘れがあった旨、主治医又は薬剤師等に報告するようご指導ください。決して2回分を一度に飲まないようご指導ください。

Q2 過量投与したときは？

A2 過量投与に関する試験は実施しておらず、過量投与時の治療に関する情報はありません。臨床試験で過量投与となった事例を以下にご紹介いたします。

- 210試験では、2例に過量投与が認められました。いずれも、1回の服用量ではなく、服用スケジュールがずれたことにより、週3回投与になった事例です。1例は、本剤40mgを投与間隔3日で4回続けて服用しました。そのため、予定用量は80mg/週(40mgを週2回投与、投与間隔3日と4日を交互に繰り返す)でしたが、投与間隔3日で投与した3回目、4回目の直近の7日間(1週)の投与量が120mg/週になっていました。もう1例は、本剤30mgを投与間隔3日で3回続けて服用し、3回目の投与時の投与量は90mg/週になっていました。2例とも過量投与により発現した有害事象は認められませんでした。1サイクルあたりの投与量で考えた場合、28日の投与サイクルで予定用量の320mgを超える投与を受けた被験者はいませんでした。
- 203試験では、9例に過量投与が認められました。8例は、本剤40mgを週2回ではなく投与間隔3日で3~4回続けて服用し、投与間隔3日で投与した3回目、4回目投与時の累積投与量は120mg/週になっていました。残りの1例は、本剤40mgを週2回投与ではなく、30mgを投与間隔3日で3回続けて服用し、3回目の投与時の累積投与量は90mg/週になっていました。なお、3例でこのような過量投与が2回以上みられました。本剤40mgを投与間隔3日で4回続けて服用した症例1例で、Grade 3の血小板数減少を発現しております。本事象は治験薬の休薬及び減量により回復し、当該被験者は治験薬の投与を再開しました。本事象は過量投与により発現したと判断されました。1サイクルあたりの投与量で考えた場合、28日の投与サイクルで予定用量の320mgを超える投与を受けた被験者は5例(9.1%)いました。

Q3 ウイルス再活性化に関して注意は必要か？

A3 臨床試験において、サイトメガロウイルス感染症や帯状疱疹等のウイルス感染症を発現した症例が認められましたが、発現した被験者においてこれらウイルスによる感染症の既往を有していないことが確認されております。したがって、現時点で本剤がウイルスの再活性化を促すデータはありません。しかしながら、類薬においてB型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎に至った症例又はEBウイルス再活性化による致命的な肝不全の症例が報告されていますので、本剤の使用後においても患者を十分に観察し、発現した場合は適切に処置してください。

詳細は電子化された添付文書をご参照ください。電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。

日本標準商品分類番号	874291
------------	--------

貯法	室温保存
有効期間	3年

承認番号	30300AMX00293000
薬価収載	2021年8月
販売開始	2021年10月

**2022年11月改訂(第7版)

*2022年9月改訂(第6版、保険給付上の注意の項削除)

抗悪性腫瘍剤 劇薬、処方箋医薬品[※]

ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤

ハイスタ[®]錠10mg

Hiyasta[®]tablets

ツシジノスタット錠

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のみに行うこと。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)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ハイスタ錠10mg
有効成分(1錠中)	ツシジノスタット10mg
添加剤	ポビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000

3.2 製剤の性状

販売名	ハイスタ錠10mg
剤形	フィルムコーティング錠
色	白色
大きさ	直径：9.7mm 厚さ：3.9mm
外形	 表面 裏面 側面
重量	257.5mg

4. 効能・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

5. 効能・効果に関連する注意

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

5.1 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。[17.1.1参照]

〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉

5.2 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。

5.3 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。[17.1.2参照]

6. 用法・用量

通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休業、減量又は中止すること。[8.1、9.1.1参照]

本剤の減量ステップ

開始用量	40mg
ステップ1 (1段階減量)	30mg
ステップ2 (2段階減量)	20mg
ステップ3	投与中止

副作用発現時の休業、減量、中止の目安

副作用 ^{注)}	処置	
好中球減少	下記以外の1,000/mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が1,500/mm ³ 以上に回復するまで休業する。回復後は、休業前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休業し、回復後は1段階減量して投与を再開することができる。
	7日間を超えて持続する500/mm ³ 未満の好中球数減少 発熱又は感染症を伴う1,000/mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が1,500/mm ³ 以上に回復するまで休業する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
血小板減少	下記以外の50,000/mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が75,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。回復後は、休業前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休業し、回復後は1段階減量して投与を再開することができる。
	臨床的に重大な出血を伴う又は血小板輸血を要する50,000/mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が75,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
非血液学的事象(臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休業する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAEに基づく

