2017年7月作成(第1版)

日本標準商品分類番号
874229

承認番号	22900AMX00585000
薬価基準収載	2017年8月
販売開始	2017年8月
国際誕生	2009年9月

規制区分	劇薬、処方箋医薬品注1)
貯法	遮光で冷蔵(2℃～8℃)保管する。
使用期限	外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤

ジフォルタ®注射液20mg

DIFOLTA® Injection 20mg

プララトレキサート注射液

注1)注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

本剤は、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と経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、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。

【禁　忌】(次の患者には投与しないこと)

(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(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1バイアル(1mL)中の分量

有効成分	プララトレキサート　20mg	
添加物	等張化剤	塩化ナトリウム　6.3mg
	pH調節剤	
性状	本剤は黄色澄明の液である。	
pH	7.5～8.5	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)	

【効能・効果】

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1.本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

2.臨床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。

【用法・用量】

通常、成人には、プララトレキサートとして、1日1回30mg/m²(体表面積)を3～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを6週連続で行い、7週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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ない。

2.重度の腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、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、有害事象の発現に十分注意すること。(【薬物動態】の項参照)

3.本剤投与前に患者が以下の基準を満たすことを確認すること。

投与可能条件

項目	程度*
粘膜炎	Grade 1以下
血小板数	初回投与時は10万/μL以上、2回目投与時以降は5万/μL以上
好中球数	1,000/μL以上

*：GradeはNCI-CTCAE v3.0による。

4.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、減量又は投与中止すること。なお、減量後、再度増量はしないこと。

休薬、減量又は中止基準

項目	程度*	処置
粘膜炎	Grade 2	・Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は30mg/m²とする。 ・30mg/m²で再開後に再発した場合には、Grade 1に回復するまで休薬し、再度再開する場合の用量は20mg/m²とする。 ・20mg/m²で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 3	・Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は20mg/m²とする。 ・20mg/m²で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	・投与中止する。
血小板数	5万/μL未満	・5万/μL以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 ➢持続期間が2週間未満の場合：休薬前と同一用量 ➢持続期間が2週間以上(1回目)の場合：20mg/m² ・持続期間が3週間以上の場合又は持続期間2週間以上(2回目)の場合には、投与中止する。
好中球数	500/μL以上1,000/μL未満(発熱なし)	・1,000/μL以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は休薬前と同一用量とする。 ・持続期間が3週間以上の場合には、投与中止する。
	500/μL以上1,000/μL未満(発熱あり)又は500/μL未満	・1,000/μL以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 ➢持続期間が2週間未満の場合：休薬前と同一用量 ➢持続期間が2週間以上(1回目)の場合：20mg/m² ・持続期間が3週間以上の場合又は持続期間2週間以上(2回目)の場合には、投与中止する。
上記以外	Grade 3	・Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は20mg/m²とする。 ・20mg/m²で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	・投与中止する。

*：GradeはNCI-CTCAE v3.0による。

エーザイ株式会社

5.本剤による副作用を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB_{12}を投与すること。
(1)本剤初回投与日の10日以上前から、葉酸として1日1回1.0～1.25mgを連日経口投与する。本剤の投与終了日から30日間は投与を継続する。
(2)本剤初回投与日の10日以上前から、ビタミンB_{12}として1回1mgを8～10週ごとに筋肉内投与する。本剤投与中は、投与を継続する。

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)重度の腎機能障害のある患者[血中濃度が上昇し、重篤な副作用が発現するおそれがある。海外製造販売後において、透析中の末期腎障害患者で、本剤初回投与後に中毒性表皮壊死融解症を発現し死亡に至った例が報告されている。(<用法・用量に関連する使用上の注意>及び【薬物動態】の項参照)]
(2)骨髄機能低下のある患者[骨髄機能低下が悪化し、重篤化するおそれがある。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)]

2.重要な基本的注意
血小板減少症、貧血(ヘモグロビン減少を含む)、好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、日和見感染等の発現に注意すること。(「重大な副作用」の項参照)

3.相互作用
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
プロベネシド	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用を避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が必要な場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	機序は不明である。(【薬物動態】の項参照)

4.副作用
再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験[1]では、安全性評価対象25例中、25例(100%)に副作用が認められた。主な副作用(30%以上)は、口内炎84.0%(21例)、血小板減少症64.0%(16例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加60.0%(15例)、貧血(ヘモグロビン減少を含む)60.0%(15例)、リンパ球減少症52.0%(13例)、好中球減少症44.0%(11例)、白血球減少症44.0%(11例)及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加40.0%(10例)であった。(承認時)
再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験[2]では、安全性評価対象111例中、106例(95.5%)に副作用が認められた。主な副作用(25%以上)は、口内炎66.7%(74例)、血小板減少症39.6%(44例)、悪心33.3%(37例)、貧血(ヘモグロビン減少を含む)32.4%(36例)、疲労29.7%(33例)であった。(承認時)

(1)重大な副作用[注2)]
1)口内炎
口内炎(66.7%)があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。
2)骨髄抑制
血小板減少症(39.6%)、貧血(ヘモグロビン減少を含む)(32.4%)、好中球減少症(24.3%)、白血球減少症(10.8%)、発熱性好中球減少症(3.6%)、リンパ球減少症(1.8%)等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。
3)感染症
細菌、真菌又はウイルスによる重篤な感染症(ニューモシスチス肺炎(頻度不明)、敗血症(2.7%)、帯状疱疹(2.7%)、肺炎(2.7%)等)があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。
4)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)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)、皮膚潰瘍(5.4%)等の重度の皮膚障害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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
5)腫瘍崩壊症候群
腫瘍崩壊症候群(0.9%)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等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、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。
6)間質性肺疾患
間質性肺疾患(0.9%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用[注2)]
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
精神・神経系		頭痛	味覚異常、不眠症、錯感覚、浮動性めまい、うつ病、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、蟻走感、記憶障害、神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、感覚消失、失神、不安、激越、錯乱状態、妄想	
血液・リンパ系			リンパ節痛、脾腫	好酸球増加症、白血球数増加
循環器(心・血管系)			頻脈、心肺停止、心拡大、駆出率減少、低血圧、頚静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症	血圧上昇

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
呼吸器	鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、呼吸困難	発声障害、咽頭の炎症、咽喉乾燥、胸水、湿性咳嗽、しゃっくり、低酸素症、肺硬化、鼻閉、胸膜痛、肺うっ血、肺塞栓症、逆流性喉頭炎、鼻漏、頻呼吸、咽喉絞扼感	鼻の炎症、上気道の炎症
消化器	悪心、嘔吐、下痢、便秘	上腹部痛	口腔内痛、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、口唇炎、肛門の炎症、口の感覚鈍麻、腹痛、口渇、消化不良、痔核、鼓腸、胃炎、食道炎、口唇症、口唇乾燥、嚥下障害、歯肉浮腫、歯肉痛、痔出血、口唇障害、口唇痛、口唇潰瘍、嚥下痛、食道痛、口腔障害、口腔粘膜紅斑、膵炎、口の錯感覚、肛門周囲紅斑、直腸出血、舌変色、歯痛、早期満腹	腹部膨満、口角口唇炎、心窩部不快感、軟便、齲歯
眼		眼刺激	眼充血、流涙増加、結膜充血、霧視、結膜炎、眼乾燥、眼瞼紅斑、眼そう痒症、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、眼瞼そう痒症、光視症、強膜充血、ぶどう膜炎、視力低下	
耳			耳鳴、難聴、聴力低下、回転性めまい	
筋・骨格系		四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	背部痛、関節痛、筋骨格痛、頚部痛、肋軟骨炎、関節硬直、関節腫脹、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格硬直、肉離れ	
腎臓・泌尿器			腎不全、排尿躊躇、血中クレアチン増加	頻尿、腎機能障害、血中クレアチニン増加
乳房・生殖器			亀頭包皮炎、性器発疹、性器潰瘍形成、外陰腟そう痒症、包茎	精巣痛

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
代謝		食欲減退、低カリウム血症、体重減少	低マグネシウム血症、高カリウム血症、高尿酸血症、脱水、低リン酸血症、細胞死、高カルシウム血症、高血糖、低血糖、血中尿酸増加、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、血中リン増加	体重増加、低アルブミン血症
肝臓		ALT増加	AST増加、高ビリルビン血症、胆管炎、肝脾腫大、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加	
投与部位			注入に伴う反応	注射部位反応
その他	末梢性浮腫、発熱、疲労	無力症、粘膜の炎症	顔面浮腫、寝汗、疼痛、腋窩痛、悪寒、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、局所腫脹、粘膜乾燥、挫傷、擦過傷、胸痛	肛門性器疣贅、倦怠感、浮腫

注2)「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項について、副作用の発現率は海外第Ⅱ相臨床試験(PDX-008試験)[9]に基づいて記載した。また、当該試験以外で報告された副作用の発現率は頻度不明とした。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)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。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、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。[動物実験(ラット及びウサギ)において胚・胎児毒性(胚・胎児死亡数及び着床後胚損失率の高値等)が認められている。](「その他の注意」の項参照)

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト乳汁中への移行は不明である。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]

8.過量投与

過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を行うこと。

9.適用上の注意

(1)本剤は黄色澄明の液である。開封前に容器内溶液の状態を観察し、色調の異常や粒子状物質が認められる場合は、使用しないこと。

(2)本剤は投与速度を守り、静脈内投与によってのみ使用すること。皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3)体表面積に応じて算出された本剤投与量を無菌的に注射筒で吸引し、速やかに使用すること。

(4)本剤は細胞障害性抗がん剤である。投与前の調製及び投与の際は手袋を使用する等、注意すること。本剤が皮膚に接触した場合は直ちに石鹸及び水で完全に洗い

流すこと。また、本剤が粘膜に接触した場合、水でしっかりと洗い流すこと。

10.その他の注意

本剤の遺伝毒性試験のうち、ラット小核試験の用量設定試験で陽性を示唆する結果が報告されている。また、他の葉酸代謝拮抗剤を用いたマウス小核試験で陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】

1.血漿中濃度

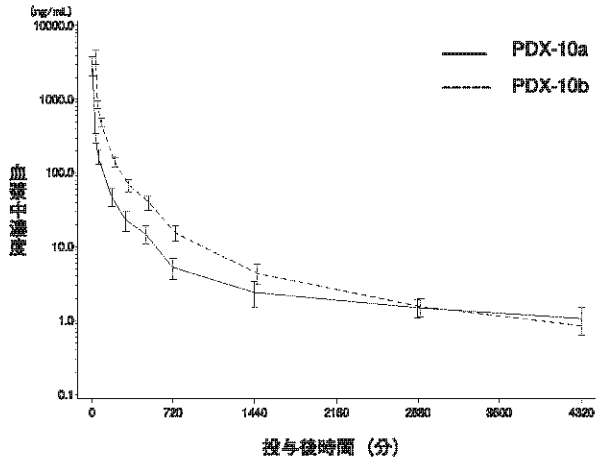
日本人再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者6例に、ビタミンB_{12}及び葉酸併用下で、本剤30mg/m²を3～5分間かけて静脈内投与したときの本剤(S-ジアステレオマー(PDX-10a)及びR-ジアステレオマー(PDX-10b))の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。いずれのジアステレオマーも、単回投与(第1サイクルVisit 1)及び反復投与(第1サイクルVisit 6)後の薬物動態パラメータに顕著な差はなく、本剤の週1回投与による蓄積はみられなかった。

静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng/mL·分)	CL_{tot} (mL/分)	$t_{1/2}$ (分)	$t_{1/2}^{term}$ (分)
PDX-10a	単回投与(N=6)	2945±2035	94500±68300	367±170	12±4	1198±954
	反復投与(N=5)	2729±1093	75600±27500	379±115	10±2	1398±855
PDX-10b	単回投与(N=6)	3888±2094	178000±78100	166±59.6	20±15	718±435
	反復投与(N=5)	3754±985.9	156000±30600	173±32.6	14±1	1006±503

平均値±標準偏差

$t_{1/2}^{term}$：終末相半減期



単回静脈内投与したときの血漿中薬物濃度推移
（平均±標準偏差、n=6）

2.分布

本剤の定常状態における分布容積は102±138 L(PDX-10a)及び30.0±20.1 L(PDX-10b)であった。*In vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は約67%～86%であった。

3.代謝

ヒト肝細胞、ヒト肝ミクロソーム、S9分画、CYP発現系及びモノアミンオキシダーゼ発現系を用いた*in vitro*試験では、本剤の代謝物は検出されず、本剤は広範な代謝を受けないことが示唆された。

4.排泄

(1)日本人再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者6例に、ビタミンB_{12}及び葉酸併用下で本剤30mg/m²を3～5分間かけて静脈内投与したとき、投与量に対する未変化体の投与後72時間累積尿中排泄率は、約22%(PDX-10a)及び約30%(PDX-10b)であった。

(2)外国人進行癌患者6例に本剤225mg*(1.85MBqの^{14}C標識体を含む)を投与したとき、投与後144時間までの投与量に対する尿中排泄率は放射能(32%)と未変化体(39%)でほぼ同様であったことから、尿中への代謝物の排泄はないと考えられた。また、投与後144時間までの投与量に対する糞中放射能排泄率は34%であり、糞中に脱グルタミン酸代謝物の存在が示唆された。

＊承認用法・用量は30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬

5.腎機能障害患者(外国人における成績)

正常な腎機能又は軽度から重度の腎機能障害を有する進行がん患者に本剤を静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

腎機能正常患者及び軽度から重度の腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	腎機能	投与量 (mg/m²)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng/mL·分)	CL_{tot} (mL/分)	$t_{1/2}^{term}$ (分)
PDX-10a	正常(n=6)	30	2365±1247	99786±28197	293±99	1312±459
	軽度(n=7)	30	2976±2145	126002±56997	245±81	1376±739
	中等度(n=6)	30	2805±460	117958±69576	302±119	1413±827
	重度(n=6)	15*	1672±814	87830±29490	173±53	1591±830
PDX-10b	正常(n=6)	30	2942±1193	164871±35807	171±43	967±557
	軽度(n=7)	30	3664±2022	238252±80060	122±28	1072±415
	中等度(n=6)	30	3228±644	214821±93576	154±50	704±378
	重度(n=6)	15*	1915±856	179136±63066	88±30	1310±884

平均値±標準偏差

$t_{1/2}^{term}$：終末相半減期

腎機能(推算糸球体濾過量)：正常(90mL/分/1.73m²以上)、軽度(60mL/分/1.73m²以上90mL/分/1.73m²未満)、中等度(30mL/分/1.73m²以上60mL/分/1.73m²未満)、重度(15mL/分/1.73m²以上30mL/分/1.73m²未満)

＊承認用法・用量は30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬

6.薬物相互作用

(1)外国人進行固形癌患者17例に本剤40mg/m²*とプロベネシド(70mg/m²～233mg/m²)を併用したとき、プロベネシドの用量漸増に伴い、$t_{1/2}$は1.8時間から3.4時間に延長し、本剤のラセミ体のAUCは27%増大した。

＊承認用法・用量は30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬

(2)*in vitro*試験において、本剤はMRP3を阻害した(IC_{50}値0.3 μmol/L未満)。

【臨床成績】

1.国内臨床試験(第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験)[1)]

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者*25例(第Ⅰ相部分：3例、第Ⅱ相部分：22例)に、ビタミンB_{12}及び葉酸併用下で、本剤30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週間を1サイクルとして、投与を繰り返した。第Ⅱ相部分の有効性解析対象20例における奏効率は45.0%(9/20例、完全奏効2例、部分奏効7例)(90%信頼区間：25.9～65.3%)であった。WHO分類第4版に基づく病理組織型別の奏効率を以下に示す。

＊対象とされた病理組織型は、末梢性T細胞リンパ腫、非特定型(PTCL-NOS)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)、ALK陽性ALCL、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型、形質転換菌状息肉症、腸管症関連T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫及び皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫。

病理組織型	第Ⅰ相部分＋第Ⅱ相部分		第Ⅱ相部分	
	奏効例数/対象例数	奏効率(%)(90%信頼区間)	奏効例数/対象例数	奏効率(%)(90%信頼区間)
合計	11/23	47.8 (29.6～66.5)	9/20	45.0 (25.9～65.3)
PTCL-NOS	6/12	50.0 (24.5～75.5)	5/10	50.0 (22.2～77.8)
AITL	4/9	44.4 (16.9～74.9)	4/9	44.4 (16.9～74.9)
ALK陰性ALCL	1/2	50.0 (2.5～97.5)	0/1	-

2.海外臨床試験(第Ⅱ相臨床試験)[2]

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者111例に、ビタミンB_{12}及び葉酸併用下で、本剤30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週間を1サイクルとして、投与を繰り返した。有効性解析対象109例における奏効率は29.4%(32/109例、完全奏効11例、不確定完全奏効1例、部分奏効20例)(95%信頼区間:21.0%～38.8%)であった。

【薬効薬理】[3]

作用機序

プララトレキサートは、葉酸からジヒドロ葉酸、及びジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への還元反応を触媒するジヒドロ葉酸還元酵素を競合的に阻害することにより、腫瘍細胞のDNA合成を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

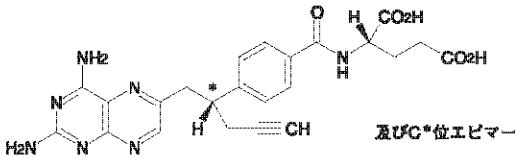
一般名:プララトレキサート(JAN) Pralatrexate(INN)

化学名:*N*-{4-[(2*RS*)-1-(2,4-Diaminopteridin-6-yl)pent-4-yn-2-yl]benzoyl}-L-glutamic acid

分子式:$C_{23}H_{23}N_7O_5$

分子量:477.47

構造式:



性　状:微黄白色～黄色の固体

溶解性:水、クロロホルム及びエタノール(95)中に極めて溶けにくい。

融　点:216～220℃

分配係数:中性では0.025及びモノアニオン性では0.011である。

【取扱い上の注意】

本剤の包装を開封した後も、バイアルを箱に入れて保管すること。

【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。

【包装】

ジフォルタ注射液20mg:1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1)社内資料(日本人再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたPDXの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、PDX-JP1試験)

2)O' Connor OA., et al. : J Clin Oncol., 29, 1182(2011)

3)Sirotnak FM., et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 42, 313(1998)

ムンディファーマ株式会社　お客様相談室

〒108-6019　東京都港区港南2-15-1

電話　0120-525-272

製造販売元

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019　東京都港区港南2-15-1

®:ジフォルタ及びDIFOLTAはムンディファーマの登録商標です。

F11G1B03

2020年9月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/PNP[注2)]阻害剤

ムンデシン®カプセル100mg

mundesine® Capsule 100mg

フォロデシン塩酸塩カプセル

承認番号	22900AMX00532000
販売開始	2017年5月

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

劇薬
処方箋医薬品[注1)]

注1)注意－医師等の処方箋により使用すること
注2)Purine Nucleoside Phosphorylase

1. 警告

本剤は，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と経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，本剤による治療開始に先立ち，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）

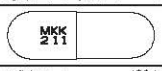
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ムンデシンカプセル 100mg
有効成分・含量（1カプセル中）	フォロデシン塩酸塩 113.6mg（フォロデシンとして 100mg）
添加物	結晶セルロース，ヒプロメロース，クロスカルメロースナトリウム，ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色三二酸化鉄を含有

3.2 製剤の性状

色・剤形	頭部黄色，胴部淡黄色の硬カプセル剤
外形	
大きさ	長径 19.4mm，短径 6.9mm，質量約 326mg，1号カプセル
識別コード	MKK211

4. 効能・効果

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

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。

5.2 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。

6. 用法・用量

通常，成人にはフォロデシンとして1回 300mg を1日2回経口投与する。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，以下の基準を目安に，本剤の休薬等を考慮すること。

＜本剤の休薬・減量・中止の基準＞

副作用*	処置
Grade3 以上の非血液毒性 Grade4 の好中球減少及び血小板減少	・副作用が回復するまで休薬し，再開する場合には本剤の減量を考慮する。なお，減量後に再度増量はしないこと。 ・減量しても投与再開後に左記の副作用が発現した場合には本剤の投与を中止する。

＊ Grade は NCI-CTCAE v4.0 による

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，本剤の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すること。[9.1.2，11.1.2 参照]

8.2 本剤投与により，重篤な感染症や日和見感染が発現又は増悪することがあり，B型肝炎ウイルス，帯状疱疹ウイルス等が再活性化するおそれがあるので，本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認し，本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1，11.1.1 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

感染症が増悪するおそれがある。[8.2，11.1.1 参照]

9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

リンパ球減少，好中球減少及び血小板減少が増悪するおそれがある。[8.1，11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

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，有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1 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胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験では，臨床曝露量（AUC）の約 12.1 倍及び 1.1 倍で骨化遅延が認められた。

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。乳汁中に移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床成績は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

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 感染症

帯状疱疹（14.6%），サイトメガロウイルス感染（10.4%），肺炎（8.3%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.1%），帯状疱疹性髄膜炎（2.1%）等の感染症があらわれることがある。また，B型肝炎ウイルス等の再活性化があらわれることがある。[8.2，9.1.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制

リンパ球減少（97.9%），白血球減少（60.4%），貧血（35.4%），好中球減少（33.3%），血小板減少（14.6%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1，9.1.2 参照]

11.1.3 エプスタイン・バーウイルス（EBV）関連悪性リンパ腫（8.3%）

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛，不眠症		ヘルペス後神経痛，抑うつ症状，浮動性めまい，味覚異常，痙攣発作，強直性痙攣，末梢性感覚ニューロパチー，感覚鈍麻，末梢性ニューロパチー，末梢性運動ニューロパチー	
血液・リンパ系			リンパ節炎，好酸球増加，白血球増加，血中免疫グロブリンA減少，血中免疫グロブリンE減少，血中免疫グロブリンG減少，血中免疫グロブリンM減少，免疫グロブリン減少	
呼吸器			咳嗽，低酸素症，鼻炎，気管支炎	喉頭炎，上気道の炎症，口腔咽頭不快感
心・血管系				心不全，うっ血性心不全
消化器	便秘	悪心，口内炎	胃腸炎，口唇炎，下痢，口内乾燥，小腸穿孔，嘔吐，心窩部不快感	上腹部痛，消化不良，胃潰瘍
内分泌				甲状腺機能低下症
皮膚	発疹	そう痒症	毛包炎，皮膚炎，水疱性皮膚炎，皮膚乾燥，湿疹，紅斑，爪囲炎，陰茎潰瘍形成，乾癬，脂漏性皮膚炎，中毒性皮疹，多形紅斑，膿疱性乾癬，斑状丘疹状皮疹	
眼			眼の異常感，眼精疲労，アレルギー性結膜炎，眼そう痒症，結膜炎	
筋・骨格系			筋力低下，関節痛，背部痛，滑液包炎，筋痙縮，筋攣縮	
泌尿器	尿中蛋白陽性		出血性膀胱炎，蛋白尿，腎機能障害，膀胱炎，尿中血陽性，血中クレアチニン増加，血中尿素増加	排尿困難
代謝	低アルブミン血症		糖尿病，高カリウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低リン酸血症，血中トリグリセリド増加，総蛋白減少	低蛋白血症
肝臓	ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加		血中ビリルビン増加，肝機能異常，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，B型肝炎DNA測定陽性	肝機能検査値異常，血中乳酸脱水素酵素増加
その他		倦怠感，発熱	末梢性浮腫，体重減少，過敏症，疲労，食欲減退，浮腫，限局性浮腫，血圧上昇，血中アルカリホスファターゼ増加，C-反応性蛋白増加	異常感，血圧低下，腫瘍疼痛

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時

PTP包装の薬剤は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洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫等の悪性腫瘍（二次発がん）の発現が報告されている。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

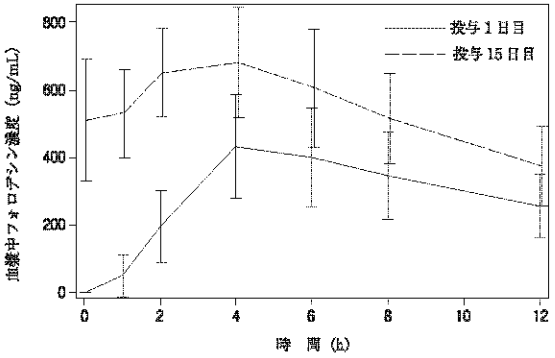
16.1.1 単回及び反復投与

日本人の末梢性T細胞リンパ腫患者7例に本剤300mgを1日2回反復経口投与したときの，投与1日目及び15日目における薬物動態パラメータ及び血漿中フォロデシン濃度推移は以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ	投与1日目（7例）	投与15日目（7例）
C_{max}（ng/mL）平均値±標準偏差	450 ± 156	699 ± 157
t_{max}（h）中央値（範囲）	4（4-6）	4（2-6）
AUC（ng・hr/mL）平均値±標準偏差	3540 ± 1250	6520 ± 1660

投与1日目のAUCは，投与0～12時間後の測定時点のデータを用いて算出した。

投与15日目のAUCは，投与間隔を12時間とした場合の定常状態でのデータを用いて算出した。



再発又は難治性の日本人末梢性T細胞リンパ腫患者に本剤300mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中フォロデシン濃度の推移（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人の健康成人に本剤300mgを絶食下及び食後経口投与[注3)]したときの絶対的バイオアベイラビリティは，絶食下で19.5%，食後経口で23.2%であった。食後投与では絶食下投与に比べて最高濃度（C_{max}）及びAUCはそれぞれ13%及び18%増加する傾向が認められた。

16.3 分布

本剤の血漿タンパク結合率を*in vitro*で評価したところ，0.1～100μmol/Lの濃度範囲で0.2%～32%であった。

16.4 代謝

本剤はヒト肝ミクロソーム中で安定であったことから，ほとんど代謝されないと考えられた。

16.5 排泄

外国人の健康成人に本剤300mgを絶食下及び食後に単回経口投与[注3)]したときの，投与72時間後までの本剤の尿中排泄率は，絶食下で12.5%，食後投与で14.1%であった。また，外国人の健康成人に本剤40mg/m^{2}を単回静脈内投与したときの，投与72時間後までの本剤の尿中排泄率は91.0%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

外国人の腎機能障害患者に本剤100mgを単回経口投与[注3]したとき，腎機能の低下とともにAUCが増加し，高度腎機能障害患者では正常被験者の1.8倍であった。

外国人腎機能障害患者に本剤100mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	腎機能正常（9例）	軽度腎機能障害（8例）	中等度腎機能障害（3例）	高度腎機能障害（5例）
C_{max}（ng/mL）平均値±標準偏差	214 ± 134	248 ± 90.8	218 ± 72.6	257 ± 115
t_{max}（h）中央値（範囲）	3（2-48）	2（2-5）	5（2-6）	4（3-12）
AUC_{last}（ng・hr/mL）平均値±標準偏差	8949 ± 3227.5	11640 ± 2457.3	13183 ± 2093.6	16382 ± 2950.4

注3）承認用法・用量は300mgを1日2回反復経口投与

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験（FDS-J02試験）[1)]

直近の治療で部分奏効以上が認められた，再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫[注4]患者48例（第Ⅰ相部分4例，第Ⅱ相部分44例）を対象に，本剤300mgを1日2回経口投与した。第Ⅱ相部分の有効性解析対象41例における奏効は9例に認められ，主要評価項目とされた奏効率は，22.5%（90%信頼区間：12.0%～35.3%）と推定された（一様最小分散不変推定量）。

また，第Ⅰ相部分及び第Ⅱ相部分を合わせた有効性の解析対象45例を対象とした病理組織型別の奏効率は，下表のとおりであった。

注4）対象とされた病理組織型は，末梢性T細胞性リンパ腫，非特定型（PTCL-NOS），血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫（AITL），ALK陽性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL），ALK陰性ALCL，節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型，形質転換菌状息肉症，腸管症関連T細胞リンパ腫，肝脾T細胞リンパ腫及び皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫。

対象例数		完全奏効	部分奏効	奏効例数	奏効率（95%信頼区間）（%）
合計	45	4	6	10	22.2（11.2～37.1）
PTCL-NOS	22	2	2	4	18.2（5.2～40.3）
AITL	18	2	4	6	33.3（13.3～59.0）
ALK陰性ALCL	2	0	0	0	0（0～84.2）
ALK陽性ALCL	1	0	0	0	0（0～97.5）
節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型	1	0	0	0	0（0～97.5）
形質転換菌状息肉症	1	0	0	0	0（0～97.5）

安全性評価対象48例中，48例（100%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は，リンパ球減少47例（97.9%），白血球減少29例（60.4%），貧血17例（35.4%），好中球減少16例（33.3%），鼻咽頭炎8例（16.7%），頭痛8例（16.7%），帯状疱疹7例（14.6%），低アルブミン血症7例（14.6%），発疹7例（14.6%），血小板減少7例（14.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加7例（14.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加7例（14.6%），尿中蛋白陽性7例（14.6%），便秘6例（12.5%），サイトメガロウイルス感染5例（10.4%），不眠症5例（10.4%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フォロデシンは，PNPを阻害し，細胞内に蓄積された2′-デオキシグアノシン（dGuo）がリン酸化され，2′-デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）が蓄積されることにより，アポトーシスを誘導し，腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。フォロデシンは，ヒト赤血球由来PNPを阻害し，そのIC$_{50}$（50%阻害濃度）値は1.19nmol/Lであった。[2)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：フォロデシン塩酸塩（JAN）forodesine（INN）

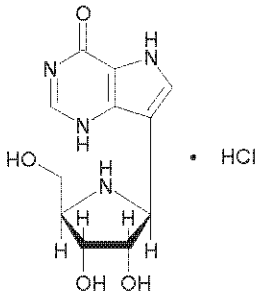
化学名：7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one monohydrochloride

分子式：$C_{11}H_{14}N_4O_4 \cdot HCl$

分子量：302.71

性　状：白色から微褐白色の粉末

構造式：



融　点：約294℃（分解）

分配係数：*n*-オクタノール／水分配係数はlog P = -3.42である。

溶解性：水にやや溶けやすく，ジメチルスルホキシドに溶けにくく，*N*,*N*-ジメチルホルムアミド及びエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない，高温にならないところに保管すること。

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

ムンデシンカプセル100mg：84カプセル（PTP）

23. 主要文献

1）社内資料（日本人再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたフォロデシンの第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験，FDS-J02試験）（2017年3月30日承認，CTD2.7.6.2.1.2）

2）社内資料（BCX1777：Inhibition of nonhuman and human red blood cell purine nucleoside phosphorylase by forodesine，P98-1777-001）（2017年3月30日承認，CTD2.6.2.2.1.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ムンディファーマ株式会社　お客様相談室

〒108-6019　東京都港区港南2-15-1

電話　0120-525-272

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019　東京都港区港南2-15-1

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

製造販売元
ムンディファーマ株式会社
〒108-6019　東京都港区港南2-15-1

®：ムンデシン及びmundesineはムンディファーマの登録商標です。

E11G1005

ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)注

アドセトリス®点滴静注用50mg
「タケダ」

ADCetris® for I.V. Infusion 50mg

1. 警告
1.1 本剤を投与する場合は、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と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1.2 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。[9.3、16.6.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1
2.2

3. 組成・性状
3.1 組成

3.2 製剤の性状

4. 効能又は効果
CD30陽性の下記疾患
ホジキンリンパ腫
末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1

5.2

6. 用法及び用量
〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1
7.2

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉
7.3

〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉
7.4

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉
7.5

7.6

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1

8.2

8.3

8.4

8.5

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉
8.6

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

9.1.2 末梢神経障害のある患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値＜30mL/min）

9.3 肝機能障害患者

9.4 生殖能を有する者

9.5 妊婦

9.6 授乳婦

9.7 小児等

9.8 高齢者

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

10.2 併用注意（併用に注意すること）

11. 副作用

11.1 重大な副作用
11.1.1 末梢神経障害

11.1.2 感染症

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）

11.1.4 骨髄抑制

11.1.5 Infusion reaction

11.1.6 腫瘍崩壊症候群

11.1.7 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）
11.1.8 急性膵炎

11.1.9 劇症肝炎 、肝機能障害

11.1.10 肺障害

11.2 その他の副作用

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 溶解

14.1.2 希釈

14.2 薬剤投与時の注意

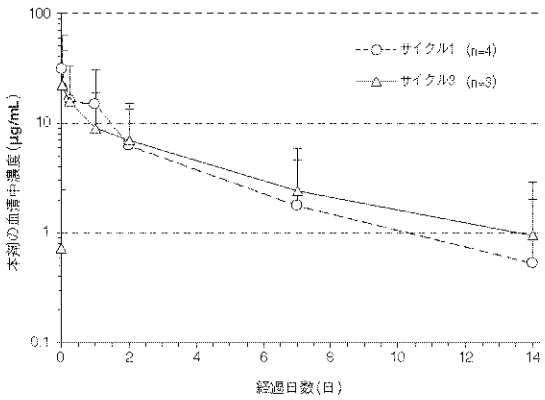
15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1

15.2.2

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
（未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫）
16.1.1

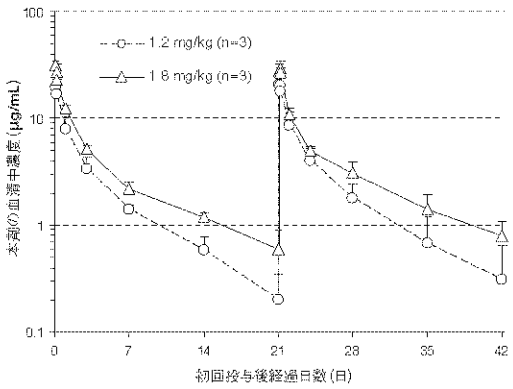
本剤の血清中濃度推移



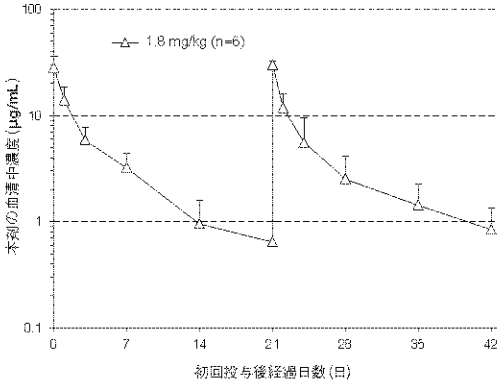
			mL	

（再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫）
16.1.2

本剤の血清中濃度推移



本剤の血清中濃度推移



		mL	mL	

		mL	mL	

16.3 分布

16.4 代謝

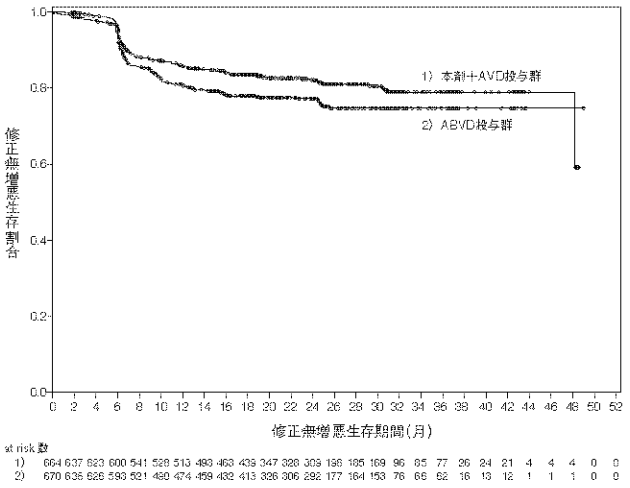
16.5 排泄

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎機能障害患者

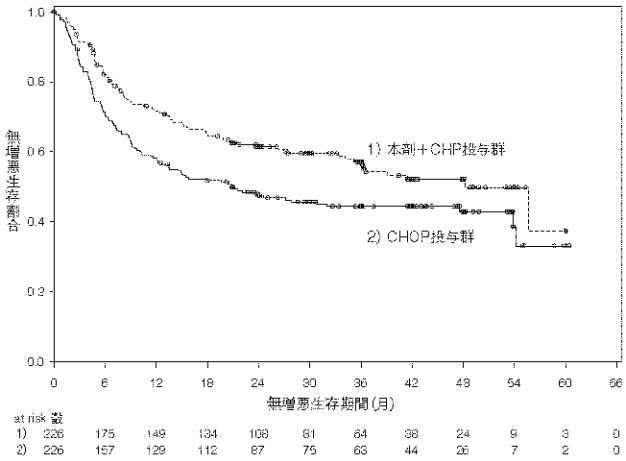
16.6.2 肝機能障害患者

16.6.3 小児等
（再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未梢性T細胞リンパ腫）

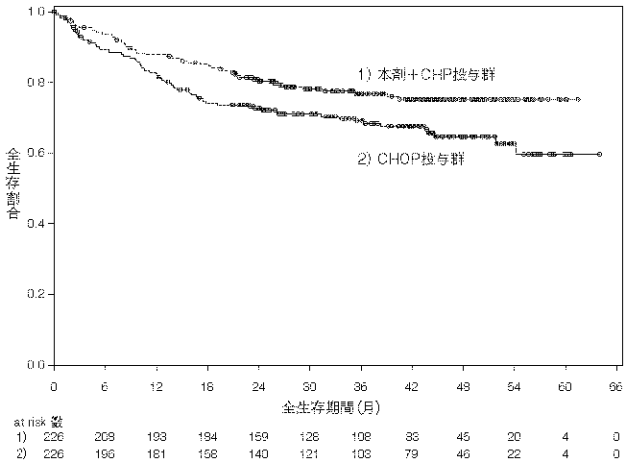
17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
（未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫）
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（非盲検試験）



〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉
17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）



〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉
17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（非盲検試験）



17.1.4 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

17.1.6 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

17.1.7 国内第Ⅰ相試験（非盲検試験）

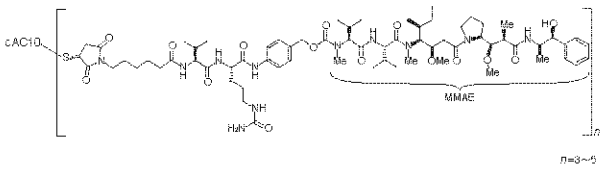
17.1.8 海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（非盲検試験）

18. 薬効薬理
18.1 作用機序

18.2 抗腫瘍作用
18.2.1 *In vitro* 試験

18.2.2 *In vivo* 試験

19. 有効成分に関する理化学的知見



20. 取扱い上の注意

21. 承認条件

22. 包装

23. 主要文献

24. 文献請求先及び問い合わせ先

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K

＊2020年9月改訂（第２版）
2020年2月改訂
貯法：2～8℃に保存
有効期間：36箇月

JI

日本標準商品分類番号
874291

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
モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ポテリジオ®点滴静注20mg

POTELIGEO® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00660
販売開始	2012年5月

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。［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。投与再開する場合は、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］

®登録商標

〈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胚・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)、丘疹性皮疹(0.4%：単、20.7%：併)、紅斑性皮疹(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)、Al-P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)、肺臓炎(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、筋痙縮、背部痛、四肢痛、筋力低下、頚部痛
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 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。

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[1,2]。

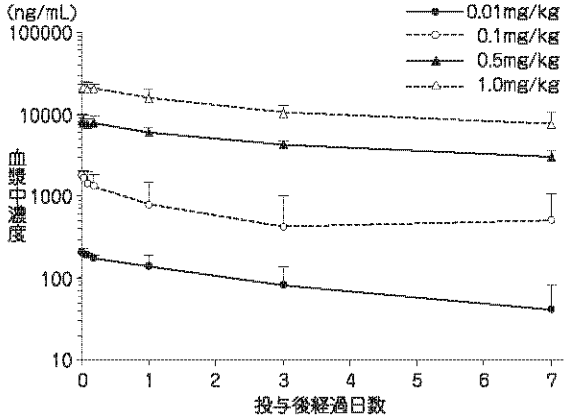
15.1.2 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある[3-6]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

CCR4陽性ATL患者、CCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者に本剤0.01～1mg/kg[注1)]を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。



単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移
(平均値+標準偏差、各採血時点での被験者数n=2～6)

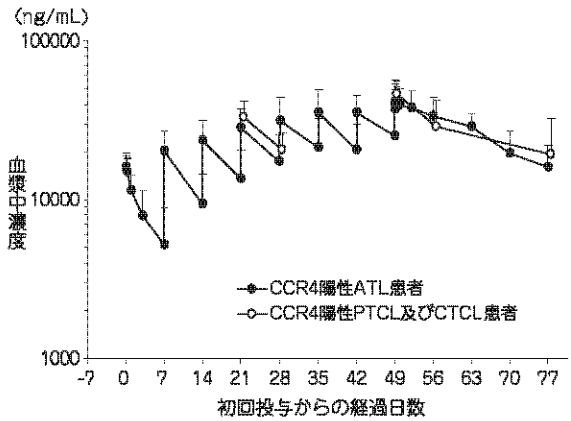
単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	AUC0-7days (μg・h/mL)
CCR4陽性ATL患者又はCCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者	0.01 (n=3)	206.0 ±23.1	41.0 ±39.0	14.9 ±7.7
	0.1 (n=4)	1831.7 ±334.1	254.9 ±447.4	87.6 ±93.7
	0.5 (n=3)	8353.2 ±1993.4	2985.0 ±605.8	761.9 ±130.8
	1 (n=6)	21758.0 ±3495.4	7544.2 ±3008.8	1901.2 ±466.6

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

CCR4陽性ATL患者、CCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者に本剤1mg/kgを1週間間隔で8回反復静脈内投与[注2)]したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[8,9]。



1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移
(平均値+標準偏差、各採血時点での被験者数n=3～27)

1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	AUC0-7days (μg・h/mL)	t1/2 (h)
CCR4陽性ATL患者	1 (n=5)	42943.2 ±14239.5	33638.3 ±10572.2[a)]	6297.4 ±1812.5[a)]	422 ±147
CCR4陽性PTCL患者又は CCR4陽性CTCL患者	1 (n=9)	45940.7 ±9251.2	29017.4 ±13328.6	−	−

平均値±標準偏差
a)n=4

注1)本剤の承認用量は1回量1mg/kgである。
注2)本剤のCTCLに対する承認用量は、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である。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

CCR4陽性ATL患者、CCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者に本剤0.01～1mg/kgを1週間間隔で4回反復静脈内投与したときの分布容積は102.7～115.8mL/kgであり、おおむね血液容量に相当した[7]。

16.3.2 体組織への分布

^{125}I標識したモガムリズマブ1mg/kgを雄性カニクイザルに単回静脈内投与したとき、血漿と血液を除く組織への放射能の分布量は最大で投与量の4.86%であり、血漿中濃度に対する組織中濃度比は最大で0.26(脾臓)であった[10]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈CCR4陽性のATL〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子(LDH高値、BUN高値及びアルブミン低値)を有する慢性型のCCR4陽性[注1)]の再発・再燃ATL患者27例を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象26例を対象とした奏効率は50.0%(95%信頼区間：29.9～70.1%)であった。26例の内訳は、急性型14例、リンパ腫型6例、予後不良因子を有する慢性型6例であり、病型別での奏効率は、急性型42.9%(6/14例)、リンパ腫型33.3%(2/6例)、予後不良因子を有する慢性型83.3%(5/6例)であった[8]。

副作用の発現は、27例全例に認められた。主な副作用は、リンパ球数減少96.3%(26/27例)、注入に伴う反応88.9%(24/27例)、発熱85.2%(23/27例)、白血球数減少66.7%(18/27例)、悪寒59.3%(16/27例)、好中球数減少、血小板数減少及び発疹 各51.9%(14/27例)、ALT増加40.7%(11/27例)、AST増加及び血中LDH増加 各37.0%(10/27例)、頻脈及びヘモグロビン減少 各29.6%(8/27例)、血圧上昇及び血中Al-P増加 各22.2%(6/27例)であった。

対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	部分寛解	奏効被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
26	8	0	5	13	50.0% (29.9～70.1%)

本試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再燃した1例に本剤が再投与され、部分寛解を認めた。また、副作用は、Infusion reaction、リンパ球減少、白血球減少、頻脈、AST上昇、ALT上昇、発熱及び体重増加であった。

なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外した。[5.2、5.3参照]