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与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すること。[7.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状(発熱、咳嗽、呼吸困難等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]

8.3 QT間隔延長、不整脈等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中に、必要に応じて心機能検査(心電図、心エコー検査等)及び電解質検査(カリウム、カルシウム等)を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質(カリウム、カルシウム等)を補正すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.4参照]

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 骨髄機能低下のある患者

好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等を増悪させるおそれが

ある。[7.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

不整脈を悪化又は再発させるおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.1.3 QT間隔延長又はその既往歴のある患者

QT間隔延長を起こすおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。

なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物試験(ラット及びイヌ)では、ヒトの臨床用量を下回る用量で、雄雌の生殖器所見が認められている(精巣の縮小、精巣重量の低下、精巣の精細管萎縮及び卵巣・子宮の萎縮)。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。HDAC活性阻害により催奇形性を含む発生毒性が報告されており、本剤が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

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。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、 ポリコナゾール、 クラリスロマイシン等	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等の強いCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品 [16.7.1参照]		
抗不整脈薬 アミオダロン、 ジソピラミド、 プロカインアミド等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。併用する場合には、患者の状態をより慎重に観察すること。	これらの薬剤ではQT間隔を延長するとの報告があり、相加的なQT間隔延長を起こすことがある。
QT間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン、 モキシフロキサシン、 ペプリジル等		

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 骨髄抑制

血小板減少(76.9%)、好中球減少(55.1%)、白血球減少(39.7%)、貧血(26.9%)、リンパ球減少(23.1%)、発熱性好中球減少症(5.1%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎(5.1%)、間質性肺疾患(2.6%)等があらわれることがある。異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2参照]

11.1.3 感染症

ニューモシスチス・イロペチイ肺炎(2.6%)、尿路感染(1.3%)、肺炎(1.3%)等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.4 不整脈、QT間隔延長

QT間隔延長(6.4%)、動悸(3.8%)、第一度房室ブロック(1.3%)、心房細動(1.3%)、不整脈(1.3%)等があらわれることがある。[8.3、9.1.2、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

種類\頻度	10%以上	5%~10%未満	5%未満
血液及びリンパ球系障害		好酸球増加	再生不良性貧血
胃腸障害	下痢、悪心		腹痛、腹部不快感、便秘、齲歯、消化不良、心窩部不快感、胃炎、口内炎、嘔吐
一般・全身障害	倦怠感	疲労、発熱	末梢性浮腫、悪寒、無力症、胸部不快感、歩行障害
臨床検査	γ-GTP増加	ALP増加、体重減少、AST増加、ALT増加	血中クレアチニン増加、C-反応性蛋白増加、リパーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼMB増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中免疫グロブリンA減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、心胸郭比増加、心電図T波逆転
代謝	食欲減退	低アルブミン血症、低ナトリウム血症	低カリウム血症、低カルシウム血症、糖尿病、低リン酸血症
筋骨格系			筋痙縮、関節痛、関節炎、背部痛、関節腫脹、筋肉疲労、筋骨格硬直、四肢痛
神経系		味覚異常	頭痛、味覚消失、浮動性めまい、傾眠
腎泌尿器			蛋白尿、尿瘻
呼吸器			呼吸困難、鼻出血、咳嗽、胸水
皮膚		発疹	蕁麻疹、多形紅斑、全身性そう痒症、紫斑、ざ瘡様皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑、点状出血、光線過敏性反応、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、皮膚潰瘍
その他			高血圧、回転性めまい、結膜出血、末梢性T細胞リンパ腫・非特定制、心嚢液貯留

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

PTP包装 8錠(8錠×1)

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2-4-16

<文献請求先及び問い合わせ先>

Meiji Seika ファルマ株式会社 <すり相談室>

〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539

FAX(03)3272-2438



製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16
<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>

<文献請求先及び問い合わせ先>

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

HY000805®
(SH)
改訂：2022.11
11M-24Y