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

急性型、リンパ腫型又は予後不良因子(LDH高値、BUN高値及びアルブミン低値)を有する慢性型のCCR4陽性[注1)]の化学療法未治療ATL患者54例を対象に、化学療法(VCAP、AMP、VECP療法)と化学療法＋本剤を比較する第Ⅱ相試験を実施した。化学療法は、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、プレドニゾロン：Day1)、AMP療法(ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン：Day8)及びVECP療法(ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン：Day15)の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与(2、4コース：Day－2～1)を4週(Day28)1コースとして合計4コース行った。化学療法＋本剤は、化学療法に加え本剤1mg/kgをVCAP療法投与開始日(1コース目はVCAP投与日の翌日(4日後まで可)に投与し、2コース目以降はVCAP投与日の前日(3日前まで可)に投与)及びVECP療法投与開始日(VECP投与日の前日(3日前まで可)に投与)を基準として2週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象53例を対象とした完全寛解率は、化学療法＋本剤が51.7%(15/29例) (95%信頼区間：32.5～70.6%)、化学療法が33.3%(8/24例) (95%信頼区間：15.6～55.3%)であった。病型別での完全寛解率は、化学療法＋本剤及び化学療法の順に、急性型が55.0%(11/20例)及び29.4%(5/17例)、リンパ腫型が50.0%(3/6例)及び42.9%(3/7例)、予後不良因子を有する慢性型が33.3%(1/3例)及び該当被験者なしであった[11]。

投与群	対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	完全寛解被験者数[a)]	完全寛解率 (95%信頼区間)
化学療法＋本剤	29	9	6	15	51.7% (32.5～70.6%)
化学療法	24	5	3	8	33.3% (15.6～55.3%)

a)完全寛解被験者数：完全寛解＋不確定完全寛解

副作用の発現は、化学療法＋本剤において29例全例に認められた。主な副作用は、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少 各100%(29/29例)、貧血及びリンパ球数減少 各96.6%(28/29例)、発熱性好中球減少症89.7%(26/29例)、発熱82.8%(24/29例)、脱毛症79.3%(23/29例)、食欲減退72.4%(21/29例)、体重減少65.5%(19/29例)、悪心及び便秘 各62.1%(18/29例)、口内炎55.2%(16/29例)、嘔吐及び倦怠感 各44.8%(13/29例)、頭痛及び丘疹性皮疹 各41.4%(12/29例)、ALT増加、高血糖及び味覚異常 各37.9%(11/29例)、下痢及び血中アルブミン減少 各34.5%(10/29例)、浮腫、AST増加、血中ナトリウム減少及び末梢性ニューロパチー 各27.6%(8/29例)、悪寒、血中カリウム減少、血中LDH増加、口腔咽頭痛及び紅斑性皮疹 各24.1%(7/29例)、発疹20.7%(6/29例)であった。[5.2、5.3、7.4参照]

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL及び再発又は難治性のCTCL〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

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CCR4陽性[注2)]の再発・再燃PTCL患者29例及びCTCL患者8例(合計37例)を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象37例を対象とした奏効率は35.1%(13/37例) (95%信頼区間：20.2～52.5%)であった[9,12]。

副作用発現頻度は、97.3%(36/37例)であった。主な副作用は、リンパ球数減少81.1%(30/37例)、白血球数減少43.2%(16/37例)、血小板数減少及び好中球数減少 各37.8%(14/37例)、発熱29.7%(11/37例)、ALT増加及び血中Al-P増加 各21.6%(8/37例)であった。

対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	部分寛解	奏効被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
合計：37	4	1	8	13	35.1% (20.2～52.5%)
PTCL：29	4	1	5	10	34.5% (17.9～54.3%)
末梢性T細胞リンパ腫－非特定型：16	1	0	2	3	18.8%
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫：12	3	0	3	6	50.0%
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：1	0	1	0	1	100.0%
CTCL：8	0	0	3	3	37.5% (8.5～75.5%)
菌状息肉腫：7	0	0	2	2	28.6%
皮膚原発CD30陽性T細胞リンパ増殖異常症：1	0	0	1	1	100.0%

本試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再発又は再燃した6例に本剤が再投与された。6例のうち3例(PTCL2例及びCTCL1例)は再投与を含め治験を完了し、うち2例に部分寛解を認めた。また、副作用は、リンパ球減少及び丘疹性皮疹(各2例)、Al-P上昇、そう痒症、電解質異常(カリウム)、多汗症、白血球減少、好中球減少、紅斑性皮疹及び血小板減少(各1例)であった[9]。

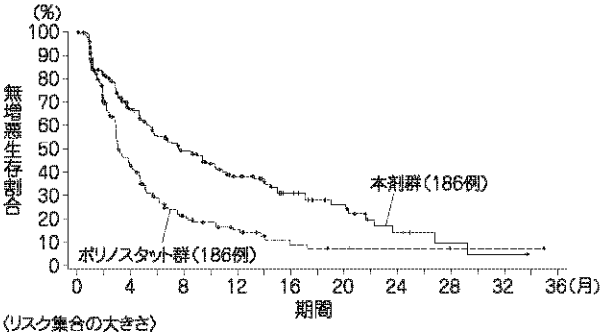
なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外としたが、化学療法後の自家造血幹細胞移植療法実施例は対象とし、該当症例は2例(いずれもPTCL)であった。[5.2、5.4参照]

〈再発又は難治性のCTCL〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

前治療として全身療法を1レジメン以上受けた菌状息肉腫患者及びセザリー症候群患者372例(うち日本人患者15例)を対象に、本剤とボリノスタットを比較する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。本剤は4週(Day 28)を1コースとして、1コース目は1mg/kgをDay 1、8、15、22、2コース目以降はDay 1、15に静脈内投与した。ボリノスタットは400mgを1日1回経口投与した。投与期間は、疾患進行、薬剤不耐性若しくは忍容できない有害事象が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまでとした。Intention-to-treat解析対象372例(本剤群：186例、ボリノスタット群：186例)における治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目とした。Kaplan-Meier法で推定されるPFS中央値は、本剤群が7.70ヵ月(95%信頼区間：5.67～10.33ヵ月)、ボリノスタット群が3.10ヵ月(95%信頼区間：2.87～4.07ヵ月)、ハザード比は0.53(95%信頼区間：0.41～0.69)、P<0.0001(層別ログランク検定)であり、本剤はボリノスタットと比較してPFSを有意に延長した[13]。

副作用発現頻度は、本剤群において84.8%(156/184例)であった。主な副作用は、注入に伴う反応33.2%(61/184例)及び薬疹22.8%(42/184例)であった。[5.4参照]



注1) CCR4抗原検査はFCM又はIHC法により実施することが規定され、いずれの検査法も用いられた。

注2) CCR4抗原検査は原則としてIHC法により実施し、セザリー症候群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。本試験ではセザリー症候群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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モガムリズマブは、主に抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を介して、CCR4陽性細胞を傷害すると考えられる[14,15]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*試験

(1) モガムリズマブは、CCR4陽性のヒトATL由来細胞株(TL-Om1、ATN-1及びATL102)及びCTCL由来細胞株(HH及びHut78)(ターゲット細胞)に対して、ヒト末梢血単核細胞(エフェクター細胞)存在下でADCC活性を示した[14]。

(2) モガムリズマブは、ATL患者由来のCD3陽性細胞[注](ターゲット細胞)に対して、同一患者由来のCD3陰性細胞(autologousなエフェクター細胞)存在下でADCC活性を示した。更に、モガムリズマブは、PTCL-NOS患者由来のCD3陽性[注](ターゲット細胞)に対して、健康成人由来のCD3陰性細胞(allogeneicなエフェクター細胞)存在下でADCC活性を示した[15]。

18.2.2 *in vivo*試験

モガムリズマブは、CCR4陽性のヒトATL由来細胞株(TL-Om1)及びCTCL由来細胞株(HH)を皮下移植した重症複合免疫不全マウスモデルにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した[16]。

注) CCR4陽性細胞を含む。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

モガムリズマブ(遺伝子組換え)
(Mogamulizumab(Genetical Recombination))

分子量

約149,000

本質

ヒトCCケモカイン受容体4に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される449個のアミノ酸残基からなる重鎖2分子及び219個のアミノ酸残基からなる軽鎖2分子で構成される糖タンパク質である。

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バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験
2) Sato T, et al. : N Engl J Med. 2018; 378: 529-538
3) Fuji S, et al. : J Clin Oncol. 2016; 34: 3426-3433
4) Inoue Y, et al. : Bone Marrow Transplant. 2016; 51: 725-727
5) Sugio T, et al. : Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1608-1614
6) Iyama S, et al. : Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17: 23-30
7) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験の薬物動態(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
8) Ishida T, et al. : J Clin Oncol. 2012; 30: 837-842
9) 社内資料：CCR4陽性の再発・再燃PTCL・CTCL国内第Ⅱ相臨床試験(2014年3月17日承認、CTD2.7.6.2)
10) 社内資料：薬物動態試験(分布：カニクイザル組織分布試験)(2012年3月30日承認、CTD2.6.4.4.1)
11) 社内資料：CCR4陽性の化学療法未治療ATL国内第Ⅱ相臨床試験(2014年3月17日承認、CTD2.7.6.1)
12) Ogura M, et al. : J Clin Oncol. 2014; 32: 1157-1163
13) 社内資料：再発・難治性CTCL国際共同第Ⅲ相臨床試験(2018年8月21日承認、CTD2.7.6.1)
14) 社内資料：薬理試験(抗体依存性細胞傷害(ADCC)試験)(2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2.4)
15) Ishii T, et al. : Clin Cancer Res. 2010; 16: 1520-1531
16) 社内資料：薬理試験(抗腫瘍効果試験)(2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2.12)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 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

※※2017年9月改訂（第6版：承認条件削除を含む改訂）
※2015年8月改訂

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

承認番号	22300AMX00597000
薬価収載	2011年9月
販売開始	2011年9月
国際誕生	2006年10月

ゾリンザ®カプセル100mg

劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存
使用期間：2年
使用期限：外箱に表示

ZOLINZA® Capsules 100mg
ボリノスタットカプセル

MSD

【警　　告】
本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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説明し、同意を得てから投与すること。

【禁　　忌（次の患者には投与しないこと）】
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)重度の肝障害患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」「臨床成績」の項参照）〕

【組成・性状】

販売名	ゾリンザ®カプセル100mg
有効成分の名称	ボリノスタット
含量： ボリノスタットとして	100mg
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン
外観・性状	白色の硬カプセル剤
外形等	 カプセル3号 長径：約15.9mm 短径：約5.82mm
識別コード	568 100 mg

【効能・効果】
皮膚T細胞性リンパ腫

‹効能・効果に関連する使用上の注意›
(1)「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)本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。
(3)本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕

【用法・用量】
通常、成人にはボリノスタットとして1日1回400mgを食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

‹用法・用量に関連する使用上の注意›
(1)全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(2)本剤の投与については、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。

海外第Ⅱ相試験（001試験）の休薬、減量又は投与中止基準

＜休薬＞
NCI CTCAE ver.3.0 Grade 3又は4の毒性が認められた場合、Grade 1以下に回復するまで、最大2週間休薬する。休薬に至った毒性がGrade 1以下に回復した後減量して再開する。ただし、Grade 3の貧血及び血小板減少症は、休薬は必須ではない。

＜用量変更＞
投与量の減量は、下記に示した方法に従って実施する。
1回目の用量変更：1日1回300mg
2回目の用量変更：1日1回300mg5日間投与後2日間休薬

＜投与中止＞
休薬に至った毒性が2週間以上Grade 1以下まで回復しない場合、又は2回目の用量変更を実施したにもかかわらず、再度、休薬を必要とする毒性が認められた場合、投与を中止する。

【使用上の注意】
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)静脈血栓塞栓症を有する又は既往歴のある患者〔肺塞栓症、深部静脈血栓症が発現、悪化するおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕
(2)軽度及び中等度の肝障害患者〔使用経験が少ない。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。また、軽度の肝障害患者に対する最大耐用量は300mg、中等度の肝障害患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されている。（「薬物動態」「臨床成績」の項参照）〕
(3)糖尿病又はその疑いのある患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照）〕
2.重要な基本的注意
(1)脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
(2)高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
(3)血小板減少、貧血、腎機能障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に、血液検査（血球数算定、電解質／血清クレアチニンを含む血液生化学検査）を行うこと。
3.相互作用
〔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
クマリン系抗凝血剤： ワルファリン	プロトロンビン時間（PT）延長及びINR上昇があらわれることがある。PT及びINRを注意深くモニターすること。	機序不明
バルプロ酸	消化管出血、血小板減少、貧血等の副作用が増強することがある。	機序不明

4. 副作用

※国内臨床試験（治験）

皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした第Ⅰ相臨床試験では、CTCL患者10例中10例に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症が８例、悪心が６例、倦怠感が５例、嘔吐、高クレアチニン血症、食欲不振及び味覚異常が各４例、高ビリルビン血症、高血糖、高マグネシウム血症、高トリグリセリド血症、白血球減少症、リンパ球減少症及び体重減少が各３例、下痢、頭痛、高血圧、発熱、貧血、疲労及び腎機能障害が各２例であった。

〔国内臨床試験（089試験）終了時〕

海外臨床試験（治験）

海外で実施された２つの臨床試験において、CTCL患者86例中80例（93.0%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、下痢40例（46.5%）、疲労39例（45.3%）、悪心33例（38.4%）、食欲不振30例（34.9%）、血小板減少症22例（25.6%）、味覚異常20例（23.3%）であった。

〔承認時〕

※※使用成績調査

安全性評価対象206例中187例（90.8%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、血小板数減少107例（51.9%）、悪心46例（22.3%）、食欲減退38例（18.4%）、血中クレアチニン増加33例（16.0%）、味覚異常29例（14.1%）、下痢25例（12.1%）、貧血及び倦怠感の各23例（11.2%）、腎機能障害及び白血球数減少の各22例（10.7%）であった。

〔調査終了時〕

(1)重大な副作用

1)肺塞栓症（4.7%）、深部静脈血栓症（1.2%）：肺塞栓症、深部静脈血栓症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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2)血小板減少症（25.6%）：血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3)貧血（12.8%）：貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4)脱水症状（1.2%）：脱水症状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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5)高血糖（4.7%）：高血糖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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6)腎不全（頻度不明*）：腎不全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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※(2)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	頻度不明*	10%以上	10%未満
感染症	憩室炎		レンサ球菌性菌血症
血液	溶血		好中球減少症、白血球減少症、リンパ球数減少
精神・神経系	虚血性脳卒中		浮動性めまい、頭痛、錯感覚、嗜眠、失神
循環器	低血圧、血管炎		高血圧、動悸
呼吸器	喀血		呼吸困難、咳嗽
消化器	嚥下障害	下痢、悪心、口内乾燥、嘔吐、便秘	腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、胃腸出血
肝胆道系	肝虚血、高ビリルビン血症		ALT増加、AST増加
皮膚		脱毛症	皮膚剥脱、多汗症
泌尿器	尿閉	血中クレアチニン増加	蛋白尿、血尿
電解質	低ナトリウム血症		高マグネシウム血症、低カリウム血症
その他	腫瘍出血、霧視、難聴、無力症、高トリグリセリド血症、倦怠感	筋痙縮、味覚異常、疲労、悪寒、食欲不振、体重減少	味覚減退、発熱、胸痛、末梢性浮腫、冷感、血管神経性浮腫

CTCL患者を対象にした海外臨床試験（001試験及び005試験）において１日１回400mg投与で認められた副作用の頻度を基に記載した。

＊：CTCL患者を対象にした国内臨床試験（089試験、１日１回400mg投与）、CTCL以外の患者を対象にした海外臨床試験及びCTCL患者を対象にした海外臨床試験（001試験及び005試験）において１日１回400mg投与以外で認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には本剤投与中は妊娠しないよう指導すること。〔動物実験では、ラット受胎能試験において本剤投与に関連した黄体数の増加が報告され、ラットの受胎能試験及び胚・胎児発生に関する試験において胚致死作用が報告されている。また、ウサギ及びラットの胚・胎児発生に関する試験及びトキシコキネティクス試験において、本剤の胎盤通過、生存胎児の平均体重の減少、骨化遅延及び骨格変異が報告されている。〕[1)]

(2)授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

進行性固形がん患者に対し、最大用量として海外では１日１回800mg、国内では１日１回500mgが投与されている。この際に観察された副作用は、承認用量で認められたものと同様であった。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

9. 適用上の注意

(1)薬剤交付時：PTP包装の薬剤は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洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2)カプセルを開けたり、つぶしたりしないこと。カプセル内の粉末を皮膚又は粘膜に直接接触させないこと。直接接触した場合には、完全に洗い流すこと。

10. その他の注意

本剤のがん原性試験は実施していない。本剤は、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）において*in vitro*で変異原性を示し、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に対して*in vitro*で染色体異常を誘発した。また、マウスへの本剤の投与により小核を有する赤血球の発現数を増加させた（マウス小核試験）。[2)]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与

固形がん患者におけるボリノスタット100～500mg食後単回経口投与注1)後の血清中濃度時間曲線下面積（AUC）及び最高血清中濃度（Cmax）はおおむね用量に比例して増加した（図１及び表１）。[3)]

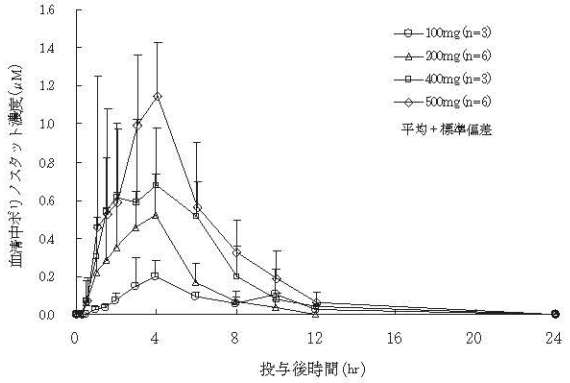


図１　固形がん患者におけるボリノスタット食後単回経口投与後の平均血清中濃度推移

表１　固形がん患者におけるボリノスタット食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	$AUC_{0-\infty}$ (μM・hr)	Cmax (μM)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
100	3	0.98*	0.21±0.14	4.00 (2.98, 10.00)	1.62*
200	6	2.22±0.89	0.59±0.22	3.00 (2.00, 4.00)	1.36±0.28
400	3	4.30±0.37	0.93±0.12	3.00 (1.50, 6.08)	2.01±1.47
500	6	5.93±1.78	1.35±0.39	3.49 (1.00, 4.03)	1.60±0.66

平均±標準偏差、Tmax：中央値（最小値，　最大値）、*：n=２

注1）本剤の承認用法・用量は、通常、成人にはボリノスタットとして１日１回400mgを食後経口投与である。

(2)反復投与

CTCL患者におけるボリノスタット400mg 28日間１日１回食後反復経口投与後の$AUC_{0-\infty}$、Cmax、Tmax及び$t_{1/2}$（平均±標準偏差、Tmaxは中央値［範囲］）はそれぞれ5.56±1.46μM・hr、1.17±0.37μM、3.7［2.9-4.3］hr及び2.30±1.10hrであり、初回投与時と比べ、これらパラメータに顕著な変化はみられなかった。AUCに基づく累積係数は1.18であった。[4)]

(3)食事の影響（海外臨床試験成績）

固形がん患者におけるボリノスタット400mg食後（高脂肪食）単回経口投与後の$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは空腹時単回経口投与後のそれぞれ1.38倍及び0.91倍であった。摂食によりTmaxは1.5時間から４時間に遅延したが、$t_{1/2}$は変化しなかった。[5)]

2. 分布（*In vitro*試験成績）

1.9～190μMの濃度範囲において、ボリノスタットのヒト血漿蛋白結合率は68～76%であった。[6)]

3. 代謝・排泄

(1)固形がん患者におけるボリノスタット400mg反復経口投与後（定常状態）の主要代謝物はO-グルクロン酸抱合体及びヒドロキサム酸基の加水分解後のβ-酸化で生成する4-アニリノ-4-オキソブタン酸であり注2)、血清中曝露量はボリノスタットと比べ、それぞれ約２及び８倍高かった。[3)、7)] また、投与後24時間の未変化体及びこれら代謝物の尿中排泄率はそれぞれ投与量の１%未満、23%及び57%であった。

注2）両代謝物は薬理活性を有さない。

(2)ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、チトクロームP450（CYP）の関与を示唆するボリノスタットの代謝物は認められなかった。また、ボリノスタットはヒトcDNA発現系のUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1、1A3、1A7、1A8、1A9、2B7及び2B17によりグルクロン酸抱合を受けた。ヒト肝細胞では、ボリノスタットは臨床血清中濃度より高い10μMにおいてCYP2C9とCYP3A4の代謝活性を抑制した。（*In vitro*試験成績）[8)]

4. 肝機能障害患者（海外試験）[9)]

肝機能注3)の異なる固形がん患者に本剤400mgを経口単回投与後の血清中薬物動態パラメータは、表２のとおりであった。なお、これらの患者間で統計的に有意な差はなかった。（「臨床成績」の項参照）

表２　肝機能の異なる固形がん患者におけるボリノスタット400mg単回経口投与後の薬物動態パラメータ

肝機能	n	$AUC_{0-\infty}$ (μM・hr)	Cmax (μM)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{app} (L／min)
正常	15	5.1±1.9	1.4±0.5	1.4±0.8	2.5±1.2	6.4±5.1
軽度	15	7.7±3.4	2.2±1.1	2.3±2.0	2.0±1.4	4.0±1.8
中等度	15	7.5±2.4	1.7±0.6	2.7±1.9	3.5±2.8	3.8±1.6
重度	9	8.3±5.1	1.8±0.7	2.6±2.2	2.9±1.5	4.2±2.3

平均±標準偏差、CL_{app}：みかけの血清クリアランス

注3）肝機能はNCI-ODWG基準により分類

※【臨床成績】

1. 海外後期第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験

CTCL患者を対象とした臨床試験（海外001試験及び国内089試験）において、本剤１日１回400mgが投与されたCTCL患者の有効性は下表のとおりであった。

	海外後期第Ⅱ相試験 (001試験)[10)] (74例)	国内第Ⅰ相試験 (089試験)[4)] (10例)
治験実施計画書前治療規定数注4)	２種類以上	１種類以上注5)
対象病期（Stage）	StageⅡB以上注7)	StageⅡB以上
奏効率注6)		
全体	29.5%（18／61）	10%（１／10）注8)
菌状息肉症	25.8%（８／31）	10%（１／10）注8)
セザリー症候群	33.3%（10／30）	NA（０／０）

注4）前治療は全身療法を対象とし、ステロイド外用や紫外線療法などの局所療法は除外

注5）前治療として局所療法のみを施行した２例を含む。

注6）Modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）による評価で完全奏効（疾患のエビデンスが４週間以上持続して認められない）又は部分奏効（ベースラインと比較して50%以上のmSWAT皮膚評価スコア減少が４週間以上持続する）であった患者の占める割合

注7）001試験に実際に組み入れられた患者はStageⅠB以上であったが、StageⅡB以上を主要解析対象とした。

注8）奏効例は前治療として全身療法を施行した患者であった。

2. 海外前期第Ⅱ相試験[11)]

海外前期第Ⅱ相試験（005試験）において、１日１回400mgが投与された患者の奏効率（評価方法：Physician's Global Assessment；PGA）は30.8%（４／13例）であった。なお、005試験の対象病期はStageⅠA以上であったが、実際に組み入れられた患者はStageⅠB以上であった。また各患者の全身投与による前治療は１種類以上であった。

3. 肝機能障害患者（海外試験）[9)]

肝機能注9)の異なる固形がん患者57例（肝機能正常者16例、軽度肝障害患者15例、中等度肝障害患者15例、重度肝障害患者11例）に本剤を１日１回反復経口投与したときの安全性について評価した。400mgコホートの軽度肝障害患者２／７例で用量制限毒性（Grade3の脱水及び下痢１例、Grade3の脱水及びGrade4の血小板減少症１例）が認められ、軽度の肝障害患者での最大耐用量は300mgであった。300mgコホートの中等度肝障害患者２／４例で用量制限毒性（Grade4の血小板減少症２例）が認められ、中等度の肝障害患者での最大耐用量は200mgであった。200mgコホートの重度肝障害患者２／３例で用量制限毒性（Grade4の血小板減少症２例）が認められ、重度の肝障害患者での最大耐用量は100mgであった。（「薬物動態」の項参照）

注9）肝機能はNCI-ODWG基準により分類

【薬効薬理】

1. 作用機序

ボリノスタットは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）であるHDAC1、HDAC2及びHDAC3（クラスⅠ）、並びにHDAC6（クラスⅡb）の酵素活性を阻害する。HDACの阻害によりヒストン等のアセチル化が増加すると、クロマチン構造の弛緩等を介して、がん抑制遺伝子を含む遺伝子発現が増加し、分化やアポトーシスが誘導され、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。[12)、13)]

2. 抗腫瘍効果

(1)*In vitro*

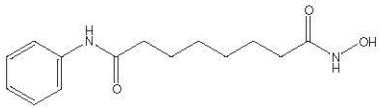
ボリノスタットは、ヒト皮膚T細胞性リンパ腫由来HH細胞株に対して、細胞増殖抑制作用を示した。[14)]

(2)*In vivo*

ヒト皮膚T細胞性リンパ腫由来HH細胞株を皮下移植したマウスにおいて、ボリノスタット投与により腫瘍の増殖を遅延させる傾向が認められた。[15)]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリノスタット（Vorinostat）
化学名：*N*-Hydroxy-*N'*-phenyloctanediamide
分子式：$C_{14}H_{20}N_2O_3$
分子量：264.32
性　状：白色～淡橙色の粉末である。
1-メチル-2-ピロリドンにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
構造式：



【包　　装】

ゾリンザ®カプセル100mg：PTP　28カプセル（14カプセル×2）

【主要文献】

1）生殖発生毒性試験（社内資料）
2）遺伝毒性試験（社内資料）
3）Fujiwara Y, et al. ：Cancer Sci., 100(9)：1728, 2009
4）国内第Ⅰ相試験（089試験）（社内資料）
5）Rubin EH, et al. ：Clin Cancer Res., 12(23)：7039, 2006
6）*In vitro*における血漿蛋白結合（社内資料）
7）国内第Ⅰ相試験（029試験）：薬物動態成績（社内資料）
8）ヒト試料による*in vitro*代謝（社内資料）
9）Ramalingam SS, et al. ：J Clin Oncol., 28(29)：4507, 2010
10）Olsen EA, et al. ：J Clin Oncol., 25(21)：3109, 2007
11）Duvic M, et al. ：Blood, 109(1)：31, 2007
12）ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用（社内資料）
13）ボリノスタットの作用機序（社内資料）
14）*In vitro*増殖阻害作用（社内資料）
15）*In vivo*有効性試験（社内資料）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

販売元
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7004991301

＊2020年８月改訂(第２版)
2016年１月作成

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
貯　　法：気密容器、遮光、室温保存
使用期限：外箱表示

抗悪性腫瘍剤

タルグレチン®カプセル75mg

Targretin® capsules 75mg

ベキサロテンカプセル

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22800AMX00025000
薬価収載	2016年４月
販売開始	**2016年６月**
国際誕生	1999年12月

【警告】

(1)本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。[「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(2)本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(2)重度の肝障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。「慎重投与」の項参照]

(3)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(4)ビタミンＡ製剤を投与中の患者[ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を起こすおそれがある。「相互作用」の項参照]

(5)ビタミンＡ過剰症の患者[ビタミンＡ過剰症が増悪するおそれがある。「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

販売名	タルグレチンカプセル75mg
有効成分の名称	ベキサロテン
有効成分の含量 (１カプセル中)	ベキサロテンとして 75mg
添加物	ポリエチレングリコール400、ポリソルベート20、ポビドン、ブチルヒドロキシアニソール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン
外観・性状	白色の軟カプセル剤

【効能・効果】

皮膚T細胞性リンパ腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1)本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

(2)未治療の皮膚T細胞性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

(3)本剤の皮膚以外の病変(内臓等)に対する有効性及び安全性は確立していない。

(4)臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「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理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはベキサロテンとして１日１回300mg/m²(体表面積)を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1)全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(2)体表面積から換算した本剤(１カプセルあたりベキサロテンとして75mgを含有する)の服用量は、以下の表のとおりである。

300mg/m²(初回投与量)投与時における体表面積換算によるカプセル数

体表面積(m²)	カプセル数
0.88-1.12	4
1.13-1.37	5
1.38-1.62	6
1.63-1.87	7
1.88-2.12	8
2.13-2.37	9
2.38-2.62	10

200mg/m²(減量時用量)投与時における体表面積換算によるカプセル数

体表面積(m²)	カプセル数
0.88-0.93	2
0.94-1.31	3
1.32-1.68	4
1.69-2.06	5
2.07-2.43	6
2.44-2.62	7

100mg/m²(減量時用量)投与時における体表面積換算によるカプセル数

体表面積(m²)	カプセル数
0.88-1.12	1
1.13-1.87	2
1.88-2.62	3

(3)下垂体性甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査(甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン等の測定)を実施し、遊離サイロキシンが基準値から25％以上低下した場合には、レボチロキシンナトリウムの投与を行うこと。

(4)Grade3以上の副作用及び高トリグリセリド血症が発現した場合には、以下の基準を目安として、本剤を休薬、減量又は中止すること。

用量調節の目安

Grade3以上の副作用が発現した場合(高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の<高トリグリセリド血症への対応>に従うこと。)	発現時の1日投与量が300mg/m²(体表面積)の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、200mg/m²(体表面積)で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が200mg/m²(体表面積)の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、100mg/m²(体表面積)で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の1日投与量が100mg/m²(体表面積)の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、100mg/m²(体表面積)で投与を再開する。4週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
<高トリグリセリド血症への対応> 血清トリグリセリド値が200mg/dLを超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方を考慮する。脂質異常症治療薬による治療を行っても血清トリグリセリド値が400mg/dLを超えている場合には、脂質異常症治療薬の処方を調整する。脂質異常症治療薬の処方を調整しても、血清トリグリセリド値が500mg/dLを超えている場合には投与量を減量する(1日投与量が300mg/m²(体表面積)の場合、順次200mg/m²(体表面積)、100mg/m²(体表面積)へと減量する)。また、血清トリグリセリド値が1,000mg/dLを超えた場合には、本剤を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が400mg/dL未満で安定した場合には、休薬前より1段階低用量で投与を再開する。4週間休薬しても回復しない場合には、投与を中止する。	

GradeはNCI-CTCAE version 4.0による。

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)膵炎の既往歴又は危険因子を有する患者[膵炎が発現するおそれがある。また、本剤投与による高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

(2)軽度及び中等度の肝障害のある患者[本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。]

2.重要な基本的注意

(1)本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用すること。

(2)妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。

1)本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少なくとも1カ月前から、投与中及び投与終了後少なくとも1カ月後までは必ず避妊させること。

2)本剤の投与は次の正常な生理周期の2日又は3日目まで開始しないこと。

3)本剤の投与開始前1週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。

4)本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。

5)本剤が経口避妊薬の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。

(3)本剤はマウス及びイヌを用いた動物実験において、精子形成能に異常を起こすことが報告されているので、男性に投与する場合には、投与期間中及び投与終了後少なくとも3カ月以上は避妊させること。

(4)脂質異常症(高トリグリセリド血症等)があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間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。[「重大な副作用」の項参照]

(5)膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の急性膵炎に関する初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]

(6)内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

(7)低血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間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。[「重大な副作用」の項参照]

(8)白血球減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]

(9)肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]

(10)光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導すること。[「その他の副作用」、「その他の注意」の項参照]

(11)白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には眼科を受診するよう患者に指導すること。[「その他の副作用」、「その他の注意」の項参照]

3.相互作用

本剤はCYP3Aを誘導することが示されている。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA製剤 チョコラA等	ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を発現するおそれがある。	本剤はビタミンAと同じレチノイドである。

(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
CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル(国内未承認)等	ゲムフィブロジルとの併用により本剤の血中トラフ濃度が約4倍上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP2C8の阻害により本剤の代謝が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質 アトルバスタチン、シンバスタチン、ミダゾラム等	本剤との併用によりアトルバスタチンのAUCが約50%低下した。	本剤のCYP3A誘導作用により、併用薬剤の代謝が促進されると考えられる。
糖尿病用薬 インスリン、スルホニルウレア系薬剤、チアゾリジン系薬剤等	糖尿病用薬との併用により、低血糖を発現した例が認められている。	本剤が血糖降下作用を増強する可能性がある。
紫外線療法 PUVA療法、UVB療法等	NB-UVB療法との併用により、光線過敏症を発現した例が認められている。	本剤は*in vitro*試験(光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応)において光毒性が認められている。

4. 副作用

皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、安全性評価対象16例中16例(100%)に副作用(臨床検査値の変動を含む)が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症15例(93.8%)、高コレステロール血症13例(81.3%)、高トリグリセリド血症12例(75.0%)、白血球減少症、好中球減少症及び白血球数減少各5例(31.3%)、貧血及び好中球数減少各3例(18.8%)、頭痛、悪心、嘔吐、肝機能異常、倦怠感、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加及び血小板数増加各2例(12.5%)であった。(承認時)

副作用の頻度については、CTCL患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) **脂質異常症**：高トリグリセリド血症(75.0%)、高コレステロール血症(81.3%)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、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]

2) **膵炎**：膵炎(頻度不明)があらわれることがあり、高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖**：下垂体性甲状腺機能低下症(93.8%)、低血糖(頻度不明)等の内分泌障害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、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

4) **白血球減少症、好中球減少症、貧血**：白血球減少症(31.3%)、好中球減少症(31.3%)、貧血(18.8%)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、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

5) **肝不全、肝機能障害**：肝不全(頻度不明)、AST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(25.0%)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、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

6) **感染症**：肺炎(頻度不明)、敗血症(頻度不明)等の重篤な感染症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、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

7) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患(頻度不明)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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **血栓塞栓症**：肺塞栓症(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)、脳血管発作(頻度不明)等の血栓塞栓症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、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

9) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症(頻度不明)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、筋力低下、筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明[注)]
代謝		高尿酸血症、食欲減退	食欲不振、低蛋白血症
血液	血小板数増加	血小板増加症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	末梢性浮腫、骨髄機能不全、リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン減少、サイロキシン減少、遊離サイロキシン減少	甲状腺機能低下症
循環器		洞性不整脈、心電図QT延長	
胃腸障害	悪心、嘔吐		下痢
皮膚		脱毛症、皮膚炎、光線過敏症	そう痒症、発疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱
腎臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加	血中尿素窒素増加
その他	頭痛、倦怠感	無感情、耳管開放、片耳難聴、発声障害、浮腫	無力症、ホルモン値変動/ホルモン値異常、疼痛、発熱、感染/細菌感染、悪寒、背部痛、白内障

注) 海外でのみ認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ラットの胚・胎児発生に関する試験で、外表異常(口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出)、内臓異常(小眼球)、骨格異常・変異(頭蓋骨、椎骨及び胸骨)並びに骨化遅延が認められている。また、ベキサロテンは合成レチノイドであることから、ビタミンA過剰誘発催奇形性のおそれがある。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[乳汁中に移行する可能性がある。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

海外臨床試験において、1日300mg/m^2(体表面積)を超える用量を反復投与した際に、高コレステロール血症、白血球減少症、下痢等の発現率が高くなったとの報告がある。

＊9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤は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洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

(1)海外において本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されている。

(2)*In vitro*試験(光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応)において光毒性が認められている。

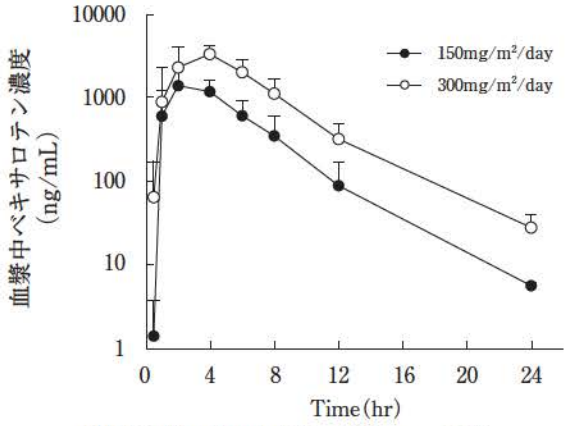
(3)ラット26週間反復投与試験において3mg/kg以上、イヌ39週間反復投与試験において10mg/kg以上の用量で、不可逆性の白内障が認められている。

【薬物動態】

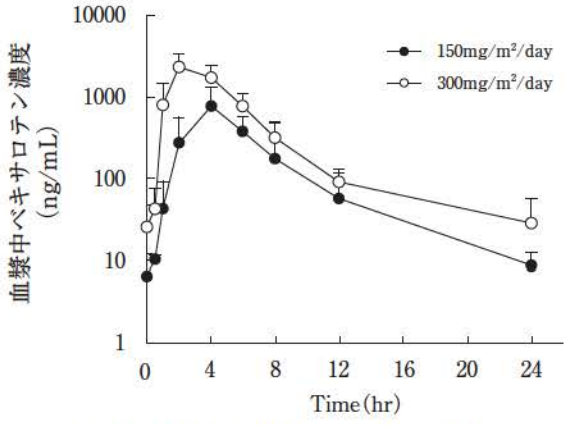
1. 血中濃度

単回及び反復投与[1)]

CTCL患者に本剤150又は300mg/m²(体表面積)を食後に単回又は反復投与した時、単回投与時と比較して反復投与時の曝露量は低下し、$AUC_{0\text{-}24}$に基づく累積係数は開始用量に係らず0.5であった。



単回経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度



反復経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度

CTCL患者におけるベキサロテン食後単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m²/day)	150		300	
単回／反復	単回	反復	単回	反復
例数	3	3	6	4
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	7767±3071	3831±2105	20476±7603	10815±3541
C_{max} (ng/mL)	1512±547	777±545	3628±1370	2475±799
T_{max}(h)	3.3±1.1	4.1±0.1	3.7±0.8	2.5±0.9
$t_{1/2}$(h)	2.7±0.2	3.7±0.9	3.2±0.7	4.2±1.1

平均値±標準偏差

2. 食事の影響[1)~3)]

健康成人(12例)に本剤75mgを絶食下に単回投与、健康成人(24例)に本剤400mg/m²[注)]を食事中又は食直後に単回投与、及びCTCL患者(9例)に本剤150又は300mg/m²を食後に単回投与した際のPKデータを比較した結果、実投与量により補正した本剤のC_{max}及びAUC_{inf}は、絶食下投与と比較して、食事中又は食直後投与でそれぞれ6.1及び7.5倍、並びに食後投与でそれぞれ7.0及び9.0倍高値を示した。

注)本剤の承認された用法・用量は、1日1回300mg/m²を食後経口投与である。

各食事条件下で投与したPKパラメータ

食事条件	例数	実投与量により補正した C_{max}(ng/mL)	実投与量により補正した AUC_{inf}(ng·h/mL)
絶食下	12	1.03±0.67	4.43±1.99
食事中又は食直後	24	6.32±2.11	33.14±11.97
食後	9	7.25±3.02	39.68±16.84

平均値±標準偏差

3. 分布(*In vitro*試験成績)

0.005～5μg/mLの濃度範囲において、ベキサロテンのヒト血漿蛋白結合率は99.8～99.9%であった[4)]。

4. 代謝・排泄

(1)ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、ベキサロテンは主にCYP3A4によって代謝された[5)]。

(2)ベキサロテン(75～300mg)を経口投与したとき、未変化体及び代謝物は尿中では認められなかった[6)]。本剤の消失における腎排泄の寄与は小さく、主な代謝経路は肝代謝であると考えられる。

5. 相互作用

健康成人(24例)に本剤400mg/m²[注)]及びケトコナゾール(CYP3A阻害剤)400mgを併用投与したとき、本剤単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ0.925[0.815, 1.049]及び0.935[0.840, 1.040]であった[3)]。

本剤は*in vitro*でCYP2C8及びCYP2C9を阻害し、阻害定数はそれぞれ1.43μM及び29μMであった[7)]。

注)本剤の承認された用法・用量は、1日1回300mg/m²を食後経口投与である。

【臨床成績】

未治療を含む病期ⅡB期以上(ⅡB～ⅣB期)、並びに病期ⅠB及びⅡA期で標準的初回治療に対して難治性のCTCL患者(ただし、成人T細胞白血病・リンパ腫は組入れ対象から除外した)を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、13例(第Ⅰ相部分：6例、第Ⅱ相部分：7例)に本剤300mg/m²を1日1回、最大24週間、食後に経口投与した。主要評価項目である、投与開始から24週時点又は中止時におけるmodified Severity Weighted Assessment Tool(mSWAT)に基づいた奏効(完全寛解+部分寛解)率は61.5%(8/13例)であり、病期別及び組織型別での奏効率は下表の通りであった。

なお、病期ⅡA、ⅢB及びⅣA期の患者は組入れ対象であったが結果的に組み入れられなかった。未治療の患者は1/13例(病期ⅡB期、菌状息肉症)組み入れられたが、奏効が得られなかった。

		寛解例数/評価例数	奏効(CR+PR)[注)]率 (95%信頼区間) (%)
全体		8/13	61.5% (31.6, 86.1)
病期別	ⅠB	3/5	60.0% (14.7, 94.7)
	ⅡB	2/4	50.0% (6.8, 93.2)
	ⅢA	3/3	100.0% (29.2, 100.0)
	ⅣB	0/1	0.0% (0.0, 97.5)
組織型別	菌状息肉症	8/12	66.7% (34.9, 90.1)
	未分化大細胞型リンパ腫	0/1	0.0% (0.0, 97.5)

注)mSWATによる評価で完全寛解(CR)又は部分寛解(PR)であった患者

【薬効薬理】

1. 作用機序

ベキサロテンは、レチノイドX受容体(RXRα、RXRβ及びRXRγ)に結合し、転写を活性化することにより、アポトーシス誘導及び細胞周期停止作用を示し、腫瘍増殖を抑制すると推測されている[8)-11)]。

2．抗腫瘍効果

(1) *In vitro*

ベキサロテンは、CTCL由来HH及びHuT78細胞株の増殖を抑制した[10),11)]。

(2) *In vivo*

ベキサロテンは、HH細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[12)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベキサロテン(JAN)　(英名)Bexarotene(JAN)

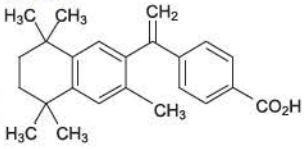
化学名：4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) ethenyl]benzoic acid

分子式：$C_{24}H_{28}O_2$

分子量：348.48

融　点：約225～227℃

構造式：



性　状：白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

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。

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。

＊【包装】

14カプセル(14カプセル×１)（PTP）

【主要文献】

1)国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(B-1101試験)治験総括報告書(社内資料)

2)海外第Ⅰ相試験(RR-845-99-003試験)（社内資料）

3)薬物動態試験(L1069-61試験)（社内資料）

4)ヒト血漿蛋白結合試験(社内資料)

5)ヒト肝ミクロソームCYP同定試験(社内資料)

6)海外第Ⅱ相試験(L1069DM-01試験)（社内資料）

7)ヒト肝ミクロソームCYP阻害試験(社内資料)

8)RXR結合性試験(社内資料)

9)Qin, S., et al.：J. Steroid Biochem Mol Biol. 112, 25, 2008.

10) *In vitro*抗腫瘍試験(社内資料)

11)Zhang, C., et al.：Clin. Cancer Res., 8, 1234, 2002.

12) *In vivo*抗腫瘍試験(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ミノファーゲン製薬 くすり相談窓口 FAX 03(5909)2324

【製品情報お問い合わせ先】

株式会社ミノファーゲン製薬 くすり相談窓口 TEL 03(5909)2322

製造販売元　株式会社ミノファーゲン製薬
東京都新宿区西新宿3−2−11

最新の添付文書を参照すること。

20XX 年 XX 月作成

日本標準商品分類番号

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：30 ヵ月

（案）

承認番号	
販売開始	年　　月

抗悪性腫瘍剤

デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）製剤

劇薬、処方箋医薬品[注]

レミトロ®点滴静注用300μg

Remitoro® for Intravenous Drip Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 毛細血管漏出症候群があらわれ、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮するとともに、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、毛細血管漏出症候群の発現後に、横紋筋融解症を発現し死亡に至った症例も報告されている。[7.2、8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]

1.3 失明を含む重篤な視力障害及び色覚異常があらわれ、回復しなかった症例も報告されている。眼科医との連携の下で使用し、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3、11.1.3参照]

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		レミトロ点滴静注用300μg	
成分・含量（1バイアル中の分量[注1)]）	有効成分	デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）[注2)]	330μg
	添加剤	トレハロース水和物	122mg
		L-メチオニン	3.3mg
		ポリソルベート20	1.3mg
		エデト酸ナトリウム水和物	0.04mg
		クエン酸水和物	4.6mg
		水酸化ナトリウム	適量

注1）日局注射用水2.1mLで溶解したときに150μg/mL(2.2mL)となる。なお、バイアルからの採取容量を考慮して10%過量充てん(0.2mL)されている。

注2）本剤は遺伝子組換え技術により、大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形	凍結乾燥注射剤
性状	白色の塊又は粉末
pH	pH 6.7～7.4（溶解後[注1)]）
浸透圧	170～230mOsm/kg（溶解後[注1)]）

注1）本剤1バイアルを日局注射用水2.1mLで溶解したとき。

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

5.2「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。また、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等についても同様に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び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 本剤投与による毛細血管漏出症候群を軽減させるために、本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮すること。[1.2、8.1、11.1.1参照]

7.3 本剤投与による Infusion reaction を軽減させるために、本剤投与開始30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[11.1.7参照]

7.4 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、休薬、減量又は中止すること。

サイクル開始基準[注1)]	以下の基準のいずれかを満たさない場合、投与を延期する。 ・血清アルブミン：3.0g/dL未満 ・ALT及びAST：施設基準値上限の3倍超 ・総ビリルビン：施設基準値上限の1.5倍超 ・上記以外の副作用[注2)]：Grade 3以上
休薬基準[注1)]	各サイクルの第2～5日目の投与開始前にGrade 3以上の副作用[注2)]が認められた場合、 Grade 2以下（低アルブミン血症はGrade 1以下）に回復するまで休薬する。回復後は、同一用量で再開することができる。
減量基準	副作用等により、2サイクル連続で次サイクルの投与を延期した場合、6μg/kgに減量すること。
中止基準	以下の基準のいずれかに該当した場合、投与を中止すること。 ・生命を脅かす重篤な副作用が認められた場合 ・次サイクル開始予定日より21日を超えて投与を再開できない場合 ・6μg/kgに減量後、さらに減量が必要な場合

注1）GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。
注2）リンパ球減少症、Grade 3の電解質異常、その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く。

8. 重要な基本的注意

8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.2、11.1.1参照]

8.2 横紋筋融解症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[1.2、11.1.2参照]

8.3 視力障害、色覚異常があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.3、11.1.3参照]

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.5 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 重篤な骨髄機能低下のある患者
血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.5 参照]
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、本剤の投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]
9.4.2 生殖可能な年齢の男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験（ラット）において、雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精嚢及び凝固腺）における広範なリンパ球の浸潤、萎縮性変化等が報告されている。また、本剤は制御性T細胞に対する抑制的作用があり、制御性T細胞の抑制と自己免疫性精巣炎や男性不妊との関連が報告されている。
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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、本剤は制御性T細胞に対する抑制的作用があり、制御性T細胞の抑制と妊娠障害あるいは流産との関連が報告されている[1),2)]。[9.4.1 参照]
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。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、本剤の構成成分であるインターロイキン（IL）-2は乳汁への移行が報告されている。
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。

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 毛細血管漏出症候群（13.5%）
低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1 参照]
11.1.2 横紋筋融解症（5.4%）
毛細血管漏出症候群発現後に、横紋筋融解症を発現し死亡に至った症例が報告されている。[1.2、8.2参照]
11.1.3 視力障害（2.7%）、色覚異常（頻度不明）
失明（頻度不明）、霧視（2.7%）、視野欠損（頻度不明）等の視力障害、色覚異常があわれることがある。[1.3、8.3参照]
11.1.4 肝機能障害
AST上昇（89.2%）、ALT上昇（86.5%）、γ-GTP上昇（45.9%）、Al-P上昇（16.2%）、肝機能異常（2.7%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4参照]
11.1.5 骨髄抑制
リンパ球減少（70.3%）、血小板減少（32.4%）、貧血（5.4%）、白血球減少（5.4%）、好中球減少（2.7%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.5、9.1.1 参照]
11.1.6 感染症（18.9%）
肺炎（2.7%）、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎（2.7%）等の重篤な感染症があらわれることがある。
11.1.7 Infusion reaction（51.4%）
発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等のInfusion reactionがあらわれることがある。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止すること。[7.3参照]
11.1.8 虚血性心疾患（頻度不明）、不整脈（5.4%）、心不全（頻度不明）
11.1.9 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）、皮膚潰瘍（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
11.2 その他の副作用

	30%以上	5～30%未満	5%未満
血液		白血球増加	リンパ球増加
消化器		リパーゼ増加、便秘、悪心、嘔吐、アミラーゼ増加、口腔咽頭痛、下痢	口内炎、腹部不快感、腹水、大腸炎、消化不良
全身症状		発熱、浮腫、疲労・倦怠感	
精神神経系		味覚異常、不眠症	意識障害、末梢性ニューロパチー、頭痛
眼			アレルギー性結膜炎
代謝	低アルブミン血症	食欲減退、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加、脱水、低ナトリウム血症	血中尿素増加、低カルシウム血症、低カリウム血症、低リン酸血症、腫瘍崩壊症候群、BNP増加、脂質異常症
筋骨格系		筋肉痛	
呼吸器		上気道の炎症	
皮膚		発疹、剥脱性皮膚炎	皮膚ひらん、皮膚亀裂
泌尿器		蛋白尿	腎機能障害、血中クレアチニン増加
循環器			徐脈、低血圧、心拡大、心電図QT延長
その他		体重増加、疼痛、LDH増加、CRP増加	CPK増加、体重減少、サイトメガロウイルス検査陽性

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 日局注射用水2.1mLを本剤のバイアルの内壁に沿ってゆっくりと注入し、泡立てないように静かに回転させて混和すること。
14.1.2 溶解後は澄明な無色の液であることを目視で確認する。本剤の溶液に変色や濁りが認められた場合は使用しないこと。
14.1.3 溶解後は速やかに使用すること。
14.1.4 未使用の残液は適切に廃棄すること。
14.2 薬剤希釈時の注意
14.2.1 必要量をバイアルから抜き取り、3μg/mL以上（50倍希釈まで）の濃度となるように日局生理食塩液で希釈する。バッグは静かに回転させて混和すること。
14.2.2 希釈後は速やかに使用すること。
14.2.3 未使用の残液は適切に廃棄すること。
14.3 薬剤投与時の注意
本剤投与時にはインラインフィルターは使用しないこと。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
臨床試験において、本剤投与により本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、80.6%（50/62 例）であり、このうち 43 例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。また、IL-2 に対する抗体産生が認められた患者の割合は、67.7%（42 例）であった。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 反復投与
日本人の再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚T細胞性リンパ腫患者に3週間を1サイクルとし、本剤9 μg/kgを各サイクル

1日から5日目まで連日1時間かけて点滴静脈内投与したときの各サイクルの1日目の血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示した[3]。

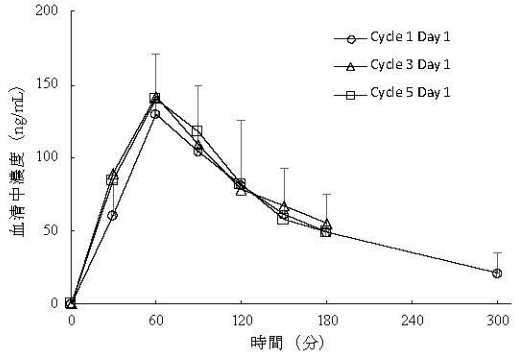


図1 日本人患者に本剤9 μg/kgを反復投与したときの各サイクルの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）

表1 日本人患者に本剤9 μg/kgを反復投与したときの薬物動態パラメータ

サイクル	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (ng·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1 (n=11)	132 (43.1)	17600 (8040)	96.0 (19.6)	0.465 (0.250)	57.4 (13.5)
3 (n=1)	142	15800	116	-	-
5 (n=1)	140	16500	69.2	0.421	44.1

算術平均値（標準偏差），サイクル1の$t_{1/2}$, CL及びV_{ss}はn=10, n=1の場合は個別値
-：算出せず

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

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

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

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

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

主な副作用はAST上昇89.2%（33/37例）、ALT上昇86.5%（32/37例）、リンパ球減少70.3%（26/37例）及び低アルブミン血症62.2%（23/37例）であった[3]。[5.2参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デニロイキン ジフチトクスは、ジフテリア毒素（DT）の一部のアミノ酸配列とヒトIL-2の全アミノ酸配列を融合した遺伝子組換え融合タンパクである。デニロイキン ジフチトクスは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するIL-2受容体に結合し、細胞内に取り込まれた後にDTが切断され、遊離したDT（酵素活性部位）がタンパク合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

18.2 抗腫瘍効果

デニロイキン ジフチトクスは、*in vitro* において、ヒト皮膚T細胞性リンパ腫由来細胞株（HUT102/6TG、MJ等）に対して、増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一 般 名：デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）
Denileukin Diftitox (Genetical Recombination)

分子量：57642.62

分子式：$C_{2560}H_{4038}N_{678}O_{799}S_{17}$

本 質：デニロイキン ジフチトクスは、遺伝子組換え融合タンパク質であり、2～387番目はジフテリア毒素の部分配列、389～521番目はヒトインターロイキン-2から構成される。デニロイキン ジフチトクスは、521個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

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

1バイアル

23. 主要文献

1) Care AS, et al.: Hypertension. 2018; 72: 177-187
2) Robertson SA, et al.: J Clin Invest. 2108; 128. 4224-4235
3) 社内資料：再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚T細胞性リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

1.8.2 効能又は効果，用法及び用量並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果及びその設定根拠

【効能又は効果】
再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

【効能又は効果の設定根拠】

本薬の効能又は効果は，再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（Peripheral T-cell lymphoma，PTCL）及び皮膚 T 細胞性リンパ腫（Cutaneous T-cell lymphoma，CTCL）を対象とした国内第 2 相試験（E7777-J081-205 試験，以下「国内 205 試験」）の結果に基づき設定した。

国内 205 試験の主要評価項目である客観的奏効率（ORR）は有効性解析集団 36 例において 36.1%（13/36 例）［95%信頼区間：20.8%，53.8%］であり，95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値奏効率 5%を上回り，本薬の有効性が示された。また疾患別の ORR は，PTCL 患者 17 において 41.2%（7/17 例）［95%信頼区間：18.4%，67.1%］，CTCL 患者 19 例において 31.6%（6/19 例）［95%信頼区間：12.6%，56.6%］であり，全体集団と同程度であった。

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL は予後不良であり，既存の治療法は未だ十分でないため，新たな治療選択肢の開発が求められている。国内 205 試験の結果より，本薬は再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を適応とする有用な治療選択肢の一つとなると考えられる。

1.8.2.2 効能又は効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠

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

【効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠】

(1)本薬の使用に際しては，病理診断に基づいて本薬投与の対象疾患と適切に診断されている必要があるため，設定した。

(2)本薬を用いた検証的試験の成績は得られておらず，既存の治療選択肢と比較して臨床的有用性を示す直接的な根拠は得られていないこと，再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に対する本薬の投与例数が限られていることを踏まえ，本薬の臨床成績を十分に理解した医師が，本薬以外の治療の実施を慎重に検討した上で適応患者の選択を行うことが必要で

あると判断し，注意喚起を行うこととした。

1.8.2.3 用法及び用量並びにその設定根拠

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

【用法及び用量の設定根拠】

本薬の用法及び用量は，主に国内 205 試験（再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を対象）の結果に基づき設定した。国内 205 試験の用法及び用量は，再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL（CTCL 含む）を対象とした国内第 1 相試験（E7777-J081-101 試験，以下「国内 101 試験」）の結果に基づき設定した。

国内 101 試験において，3 週間を 1 サイクルとし，本薬を各サイクル Day 1~5 に連日 60 分かけて最大 8 サイクルまで点滴静脈内投与した。初回投与量は 6 μg/kg/日とし，6～12 μg/kg/日の範囲で検討した結果，9 μg/kg/日が最大耐量（MTD）となった。なお，6 μg/kg/日群及び 12 μg/kg/日群の投与が完了した後，9 μg/kg/日群開始前（2012 年 7 月 18 日）に治験薬タンパク濃度測定法を変更した。6 μg/kg/日群及び 12 μg/kg/日群それぞれの投与量は，変更後の治験薬タンパク濃度測定法においては 6.84 μg/kg/日及び 13.68 μg/kg/日となる。また，効果安全性評価委員会の提言を受け，国内推奨用法及び用量は「9 μg/kg /日を 3 週間ごとに 5 日間連続投与すること」に決定した。

その後，国内 205 試験において，3 週間を 1 サイクルとし，本薬 9 μg/kg を各サイクル Day 1～5 に連日 60 分かけて最大 8 サイクルまで点滴静脈内投与した。その結果，本薬の有効性は，主要評価項目である ORR において，事前に設定した閾値を統計学的に上回ることが示された。発現した副作用は，休薬，投与延期又は減量などの処置により，臨床管理可能であった。

1.8.2.4 用法及び用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

【用法及び用量に関連する使用上の注意】
(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ない。
(2)本剤投与による毛細血管漏出症候群を軽減させるために，本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮すること。
(3)本剤投与による Infusion reaction を軽減させるために，本剤投与開始 30 分前に抗ヒスタミン剤，解熱鎮痛剤，副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
(4)本剤の投与にあたっては，以下の基準を参考に必要に応じて，投与を延期，休薬，減量又は中止すること。

サイクル開始基準[注 1)]	以下の基準のいずれかを満たさない場合，投与を延期する。 ・血清アルブミン：3.0g/dL 未満 ・ALT 及び AST：施設基準値上限の 3 倍超 ・総ビリルビン：施設基準値上限の 1.5 倍超 ・上記以外の副作用[注 2)]：Grade 3 以上
休薬基準[注 1)]	各サイクルの第 2～5 日目の投与開始前に Grade 3 以上の副作用[注 2)]が認められた場合，Grade 2 以下（低アルブミン血症は Grade 1 以下）に回復するまで休薬する。回復後は，同一用量で再開することができる。
減量基準	副作用等により，2 サイクル連続で次サイクルの投与を延期した場合，6μg/kg に減量すること。
中止基準	以下の基準のいずれかに該当した場合，投与を中止すること。 ・生命を脅かす重篤な副作用が認められた場合 ・次サイクル開始予定日より 21 日を超えて投与を再開できない場合 ・6 μg/kg に減量後，さらに減量が必要な場合

注 1) Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。
注 2) リンパ球減少症，Grade 3 の電解質異常，その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く。

【用法及び用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠】

(1)本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用での有効性及び安全性は確立しておらず，本薬は単独で投与することから，注意喚起を行うこととした。

(2)毛細血管漏出症候群を軽減させるため，国内 101 試験及び国内 205 試験において本薬の投与前後に日局生理食塩液による輸液を行ったことから設定した。

(3)Infusion reaction を軽減させるため，国内 101 試験及び国内 205 試験において本薬の投与前に抗ヒスタミン剤，解熱鎮痛剤，副腎皮質ホルモン剤の前投与を行ったことから設定した。

(4)国内 205 試験において設定した基準を用いた。本薬の投与により，低アルブミン血症及び ALT・AST 増加等の肝機能障害に関連する副作用が高頻度に認められることから，これらを発現した場合には特に注意が必要であるため，当該事象及び関連する臨床検査値の基準を設定した。その他の副作用に対する処置については，患者の安全性を考慮して設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告	
1.1 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。	1.1 患者の安全確保並びに適正使用の推進のために，抗悪性腫瘍剤における一般的な記載に準じて，設定した。
1.2 毛細血管漏出症候群があらわれ，死亡に至った症例が報告されている。本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮するとともに，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値，血圧，脈拍，体重の測定を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。低血圧，浮腫，低アルブミン血症，体重増加，肺水腫，胸水，腹水，血液濃縮等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお，毛細血管漏出症候群の発現後に，横紋筋融解症を発現し死亡に至った症例も報告されている。[7.2，8.1，8.2，11.1.1，11.1.2 参照]	1.2 副作用による死亡例が報告されたため，特に注意を喚起する必要があることから，設定した。
1.3 失明を含む重篤な視力障害及び色覚異常があらわれ，回復しなかった症例も報告されている。眼科医との連携の下で使用し，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を実施し，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3，11.1.3 参照]	1.3 E7272 の臨床試験及び外国製造販売後において転帰未回復の視力障害が報告されているため，特に注意を喚起する必要があることから，設定した。
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	重篤な過敏症が発現する可能性があることから，設定した。
8. 重要な基本的注意	
8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値，血圧，脈拍，体重の測定を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。[1.2，7.2，11.1.1 参照]	8.1～8.5 特定された本薬のリスクのうち，定期的な検査等が必要な事項について記載した。
8.2 横紋筋融解症があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に CK，クレアチニン等の検査を行い，筋力低下，筋肉痛，CK 上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[1.2，11.1.2 参照]	
8.3 視力障害，色覚異常があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を実施し，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう	

患者を指導すること。[1.3，11.1.3 参照] 8.4 肝機能障害があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照] 8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1，11.1.5 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 重篤な骨髄機能低下のある患者 血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5，11.1.5 参照]	9.1.1 骨髄機能低下のある患者において，本薬の投与により血球減少が増悪する可能性があるため，設定した。
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，本剤の投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照] 9.4.2 生殖可能な年齢の男性に投与する場合には，造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験（ラット）において，雄性生殖器（精巣，精巣上体，前立腺，精嚢及び凝固腺）における広範なリンパ球の浸潤，萎縮性変化等が報告されている。また，本剤は制御性 T 細胞に対する抑制的作用があり，制御性 T 細胞の抑制と自己免疫性精巣炎や男性不妊との関連が報告されている。	9.4～9.5 本薬の薬理作用と関連した作用により，動物及び人において妊娠障害あるいは流産を引き起こすことが報告されており，また，本薬では動物実験（ラット）において，精巣毒性が報告されていることから，設定した。
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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが，本剤は制御性 T 細胞に対する抑制的作用があり，制御性 T 細胞の抑制と妊娠障害あるいは流産との関連が報告されている。[9.4.1 参照]	
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。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが，本剤の構成成分であるインターロイキン（IL）-2 は乳汁への移行が報告されている。	9.6 非臨床試験等のデータがなく，ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから，記載した。
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。	9.7 客観的な事実に基づき，記載した。
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 毛細血管漏出症候群（13.5%） 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので，低血圧，浮腫，低アルブミン血症，体重増加，肺水腫，胸水，腹水，血液濃縮等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。毛細血管漏出症候群発現後に，横紋筋融解症を発現し死亡に至った例が報告されている。[1.2，7.2，8.1 参照] 11.1.2 横紋筋融解症（5.4%） 毛細血管漏出症候群発現後に，横紋筋融解症を発現し死亡に至った症例が報告されている。[1.2，8.2 参照] 11.1.3 視力障害（2.7%），色覚異常（頻度不明） 失明（頻度不明），霧視（2.7%），視野欠損（頻度不明）等の視力障害，色覚異常があわれることがある。[1.3，8.3 参照] 11.1.4 肝機能障害 AST 上昇（89.2%），ALT 上昇（86.5%），γ-GTP 上昇（45.9%），Al-P 上昇（16.2%），肝機能異常（2.7%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4 参照] 11.1.5 骨髄抑制 リンパ球減少（70.3%），血小板減少（32.4%），貧血（5.4%），白血球減少（5.4%），好中球減少（2.7%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.5，9.1.1 参照] 11.1.6 感染症（18.9%） 肺炎（2.7%），サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎（2.7%）等の重篤な感染症があらわれることがある。 11.1.7 Infusion reaction（51.4%） 発熱，悪寒，悪心，呼吸困難等の Infusion reaction があらわれることがある。異常が認められた場合は，本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止すること。[7.3 参照] 11.1.8 虚血性心疾患（頻度不明），不整脈（5.4%），心不全（頻度不明） 11.1.9 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），皮膚潰瘍（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。 11.2 その他の副作用 表省略（1.8.1 項参照）	11.1 国内 205 試験，E7272 の臨床試験及び外国製造販売後の結果から特定した本薬のリスクについて記載した。 11.2 国内 205 試験において発現した全ての副作用のうち，重大な副作用に記載してない事象について記載した。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 日局注射用水 2.1mL を本剤のバイアルの内壁に沿	14.1.1 本剤の採取容量及び凍結乾燥

ってゆっくりと注入し，泡立てないように静かに回転させて混和すること。 14.1.2 溶解後は澄明な無色の液であることを目視で確認する。本剤の溶液に変色や濁りが認められた場合は使用しないこと。 14.1.3 溶解後は速やかに使用すること。 14.1.4 未使用の残液は適切に廃棄すること。 14.2 薬剤希釈時の注意 14.2.1 必要量をバイアルから抜き取り，3μg/mL 以上（50 倍希釈まで）の濃度となるように日局生理食塩液で希釈する。バッグは静かに回転させて混和すること。 14.2.2 希釈後は速やかに使用すること。 14.2.3 未使用の残液は適切に廃棄すること。 14.3 薬剤投与時の注意 本剤投与時にはインラインフィルターは使用しないこと。	製剤の一般的な薬剤調製手順に準じて設定した。 14.1.2 本剤の溶状より設定した。 14.1.3～14.1.4 薬剤の一般的な使用手順に準じて設定した。 14.2.1 本剤と容器／用具との適合性より設定した。 14.2.2～14.2.3 薬剤の一般的な使用手順に準じて設定した。 14.3 本剤と容器／用具との適合性より設定した。
15 その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 臨床試験において，本剤投与により本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は，80.6%（50/62 例）であり，このうち 43 例においては，本剤に対する中和抗体を認めた。また，IL-2 に対する抗体産生が認められた患者の割合は，67.7%（42 例）であった。	15.1 本薬の臨床試験において抗体の産生が報告されているため，設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称に係る文書

2017 年 8 月 22 日に医薬品一般的名称届出書（登録番号［29-3-B4］）を提出し，2018 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号にて，以下のとおり通知された。

一般的名称（JAN）

英名：Denileukin Diftitox (Genetical Recombination)

和名：デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）

本質記載

英名：Denileukin diftitox is a recombinant fusion protein composed of partial sequence of diphtheria toxin at positions 2-387 and human interleukin-2 at positions 389-521. Denileukin diftitox is a protein consisting of 521 amino acid residues.

和名：デニロイキン　ジフチトクスは，遺伝子組換え融合タンパク質であり，2～387 番目はジフテリア毒素の部分配列，389～521 番目はヒトインターロイキン-2 から構成される。デニロイキン　ジフチトクスは，521 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

MGADDVVDSS KSFVMENFSS YHGTKPGYVD SIQKGIQKPK SGTQGNYDDD

WKGFYSTDNK YDAAGYSVDN ENPLSGKAGG VVKVTYPGLT KVLALKVDNA

ETIKKELGLS LTEPLMEQVG TEEFIKRFGD GASRVVLSLP FAEGSSSVEY

INNWEQAKAL SVELEINFET RGKRGQDAMY EYMAQACAGN RVRRSVGSSL

SCINLDWDVI RDKTKTKIES LKEHGPIKNK MSESPNKTVS EEKAKQYLEE

FHQTALEHPE LSELKTVTGT NPVFAGANYA AWAVNVAQVI DSETADNLEK

TTAALSILPG IGSVMGIADG AVHHNTEEIV AQSIALSSLM VAQAIPLVGE

LVDIGFAAYN FVESIINLFQ VVHNSYNRPA YSPGHKTHAP TSSSTKKTQL

QLEHLLLDLQ MILNGINNYK NPKLTRMLTF KFYMPKKATE LKHLQCLEEE

LKPLEEVLNL AQSKNFHLRP RDLISNINVI VLELKGSETT FMCEYADETA

TIVEFLNRWI TFCQSIISTL T

1.9.2 WHO drug information

Recommended International Nonproprietary Names (Rec.INN) List 40, Page 175 (WHO Drug Information, Vol.12,No.2, 1998)に以下のとおり収載された。

一般的名称（INN）：denileukin diftitox

本 質 記 載 ： *N*-L-methionyl-387-L-histidine-388-L-alanine-1-388-toxin(*Corynebacterium diphtheriae* stain C7) (388-2')-protein with 2-133-interleukin 2 (human clone pTIL2-21a)

薬生薬審発 0319 第１号
平 成 30 年 3 月 19 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　29-3-B4

JAN（日本名）：デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Denileukin Diftitox (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

MGADDVVDSS KSFVMENFSS YHGTKPGYVD SIQKGIQKPK SGTQGNYDDD

WKGFYSTDNK YDAAGYSVDN ENPLSGKAGG VVKVTYPGLT KVLALKVDNA

ETIKKELGLS LTEPLMEQVG TEEFIKRFGD GASRVVLSLP FAEGSSSVEY

INNWEQAKAL SVELEINFET RGKRGQDAMY EYMAQACAGN RVRRSVGSSL

SCINLDWDVI RDKTKTKIES LKEHGPIKNK MSESPNKTVS EEKAKQYLEE

FHQTALEHPE LSELKTVTGT NPVFAGANYA AWAVNVAQVI DSETADNLEK

TTAALSILPG IGSVMGIADG AVHHNTEEIV AQSIALSSLM VAQAIPLVGE

LVDIGFAAYN FVESIINLFQ VVHNSYNRPA YSPGHKTHAP TSSSTKKTQL

QLEHLLLDLQ MILNGINNYK NPKLTRMLTF KFYMPKKATE LKHLQCLEEE

LKPLEEVLNL AQSKNFHLRP RDLISNINVI VLELKGSETT FMCEYADETA

TIVEFLNRWI TFCQSIISTL T

$C_{2560}H_{4038}N_{678}O_{799}S_{17}$

デニロイキン　ジフチトクスは，遺伝子組換え融合タンパク質であり，2～387 番目はジフテリア毒素の部分配列，389～521 番目はヒトインターロイキン-2 から構成される．デニロイキン　ジフチトクスは，521 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

Denileukin diftitox is a recombinant fusion protein composed of partial sequence of diphtheria toxin at positions 2-387 and human interleukin-2 at positions 389-521. Denileukin diftitox is a protein consisting of 521 amino acid residues.

WHO Drug Information, Vol. 12, No. 2, 1998 **RECOMMENDED** INN: List **40**

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 40

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43 R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996.*

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMENDÉES (DCI Rec): Liste 40

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisises par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996.*

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 40

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996.*

An ongoing review is under way of the long-standing objections to proposed International Nonproprietary Names (INN). As a result, objections have been withdrawn to the following names which are now included in this list of recommended INNs:

alfacalcidol, almecillin, alverine, amiflamine, anazolene sodium, calcium pantothenate, chloralose, dimepranol, elanzepine, elfazepam, esmolol, fenisorex, fibrinolysin (human), flavamine, glucosamine, iometin (131 I), iometin (125 I), leucocianidol, levocarnitine, lombazole, loprodiol, metformin, mianserin, midaflur, neocinchophen, ribavirin, ropizine, soterenol, sulmazole, thiomersal

Les objections formulées de longue date contre des Dénominations communes internationales (DCI) proposées sont examinées. Des objections ont été retirées à la suite de cet examen et les noms suivants sont donc inclus dans cette liste des DCI recommandées:

alfacalcidol, almécilline, alvérine, amiflamine, anazolene sodique, pantothénate de calcium, chloralose, dimépranol, élanzépine, elfazépam, esmolol, fénisorex, fibrinolysine (humaine), flavamine, glucosamine, iométine (131 I), iométine (125 I), leucocianidol, lévocarnitine, lombazole, loprodiol, metformine, miansérine, midaflur, néocinchophène, ribavirine, ropizine, sotérénol, sulmazole, thiomersal

Se ha emprendido un examen de las objeciones que se vienen formulando desde hace tiempo a las denominaciones comunes internacionales (DCI) propuestas. Como resultado, se han retirado las objeciones a las denominaciones siguientes, que ahora están incluidas en la presente lista de DCI recomendadas:

alfacalcidol, almecilina, alverina, amiflamina, anazolene sódico, pantotenate de calcio, cloralosa, dimepranol, elanzepina, elfazepam, esmolol, fenisorex, fibrinolisina (humana), flavamine, glucosamina, iometina (131 I), iometina (125 I), leucocianidol, levocarnitin, lombazol, loprodiol, metformina, mianserina, midaflur, neocincofeno, ribavirina, ropizina, soterenol, sulmazol, tiomersal

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada*

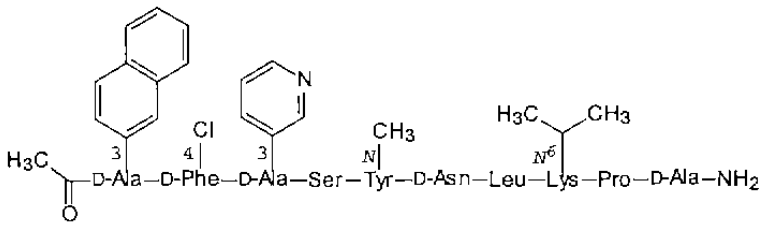
abarelixum

abarelix — *N*-acetyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridyl)-D-alanyl-L-seryl-*N*-methyl-L-tyrosyl-D-asparaginyl-L-leucyl-N^6-isopropyl-L-lysyl-L-prolyl-D-alaninamide

abarélix — [*N*-acétyl-3-(naphtalén-2-yl)-D-alanyl]-(4-chloro-D-phénylalanyl)-[3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl]-L-séryl-(*N*-méthyl-L-tyrosyl)-D-asparaginyl-L-leucyl-[N^6-(1-méthyléthyl)-L-lysyl)-L-prolyl-D-alaninamide

abarelix — *N*-acetil-3-(2-naftil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridil)-D-alanil-L-seril-*N*-metil-L-tirosil-D-asparaginil-L-leucil-N^6-isopropil-L-lisil-L-prolil-D-alaninamida

$C_{72}H_{95}ClN_{14}O_{14}$



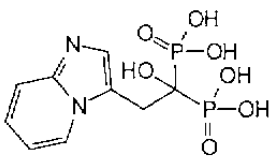
acidum minodronicum

minodronic acid — (1-hydroxy-2-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ylethylidene)diphosphonic acid

acide minodronique — acide [1-hydroxy-2-(imidazo[**1**,2-*a*]pyridin-3-yl)éthylidène]diphosphonique

ácido minodrónico — ácido (1-hidroxi-2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-iletilideno)difosfónico

$C_9H_{12}N_2O_7P_2$



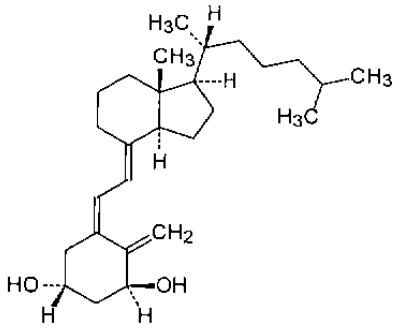
alfacalcidolum

alfacalcidol (5*Z*,7*E*)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1α,3β-diol

alfacalcidol (5*Z*,7*E*)-(1*R*,3*R*)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)triène-1,3-diol

alfacalcidol (5*Z*,7*E*)-9,10-secocolesta-5,7,10(19)-trieno-1α,3β-diol

$C_{27}H_{44}O_2$



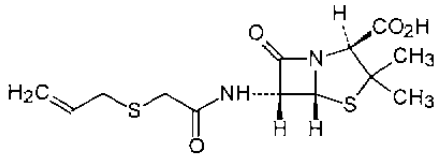
almecillinum

almecillin [(allylthio)methyl]penicillin

almécilline acide (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[[2-[(prop-2-ényl)sulfanyl]acétyl] amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique

almecilina [(aliltio)metil]penicilina

$C_{13}H_{18}N_2O_4S_2$



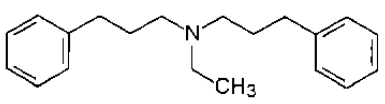
alverinum

alverine *N*-ethyl-3,3'-diphenyldipropylamine

alvérine *N*-éthyl-3-phényl-*N*-(3-phénylpropyl)propan-1-amine

alverina *N*-etil-3,3'-difenildipropilamina

$C_{20}H_{27}N$



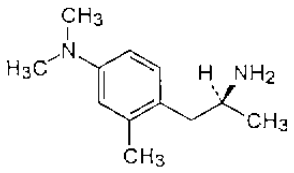
amiflaminum

amiflamine — (+)-4-(dimethylamino)-α,2-dimethylphenethylamine

amiflamine — (2*S*)-1-[4-(diméthylamino)-2-méthylphényl]propan-2-amine

amiflamina — (+)-4-(dimetilamino)-α,2-dimetilfenetilamina

$C_{12}H_{20}N_2$



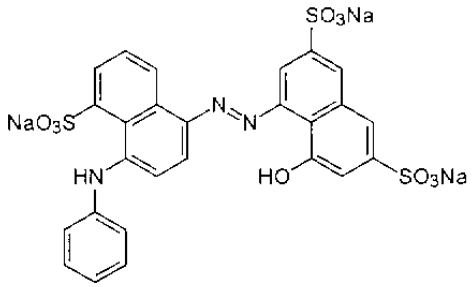
anazolenum natricum

anazolene sodium — 4-[(4-anilino-5-sulfo-1-naphthyl)azo]-5-hydroxy-2,7-naphthalenedisulfonic acid, trisodium salt

anazolène sodique — 4-hydroxy-5-[[4-(phénylamino)-5-sulfonatonaphtalén-1-yl]diazényl]naphtalène-2,7-disulfonate de trisodium

anazoleno sódico — sal trisódica del ácido 4-[(4-anilino-5-sulfo-1-naftil)azo]-5-hidroxi-2,7-naftalenodisulfónico

$C_{26}H_{16}N_3Na_3O_{10}S_3$



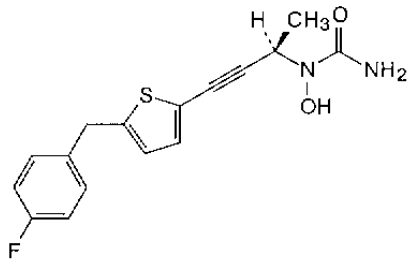
atreleutonum

atreleuton — 1-[(*R*)-3-[5-(*p*-fluorobenzyl)-2-thienyl]-1-methyl-2-propynyl]-1-hydroxyurea

atréleuton — 1-[(1*R*)-3-[5-(4-fluorobenzyl)thiophén-2-yl]-1-méthylprop-2-ynyl]-1-hydroxyurée

atreleutón — 1-[(*R*)-3-[5-(*p*-fluorobencil)-2-tienil]-1-metil-2-propinil]-1-hidroxiurea

$C_{16}H_{15}FN_2O_2S$



aviptadilum

aviptadil

L-histidyl-L-seryl-L-aspartyl-L-alanyl-L-valyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-aspartyl-L-asparaginyl-L-tyrosyl-L-threonyl-L-arginyl-L-leucyl-L-arginyl-L-lysyl-L-glutaminyl-L-methionyl-L-alanyl-L-valyl-L-lysyl-L-lysyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-asparaginyl-L-seryl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-asparagine

aviptadil

L-histidyl-L-séryl-L-aspartyl-L-alanyl-L-valyl-L-phénylalanyl-L-thréonyl-L-aspartyl-L-asparaginyl-L-tyrosyl-L-thréonyl-L-arginyl-L-leucyl-L-arginyl-L-lysyl-L-glutaminyl-L-méthionyl-L-alanyl-L-valyl-L-lysyl-L-lysyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-asparaginyl-L-séryl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-asparagine

aviptadil

L-histidil-L-seril-L-aspartil-L-alanil-L-valil-L-fenilalanil-L-treonil-L-aspartil-L-asparaginil-L-tirosil-L-treonil-L-arginil-L-leucil-L-arginil-L-lisil-L-glutaminil-L-metionil-L-alanil-L-valil-L-lisil-L-lisil-L-tirosil-L-leucil-L-asparaginil-L-seril-L-isoleucil-L-leucil-L-asparagina

$C_{147}H_{238}N_{44}O_{42}S$

His–Ser–Asp–Ala–Val–Phe–Thr–Asp–Asn–Tyr–Thr–Arg–Leu–Arg–

Lys–Gln–Met–Ala–Val–Lys–Lys–Tyr–Leu–Asn–Ser–Ile–Leu–Asn

belaperidonum

belaperidone

(+)-3-[2-[(1*S*,5*R*,6*S*)-6-(*p*-fluorophenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]ethyl]-2,4(1*H*,3*H*)-quinazolinedione

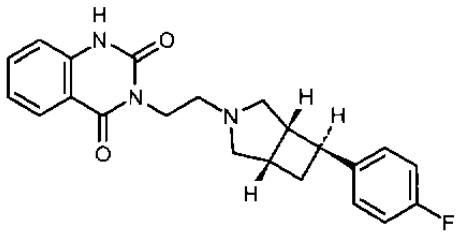
bélapéridone

(+)-3-[2-[(1*S*,5*R*,6*S*)-6-(4-fluorophényl)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]éthyl]=quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione

belaperidona

(+)-3-[2-[(1*S*,5*R*,6*S*)-6-(*p*-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-il]etil]-2,4(1*H*,3*H*)-quinazolinadiona

$C_{22}H_{22}FN_3O_2$



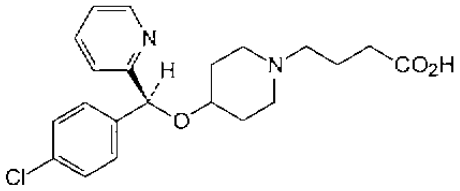
bepotastinum

bepotastine (+)-4-[[(*S*)-*p*-chloro-α-2-pyridylbenzyl]oxy]-1-piperidinebutyric acid

bépotastine acide (+)-4-[4-[(*S*)-(4-chlorophényl)(pyridin-2-yl)méthoxy]pipéridin-1-yl]butanoïque

bepotastina ácido (+)-4-[[(*S*)-*p*-cloro-α-2-piridilbencil]oxi]-1-piperidinabutírico

$C_{21}H_{25}ClN_2O_3$



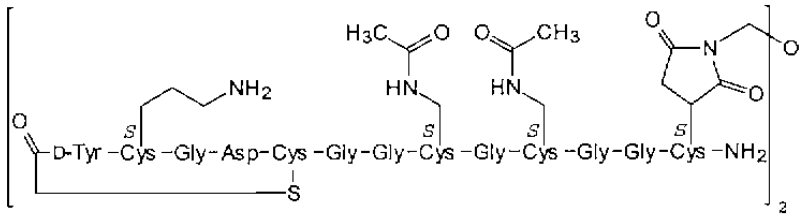
bibapcitidum

bibapcitide 13,13'-[oxybis[methylene(2,5-dioxo-1,3-pyrrolidinediyl)]]bis[*N*-(mercaptoacetyl)-D-tyrosyl-*S*-(3-aminopropyl)-L-cysteinylglycyl-L-α-aspartyl-L-cysteinylglycylglycyl-*S*-(acetamidomethyl)-L-cysteinylglycyl-*S*-(acetamidomethyl)-L-cysteinylglycylglycyl-L-cysteinamide cyclic (1→5),(1'→5')-bis(sulfide)

bibapcitide (1→5),(1'→5')-bis(sulfure cyclique) du 13,13'-[oxybis[méthylène(2,5-dioxopyrrolidine-1,3-diyl)]]bis[[*N*-(sulfanylacétyl)-D-tyrosyl]-[*S*-(3-aminopropyl)-L-cystéinyl]-glycyl-L-aspartyl-L-cystéinyl-glycyl-glycyl-[*S*-[(acétylamino)méthyl]-L-cystéinyl]-glycyl-[*S*-[(acétylamino)méthyl]-L-cystéinyl]-glycyl-glycyl-L-cystéinamide]

bibapcitida (1→5),(1'→5')-bis(sulfuro cíclico) de 13,13'-[oxibis[metileno(2,5-dioxo-1,3-pirrolidinadiil)]]bis[*N*-(mercaptoacetil)-D-tirosil-*S*-(3-aminopropil)-L-cisteinilglicil-L-α-aspartil-L-cisteinilglicilglicil-*S*-(acetamidometil)-L-cisteinilglicil-*S*-(acetamidometil)-L-cisteinilglicilglicil-L-cisteinamida cíclica

$C_{112}H_{162}N_{36}O_{43}S_{10}$



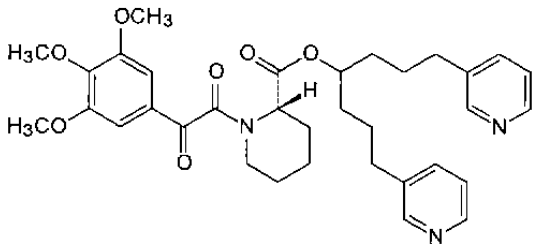
biricodarum

biricodar 4-(3-pyridyl)-1-[3-(3-pyridyl)propyl]butyl (*S*)-1-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)glyoxyloyl]pipecolate

biricodar (2*S*)-1-[2-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)acétyl]pipéridine-2-carboxylate de 4-(pyridin-3-yl)-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]butyle

biricodar (*S*)-1-[(3,4,5-trimetoxifenil)glioxiloil]pipecolato de 4-(3-piridil)-1-[3-(3-piridil)propil]butilo

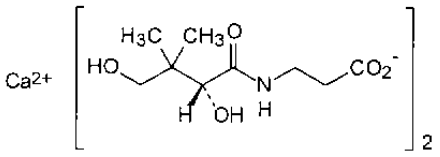
$C_{34}H_{41}N_3O_7$



calcii pantothenas

calcium pantothenate	calcium bis[(*R*)-*N*-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyryl)-β-alaninate]
pantothénate de calcium	bis[3-[[(2*R*)-2,4-dihydroxy-3,3-diméthylbutanoyl]amino]propanoate] de calcium
pantotenato de calcio	bis[(*R*)-*N*-(2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutiril)-β-alaninato] de calcio

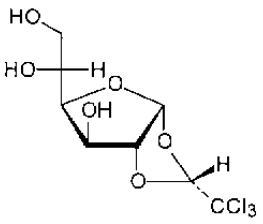
$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$



chloralosum

chloralose	α-chloralose *or* (*R*)-1,2-*O*-(2,2,2-trichloroethylidene)-α-D-glucofuranose
chloralose	α-chloralose ou 1,2-*O*-[(1*R*)-2,2,2-trichloroéthylidène]-α-D-glucofuranose
cloralosa	α-cloralosa *o* (*R*)-1,2-*O*-(2,2,2-tricloroetilideno)-α-D-glucofuranosa

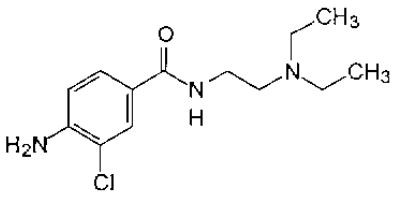
$C_8H_{11}Cl_3O_6$



declopramidum

declopramide	4-amino-3-chloro-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide
déclopramide	4-amino-3-chloro-*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]benzamide
declopramida	4-amino-3-cloro-*N*-[2-(dietilamino)etil]benzamida

$C_{13}H_{20}ClN_3O$



denileukinum diftitoxum

denileukin diftitox — *N*-L-methionyl-387-L-histidine-388-L-alanine-1-388-toxin (*Corynebacterium diphtheriae* strain C7) (388→ 2')-protein with 2-133-interleukin 2 (human clone pTIL2-21a)

dénileukine diftitox — *N*-L-méthionyl[387-L-histidine-388-L-alanine]-(1-388)-toxine (souche C7 de *Corynebacterium diphtheriae*)-(388→ 2')-(2-133)-interleukine 2 (clone pTIL2-21a humain)

denileukina diftitox — *N*-L-metionil-387-L-histidina-388-L-alanina-1-388-toxina (cepa C7 de *Corynebacterium diphtheriae*) (388→ 2')-(2-133)-interleukin 2 (clon humano pTIL2-21a)

$C_{2560}H_{4036}N_{678}O_{799}S_{17}$

MGADDVVDSS KSFVMENFSS YHGTKPGYVD SIQKGIQKPK
SGTQGNYDDD WKGFYSTDNK YDAAGYSVDN ENPLSGKAGG
VVKVTYPGLT KVLALKVDNA ETIKKELGLS LTEPLMEQVG
TEEFIKRFGD GASRVVLSLP FAEGSSSVEY INNWEQAKAL
SVELEINFET RGKRGQDAMY EYMAQACAGN RVRRSVGSSL
SCINLDWDVI RDKTKTKIES LKEHGPIKNK MSESPNKTVS
EEKAKQYLEE FHQTALEHPE LSELKTVTGT NPVFAGANYA
AWAVNVAQVI DSETADNLEK TTAALSILPG IGSVMGIADG
AVHHNTEEIV AQSIALSSLM VAQAIPLVGE LVDIGFAAYN
FVESIINLFQ VVHNSYNRPA YSPGHKTHAP TSSSTKKTQL
QLEHLLLDLQ MILNGINNYK NPKLTRMLTF KFYMPKKATE
LKHLQCLEEE LKPLEEVLNL AQSKNFHLRP RDLISNINVI
VLELKGSETT FMCEYADETA TIVEFLNRWI TFCQSIISTL
T

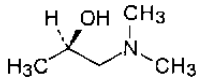
dimepranolum

dimepranol (±)-1-(dimethylamino)-2-propanol

dimépranol (2*RS*)-1-(diméthylamino)propan-2-ol

dimepranol (±)-1-(dimetilamino)-2-propanol

$C_5H_{13}NO$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

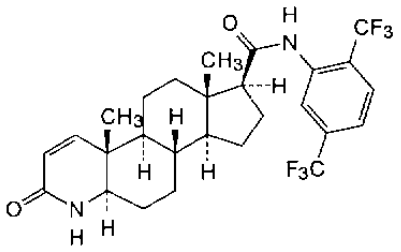
dutasteridum

dutasteride α,α,α,α',α',α'-hexafluoro-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-ene-17β-carboxy-2',5'-xylidide

dutastéride *N*-[2,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-ène-17β-carboxamide

dutasterida α,α,α,α',α',α'-hexafluoro-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-en-17β-carboxi-2',5'-xilidida

$C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$



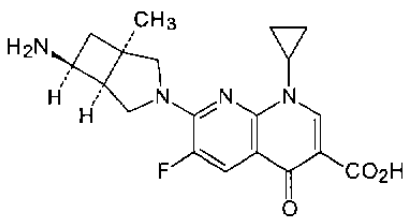
ecenofloxacinum

ecenofloxacin (+)-7-[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-amino-1-methyl-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid

écénofloxacine acide (+)-7-[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-amino-1-méthyl-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphtyridine-3-carboxylique

ecenofloxacino ácido (+)-7-[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-amino-1-metil-3-azabiciclo[3 2.0]hept-3-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico

$C_{19}H_{21}FN_4O_3$



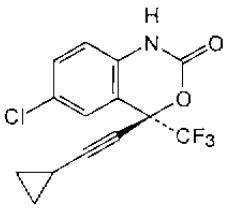
efavirenzum

efavirenz — (*S*)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2*H*-3,1-benzoxazin-2-one

efavirenz — (4*S*)-6-chloro-4-(cyclopropyléthynyl)-4-(trifluorométhyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-one

efavirenzo — (*S*)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ona

$C_{14}H_9ClF_3NO_2$



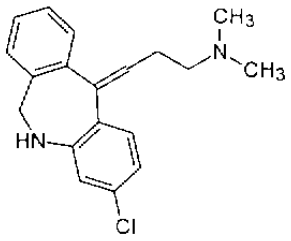
elanzepinum

elanzepine — 3-chloro-11-[3-(dimethylamino)propylidene]-5,6-dihydromorphanthridine

élanzépine — 3-(3-chloro-5,6-dihydro-11*H*-dibenzo[*b*,*e*]azépin-11-ylidène)-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine

elanzepina — 3-cloro-11-[3-(dimetilamino)propilideno]-5,6-dihidromorfantridina

$C_{19}H_{21}ClN_2$



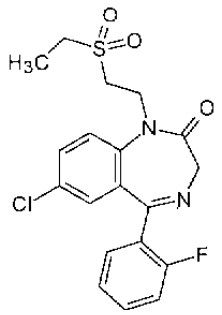
elfazepamum

elfazepam — 7-chloro-1-[2-(ethylsulfonyl)ethyl-5-(*o*-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one

elfazépam — 7-chloro-1-[2-(éthylsulfonyl)éthyl]-5-(2-fluorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one

elfazepam — 7-cloro-1-[2-(etilsulfonil)etil-5-(*o*-fluorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona

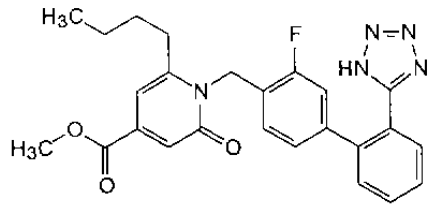
$C_{19}H_{18}ClFN_2O_3S$



embusartanum

embusartan	methyl 6-butyl-1-[2-fluoro-4-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl) benzyl]-1,2-dihydro-2-oxoisonicotinate
embusartan	6-butyl-1-[[3-fluoro-2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridine-4-carboxylate de méthyle
embusartán	6-butil-1-[2-fluoro-4-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)bencil]-1,2-dihidro-2-oxoisonicotinato de metilo

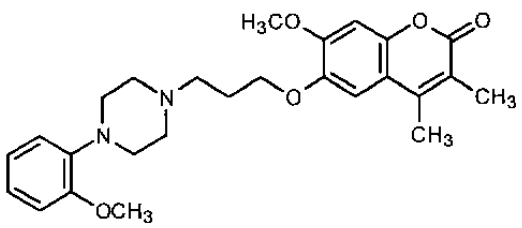
$C_{25}H_{24}FN_5O_3$



ensaculinum

ensaculin	7-methoxy-6-[3-[4-(*o*-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dimethylcoumarin
ensaculine	7-méthoxy-6-[3-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]propoxy]-3,4-diméthyl-2*H*-chromén-2-one
ensaculina	7-metoxi-6-[3-[4-(*o*-metoxifenil)-1-piperazinil]propoxi]-3,4-dimetilcumarina

$C_{26}H_{32}N_2O_5$



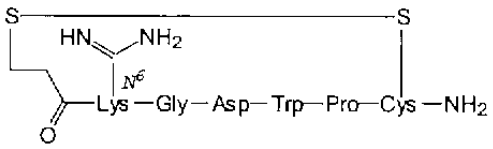
eptifibatidum

eptifibatide — N^6-amidino-N^2-(3-mercaptopropionyl)-L-lysylglycyl-L-α-aspartyl-L-tryptophyl-L-prolyl-L-cysteinamide, cyclic (1→6)-disulfide

eptifibatide — (1→6)-disulfure cyclique de [N^6-carbamimidoyl-N^2-(3-sulfanylpropanoyl)-L-lysyl]-glycyl-L-aspartyl-L-tryptophyl-L-prolyl-L-cystéinamide

eptifibatida — (1→6)-disulfuro cíclico de N^6-amidino-N^2-(3-mercaptopropionil)-L-lisilglicil-L-α-aspartil-L-triptofil-L-prolil-L-cisteinamida

$C_{35}H_{49}N_{11}O_9S_2$



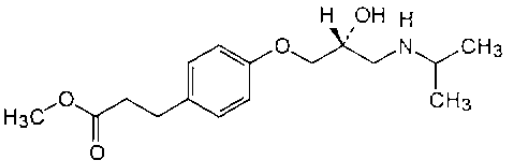
esmololum

esmolol — (±)-methyl p-[2-hydroxy-(3-isopropylamino)propoxy]hydrocinnamate

esmolol — 3-[4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]propanoate de méthyle

esmolol — (±)-p-[2-hidroxi-(3-isopropilamino)propoxi]hidrocinamato de metilo

$C_{16}H_{25}NO_4$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

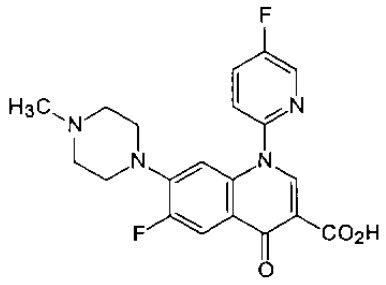
fandofloxacinum

Jofloxacin — 6-fluoro-1-(5-fluoro-2-pyridyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

fandofloxacine — acide 6-fluoro-1-(5-fluoropyridin-2-yl)-7-(4-méthylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

fandofloxacino — ácido 6-fluoro-1-(5-fluoro-2-piridil)-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinacarboxílico

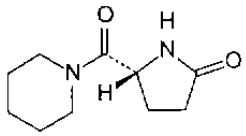
$C_{20}H_{18}F_2N_4O_3$



fasoracetamum

fasoracetam	(+)-1-[[(*R*)-5-oxo-2-pyrrolidinyl]carbonyl]piperidine
fasoracétam	(+)-1-[[(2*R*)-5-oxopyrrolidin-2-yl]carbonyl]pipéridine
fasoracetam	(+)-1-[[(*R*)-5-oxo-2-pirrolidinil]carbonil]piperidina

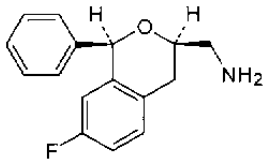
$C_{10}H_{16}N_2O_2$



fenisorexum

fenisorex	*cis*-7-fluoro-1-phenyl-3-isochromanmethylamine
fénisorex	[(1*RS*,3*RS*)-7-fluoro-1-phényl-3,4-dihydro-1*H*-2-benzopyran-3-yl]méthanamine
fenisorex	*cis*-1-fenil-7-fluoro-3-isocromanometilamina

$C_{16}H_{16}FNO$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

fibrinolysinum (humanum)

fibrinolysin (human)	an enzyme obtained from human plasma by conversion of profibrinolysin with streptokinase to fibrinolysin
fibrinolysine (humaine)	enzyme obtenue à partir de plasma humain par transformation de la profibrinolysine en fibrinolysine à l'aide de streptokinase
fibrinolisina (humana)	enzima obtenida a partir del plasma humano por transformación, con estreptoquinasa, de profibrinolisina en fibrinolisina

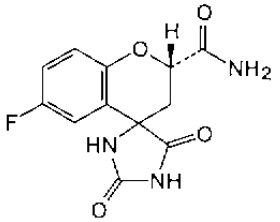
fidarestatum

fidarestat — (+)-(2*S*,4*S*)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[chroman-4,4'-imidazolidine]-2-carboxamide

fidarestat — (+)-(2*S*,4*S*)-6-fluoro-2',5'-dioxo-2,3-dihydrospiro[4*H*-chromene-4,4'-imidazolidine]-2-carboxamide

fidarestat — (+)-(2*S*,4*S*)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[4*H*-croman-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida

$C_{12}H_{10}FN_3O_4$



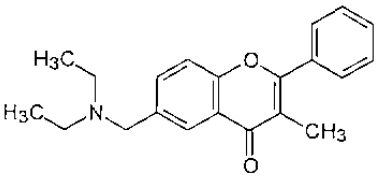
flavaminum

flavamine — 6-[(diethylamino)methyl]-3-methylflavone

flavamine — 6-[(diéthylamino)méthyl]-3-méthyl-2-phényl-4*H*-chromén-4-one

flavamina — 6-dietilaminometil-2-fenil-3-metil-4*H*-4-cromenona

$C_{21}H_{23}NO_2$



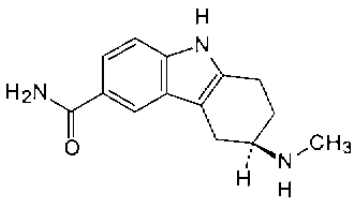
frovatriptanum

frovatriptan — (*R*)-5,6,7,8-tetrahydro-6-(methylamino)carbazole-3-carboxamide

frovatriptan — (6*R*)-6-(méthylamino)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-carbazole-3-carboxamide

frovatriptán — (*R*)-5,6,7,8-tetrahidro-6-(metilamino)carbazol-3-carboxamide

$C_{14}H_{17}N_3O$



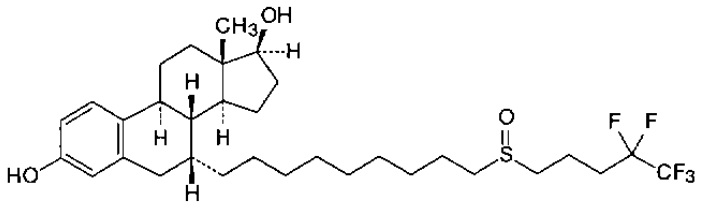
fulvestrantum

fulvestrant — 7α-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

fulvestrant — 7α-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol

fulvestrant — 7α-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

$C_{32}H_{47}F_5O_3S$



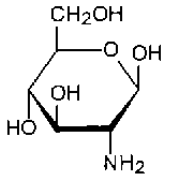
glucosaminum

glucosamine — 2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranose

glucosamine — 2-amino-2-désoxy-β-D-glucopyranose

glucosamina — 2-amino-2-deoxi-β-D-glucopiranosa

$C_6H_{13}NO_5$



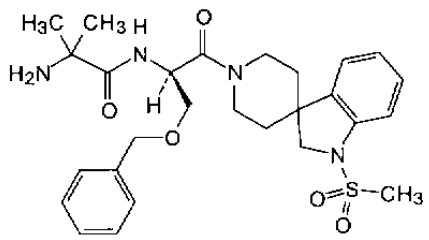
ibutamorenum

ibutamoren — 2-amino-*N*-[(*R*)-2-(benzyloxy)-1-[[1-(methylsulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-1'-yl]carbonyl]ethyl]-2-methylpropionamide

ibutamoren — 2-amino-*N*-[(1*R*)-1-[(benzyloxy)méthyl]-2-[1-(méthylsulfonyl)-1,2-dihydrospiro[indole-3,4'-pipéridin]-1'-yl]-2-oxoéthyl]-2-méthylpropanamide

ibutamoreno — 2-amino-*N*-[(*R*)-2-(benciloxi)-1-[[1-(metilsulfonil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-1'-il]carbonil]etil]-2-metilpropionamida

$C_{27}H_{36}N_4O_5S$



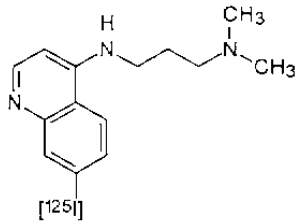
iometinum (^{125}I)

iometin (^{125}I) 4-[[3-(dimethylamino)propyl]-amino]-7-[^{125}I]iodoquinoline

iométine (^{125}I) *N*-(7-[^{125}I]iodoquinoléin-4-yl)-*N*,*N*-diméthylpropane-1,3-diamine

iometina (^{125}I) 4-[[3-(dimetilamino)propil]-amino]-7-[^{125}I]iodoquinolina

$C_{14}H_{18}IN_3$



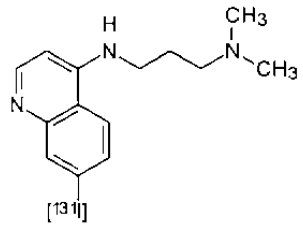
iometinum (^{131}I)

iometin (^{131}I) 4-[[3-(dimethylamino)propyl]-amino]-7-[^{131}I]iodoquinoline

iométine (^{131}I) *N*-(7-[^{131}I]iodoquinoléin-4-yl)-*N*,*N*-diméthylpropane-1,3-diamine

iometina (^{131}I) 4-[[3-(dimetilamino)propil]-amino]-7-[^{131}I]iodoquinolina

$C_{14}H_{18}IN_3$



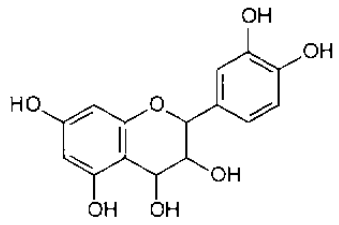
leucocianidolum

leucocianidol 3,3',4,4',5,7-flavanhexol

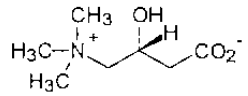
leucocianidol 2-(3,4-dihydroxyphényl)-3,4-dihydro-2*H*-chroméne-3,4,5,7-tétrol

leucocianidol 3,3',4,4',5,7-flavanhexol

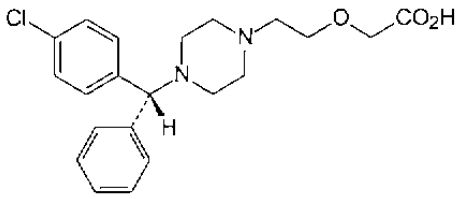
$C_{15}H_{14}O_7$



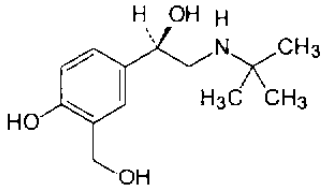
levocarnitinum
levocarnitine (L-3-carboxy-2-hydroxypropyl)trimethylammonium hydroxide, inner salt
lévocarnitine (3*R*)-3-hydroxy-4-(triméthylammonio)butanoate
levocarnitina hidróxido de (L-3-carboxi-2-hidroxipropil)trimetilammonio, sal interna
$C_7H_{15}NO_3$



levocetirizinum
levocetirizine [2-[4-[(*R*)-*p*-chloro-α-phenylbenzyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic acid
lévocétirizine acide 2-[2-[4-[(*R*)-(4-chlorophenyl)phénylméthyl]pipérazin-1-yl]éthoxy]acétique
levocetirizina ácido [2-[4-[(*R*)-*p*-cloro-α-fenilbencil]-1-piperazinil]etoxi]acético
$C_{21}H_{25}ClN_2O_3$

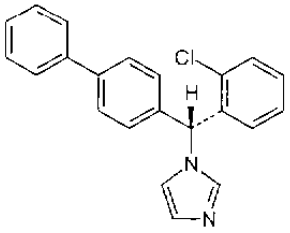


levosalbutamolum
levosalbutamol (*R*)-α^1-[(*tert*-butylamino)methyl]-4-hydroxy-*m*-xylene-α,α'-diol
lévosalbutamol (1*R*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol
levosalbutamol (*R*)-α^1-[(*terc*-butilamino)metil]-4-hidroxi-*m*-xileno-α,α'-diol
$C_{13}H_{21}NO_3$



lombazolum
lombazole (±)-1-(α-4-biphenylyl-*o*-chlorobenzyl)imidazole
lombazole 1-[(*RS*)-(biphényl-4-yl)(2-chlorophényl)méthyl]-1*H*-imidazole
lombazol (±)-1-(α-4-bifenilil-*o*-clorobencil)imidazol

$C_{22}H_{17}ClN_2$



and enantiomer
et enantiomère
y enantiómero

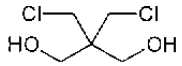
Ioprodiolum

Ioprodiol — 2,2-bis(chloromethyl)-1,3-propanediol

Ioprodiol — 2,2-bis(chlorométhyl)propane-1,3-diol

Ioprodiol — 2,2-bis(clorometil)-1,3-propanodiol

$C_5H_{10}Cl_2O_2$



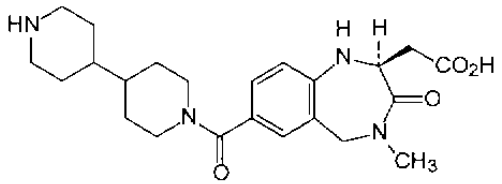
Iotrafibanum

Iotrafiban — (*S*)-2,3,4,5-tetrahydro-4-methyl-3-oxo-7-[[4-(4-piperidyl)piperidino]carbonyl]-1*H*-1,4-benzodiazepine-2-acetic acid

Iotrafiban — acide 2-[(2*S*)-7-([4,4'-bipipéridinyl-1-yl]carbonyl)-4-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-2-yl]acétique

Iotrafibán — ácido (*S*)-2,3,4,5-tetrahidro-4-metil-3-oxo-7-[[4-(4-piperidil)piperidino]carbonil]-1*H*-1,4-benzodiazepina-2-acético

$C_{23}H_{32}N_4O_4$



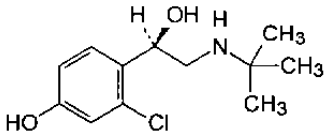
meluadrinum

meluadrine — (-)-(*R*)-α-[(*tert*-butylamino)methyl]-2-chloro-4-hydroxybenzyl alcohol

méluadrine — (-)-(1*R*)-1-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-2-[(1,1-dimethyléthyl)amino]éthanol

meluadrina — alcohol (-)-(*R*)-α-[(*terc*-butilamino)metil]-2-cloro-4-hidroxibencílico

$C_{12}H_{18}ClNO_2$



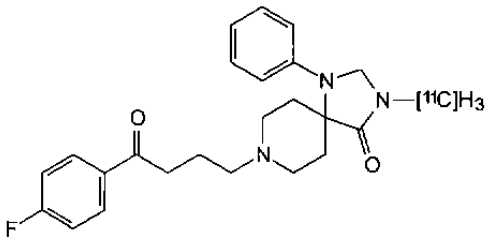
mespiperonum (^{11}C)

mespiperone (^{11}C) 8-[3-(*p*-fluorobenzoyl)propyl]-3-[^{11}C]methyl-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one

mespipérone (^{11}C) 8-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]-3-[^{11}C]méthyl-1-phényl-1,3,8-triazaspiro[4.5]décan-4-one

mespiperona (^{11}C) 8-[3-(*p*-fluorobenzoil)propil]-3-[^{11}C]metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona

$C_{23}[^{11}C]H_{28}FN_3O_2$



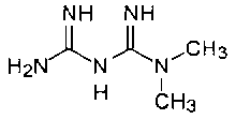
metforminum

metformin 1,1-dimethylbiguanide

metformine 1,1-diméthylbiguanide

metformina 1,1-dimetilbiguanida

$C_4H_{11}N_5$



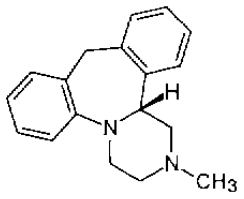
mianserinum

mianserin 1,2,3,4,10,14*b*-hexahydro-2-methyldibenzo[*c*,*f*]pyrazino[1,2-*a*]azepine

miansérine (14b*RS*)-2-méthyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrodibenzo[*c*,*f*]pyrazino[1,2-*a*]azépine

mianserina 1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-2-metildibenzo[*c*,*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina

$C_{18}H_{20}N_2$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

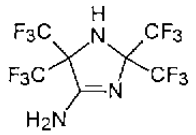
midaflurum

midaflur — 4-amino-2,2,5,5-tetrakis(trifluoromethyl)-3-imidazoline

midaflur — 2,2,5,5-tétrakis(trifluorométhyl)-2,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-amine

midaflur — 4-amino-2,2,5,5-tetrakis(trifluorometil)-3-imidazolina

$C_7H_3F_{12}N_3$



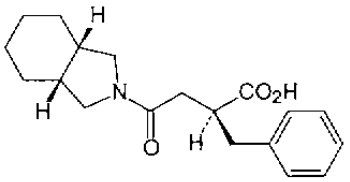
mitiglinidum

mitiglinide — (-)-(2*S*,3a,7a-*cis*)-α-benzylhexahydro-γ-oxo-2-isoindolinebutyric acid

mitiglinide — (-)-acide (2*S*)-2-benzyl-4-[(3a*R*,7a*S*)-octahydro-2*H*-isoindol-2-yl]-4-oxobutanoïque

mitiglinida — ácido (-)-(2*S*,3a,7a-*cis*)-α-bencilhexahidro-γ-oxo-2-isoindolinbutírico

$C_{19}H_{25}NO_3$



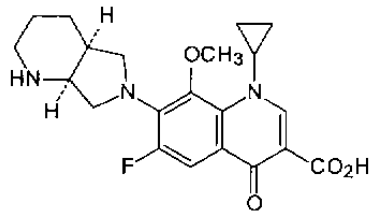
moxifloxacinum

moxifloxacin — 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

moxifloxacine — acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-méthoxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

moxifloxacina — ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolinacarboxílico

$C_{21}H_{24}FN_3O_4$



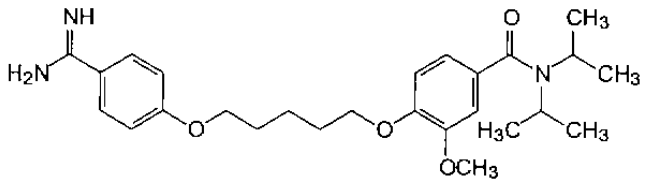
moxilubantum

moxilubant — 4-[[5-(*p*-amidinophenoxy)pentyl]oxy]-*N*,*N*-diisopropyl-3-methoxybenzamide

moxilubant — 4-[[5-(4-carbamimidoylphénoxy)pentyl]oxy]-3-méthoxy-*N*,*N*-bis(1-méthyléthyl)benzamide

moxilubant — 4-[[5-(*p*-amidinofenoxi)pentil]oxi]-*N*,*N*-diisopropil-3-metoxibenzamida

$C_{26}H_{37}N_3O_4$



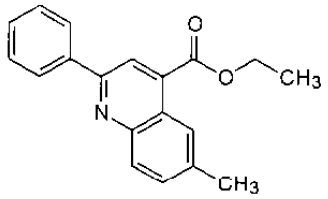
neocinchophenum

neocinchophen — ethyl 6-methyl-2-phenylquinoline-4-carboxylate

néocinchophène — 6-méthyl-2-phénylquinoléine-4-carboxylate d'éthyle

neocincofeno — 2-fenil-6-metil quinolina-4-carboxilato de etilo

$C_{19}H_{17}NO_2$



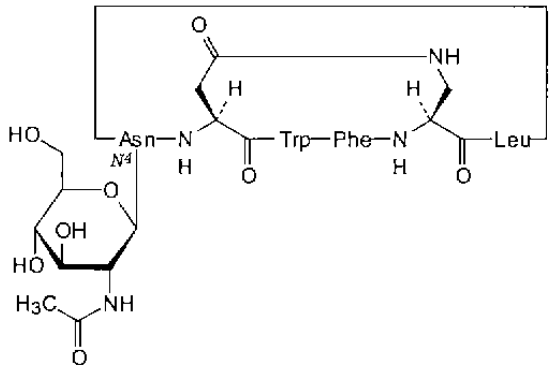
nepadutantum

nepadutant — cyclo[*N*-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-L-asparaginyl-L-α-aspartyl-L-tryptophyl-L-phenylalanyl-L-2,3-diaminopropionyl-L-leucyl], cyclic (2→5)-peptide

népadutant — (2→5)-peptide cyclique du cyclo[[N^4-[2-(acétylamino)-2-désoxy-β-D-glucopyranosyl]-L-asparaginyl]-L-aspartyl-L-tryptophyl-L-phénylalanyl-(3-amino-L-alanyl)-L-leucyl]

nepadutant — (2→5)-péptido cíclico de ciclo[*N*-(2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosil)-L-asparaginil-L-α-aspartil-L-triptofil-L-fenilalanil-L-2,3-diaminopropionil-L-leucil]

$C_{45}H_{58}N_{10}O_{13}$



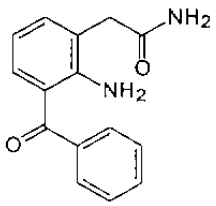
nepafenacum

nepafenac — 2-(2-amino-3-benzoylphenyl)acetamide

népafénac — 2-(2-amino-3-benzoylphényl)acétamide

nepafenaco — 2-(2-amino-3-benzoilfenil)acetamida

$C_{15}H_{14}N_2O_2$



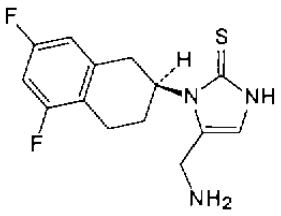
nepicastatum

nepicastat — 5-(aminomethyl)-1-[(*S*)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-imidazoline-2-thione

népicastat — 5-(aminométhyl)-1-[(2*S*)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-yl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazole-2-thione

nepicastat — 5-(aminometil)-1-[(*S*)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil]-4-imidazolina-2-tiona

$C_{14}H_{15}F_2N_3S$



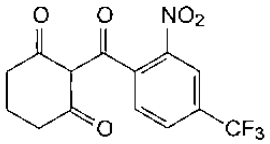
nitisinonum

nitisinone — 2-(α,α,α-trifluoro-2-nitro-*p*-toluoyl)-1,3-cyclohexanedione

nitisinone — 2-[2-nitro-4-(trifluorométhyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione

nitisinona — 2-(α,α,α-trifluoro-2-nitro-*p*-toluoil)-1,3-ciclohexanodiona

$C_{14}H_{10}F_3NO_5$



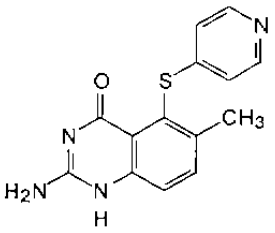
nolatrexedum

nolatrexed — 2-amino-6-methyl-5-(4-pyridylthio)-4(3*H*)-quinazolinone

nolatrexed — 2-amino-6-méthyl-5-[(pyridin-4-yl)sulfanyl]quinazolin-4(1*H*)-one

nolatrexed — 2-amino-6-metil-5-(4-piridiltio)-4(3*H*)-quinazolinona

$C_{14}H_{12}N_4OS$



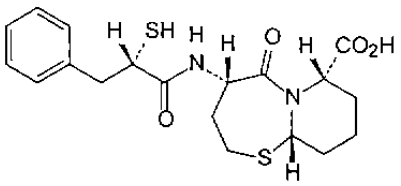
omapatrilatum

omapatrilat — (4*S*,7*S*,10a*S*)-octahydro-4-[(*S*)-α-mercaptohydrocinnamamido]-5-oxo-7*H*-pyrido[2,1-*b*][1,3]thiazepine-7-carboxylic acid

omapatrilate — acide (4*S*,7*S*,10a*S*)-5-oxo-4-[[(2*S*)-3-phényl-2-sulfanylpropanoyl]amino]-octahydro-7*H*-pyrido[2,1-*b*][1,3]thiazépine-7-carboxylique

omapatrilat — ácido (4*S*,7*S*,10a*S*)-octahidro-4-[(*S*)-α-mercaptohidrocinnamamido]-5-oxo-7*H*-pirido[2,1-*b*][1,3]tiazepina-7-carboxílico

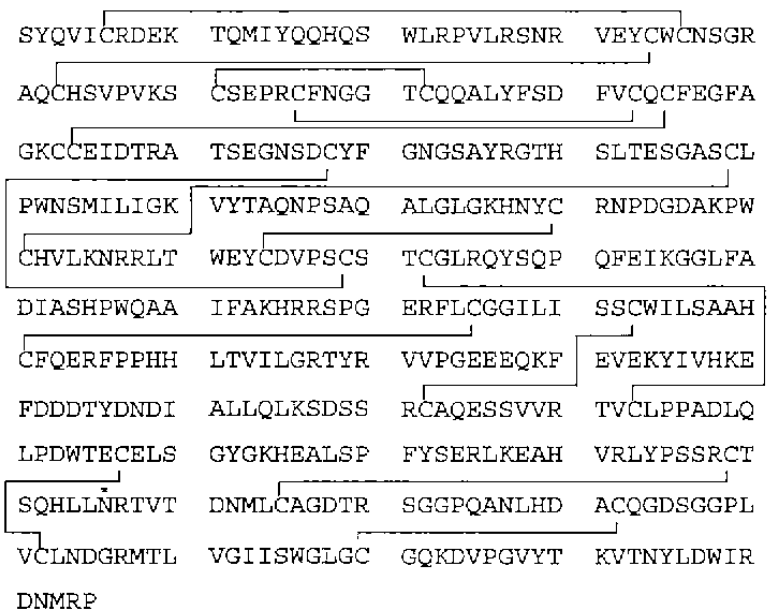
$C_{19}H_{24}N_2O_4S_2$



pamiteplasum

pamiteplase	275-L-glutamic acid-(1-91)-(174-527)-plasminogen activator (human tissue-type protein moiety)
pamitéplase	[275-acide L-glutamique]-(1-91)-(174-527)-activateur du plasminogène (de type tissulaire humain)
pamiteplasa	275-ácido-L-glutámico -(1-91)-(174-527)-activador del plasminógeno (tipo tisular humano fracción proteíca)

$C_{2172}H_{3309}N_{627}O_{658}S_{34}$

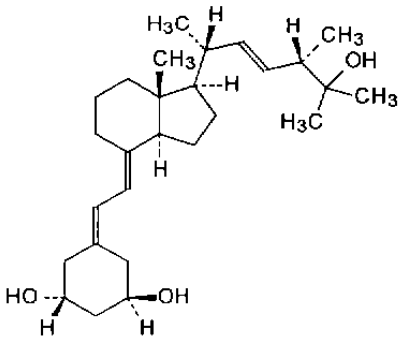


* glycosylation site
* site de glycosylation
* posicion de glicosilación

paricalcitolum

paricalcitol	(7*E*,22*E*)-19-nor-9,10-secoergosta-5,7,22-triene-1α,3β,25-triol
paricalcitol	(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-19-nor-9,10-sécoergosta-5,7,22-triéne-1,3,25-triol
paricalcitol	(*7E*,22*E*)-19-nor-9,10-secoergosta-5,7,22-trieno-1α.3β,25-triol

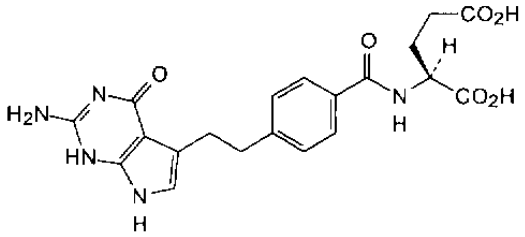
$C_{27}H_{44}O_3$



pemetrexedum

pemetrexed	*N*-[*p*-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid
pémétrexed	acide (2*S*)-2-[[4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)éthyl]benzoyl]amino]pentanedioïque
pemetrexed	*ácido N*-[*p*-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico

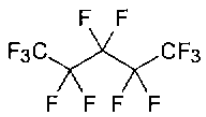
$C_{20}H_{21}N_5O_6$



perflenapentum

perflenapent	dodecafluoropentane
perflénapent	dodécafluoropentane
perflenapent	dodecafluoropentano

C_5F_{12}



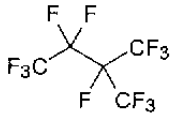
perflisopentum

perflisopent — nonafluoro-2-(trifluoromethyl)butane

perflisopent — nonafluoro-2-(trifluorométhyl)butane

perflisopent — nonafluoro-2-(trifluorometil)butano

C_5F_{12}



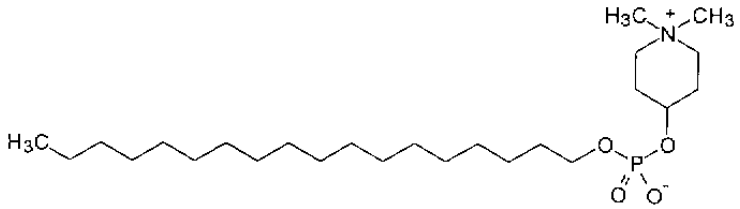
perifosinum

perifosine — 4-hydroxy-1,1-dimethylpiperidinium hydroxide, octadecyl hydrogen phosphate, inner salt

périfosine — 1,1-diméthyl-4-[[(octadécyloxy)oxydophosphoryl]oxy]pipéridinium

perifosina — 1,1-dimetil-4-[[(octadeciloxi)oxidofosforil]oxi]piperidinio

$C_{25}H_{52}NO_4P$



pexigananum

pexiganan — glycyl-L-isoleucylglycyl-L-lysyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-L-lysyl-L-lysyl-L-alanyl-L-lysyl-L-lysyl-L-phenylalanylglycyl-L-lysyl-L-alanyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-lysinamide

pexiganan — glycyl-L-isoleucyl-glycyl-L-lysyl-L-phénylalanyl-L-leucyl-L-lysyl-L-lysyl-L-alanyl-L-lysyl-L-lysyl-L-phénylalanyl-glycyl-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-valyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-lysinamide

pexiganán — glicil-L-isoleucilglicil-L-lisil-L-fenilalanil-L-leucil-L-lisil-L-lisil-L-alanil-L-lisil-L-lisil-L-fenilalanilglicil-L-lisil-L-alanil-L-fenilalanil-L-valil-L-lisil-L-isoleucil-L-leucil-L-lisil-L-lisinamida

$C_{122}H_{210}N_{32}O_{22}$

Gly—Ile—Gly—Lys—Phe—Leu—Lys—Lys—Ala—Lys—Lys—Phe—
10
Gly—Lys—Ala—Phe—Val—Lys—Ile—Leu—Lys—Lys—NH_2
20

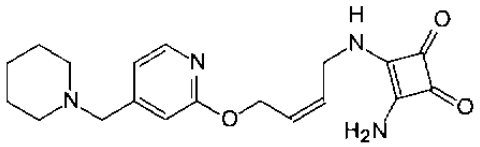
pibutidinum

pibutidine — 3-amino-4-[[(*Z*)-4-[[4-(piperidinomethyl)-2-pyridyl]oxy]-2-butenyl]amino]-3-cyclobutene-1,2-dione

pibutidine — 3-amino-4-[[(2*Z*)-4-[[4-(pipéridin-1-ylméthyl)pyridin-2-yl]oxy]but-2-ényl]amino]cyclobut-3-ène-1,2-dione

pibutidina — 3-amino-4-[[(*Z*)-4-[[4-(piperidinometil)-2-piridil]oxi]-2-butenil]amino]-3-ciclobuteno-1,2-diona

$C_{19}H_{24}N_4O_3$



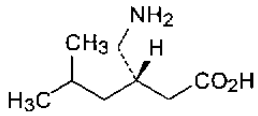
pregabalinum

pregabalin — (*S*)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

prégabaline — acide (3*S*)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque

pregabalina — ácido (*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanóico

$C_8H_{17}NO_2$



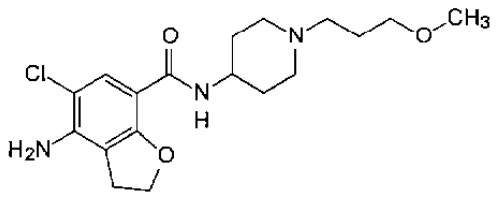
prucalopridum

prucalopride — 4-amino-5-chloro-2,3-dihydro-*N*-[1-(3-methoxypropyl)-4-piperidyl]-7-benzofurancarboxamide

prucalopride — 4-amino-5-chloro-*N*-[1-(3-méthoxypropyl)pipéridin-4-yl]-2,3-dihydrobenzofurane-7-carboxamide

prucaloprida — 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-*N*-[1-(3-metoxipropil)-4-piperidil]-7-benzofurancarboxamida

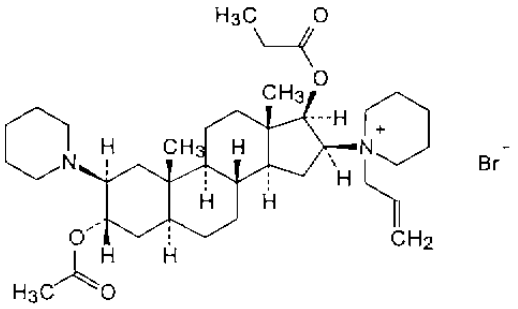
$C_{18}H_{26}ClN_3O_3$



rapacuronii bromidum

rapacuronium bromide	1-allyl-1-(3α,17β-dihydroxy-2β-piperidino-5α-androstan-16β-yl)piperidinium bromide, 3-acetate 17-propionate
bromure de rapacuronium	bromure de 1-[3α-(acétyloxy)-2β-(pipéridin-1-yl)-17β-(propanoyloxy)-5α-androstan-16β-yl]-1-(prop-2-ényl)pipéridinium
bromuro de rapacuronio	bromuro de 1-alil-1-(3α,17β-dihidroxi-2β-piperidino-5α-androstan-16β-il)piperidinio, 3-acetato 17-propionato

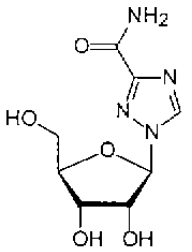
$C_{37}H_{61}BrN_2O_4$



ribavirinum

ribavirin	1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide
ribavirine	1-β-D-ribofurannosyl-1*H-1,2,4*-triazole-3-carboxamide
ribavirina	1-β-D-ribofuranosil-1*H*-1,2,4-triazolo-3-carboxamida

$C_8H_{12}N_4O_5$



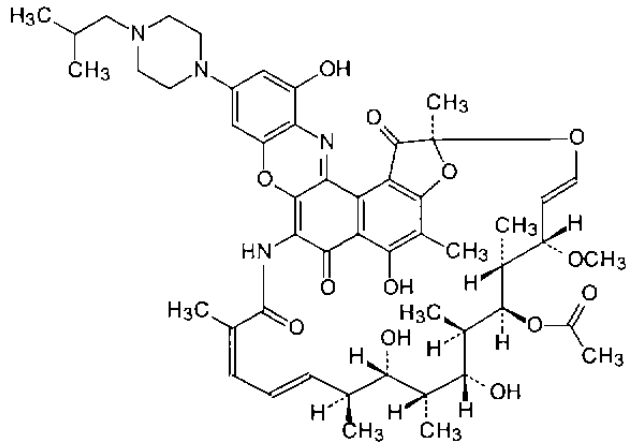
rifalazilum

rifalazil (2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,12,21,23,25-pentahydroxy-10-(4-isobutyl-1-piperazinyl)-27-methoxy-2,4,16,20,22,24,26-heptamethyl-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)-6*H*-benzofuro[4,5-*a*]phenoxazine-1,6,15(2*H*)-trione 25-acetate

rifalazil acétate de (16*Z*,18*E*,28*E*)-(2*S*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*)-5,12,21,23-tétrahydroxy-27-méthoxy-2,4,16,20,22,24,26-heptaméthyl-10-[4-(2-méthylpropyl)pipérazin-1-yl]-1,6,15-trioxo-1,2-dihydro-2,7-(époxypentadéca[1,11,13]trièniмino)-6*H*-benzofuro[4,5-*a*]phénoxazin-25-yle

rifalazilo 25-acetato de (2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,12,21,23,25-pentahidroxi-10-(4-isobutil-1-piperazinil)-27-metoxi-2,4,16,20,22,24,26-heptametil-2,7-(epoxipentadeca[1,11,13]trienimino)-6*H*-benzofuro[4,5-*a*]fenoxazina-1,6,15(2*H*)-triona

$C_{51}H_{64}N_4O_{13}$



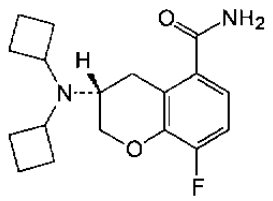
robalzotanum

robalzotan (*R*)-3-(dicyclobutylamino)-8-fluoro-5-chromancarboxamide

robalzotan (3*R*)-3-(dicyclobutylamino)-8-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromène-5-carboxamide

robalzotán (*R*)-3-(diciclobutilamino)-8-fluoro-5-cromancarboxamida

$C_{18}H_{23}FN_2O_2$



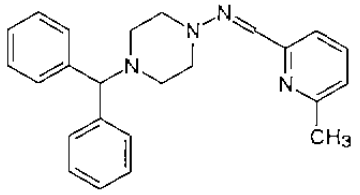
ropizinum

ropizine — 1-(diphenylmethyl)-4-[[(6-methyl-2-pyridyl)methylene]amino]piperazine

ropizine — 4-(diphénylméthyl)-*N*-[(6-méthylpyridin-2-yl)méthylène]pipérazin-1-amine

ropizina — 1-(difenilmetil)-4-[[(6-metil-2-piridil)metileno]amino]piperazina

$C_{24}H_{26}N_4$



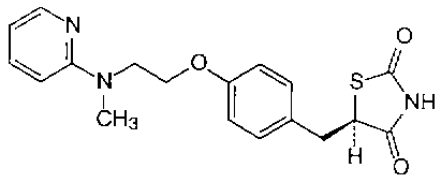
rosiglitazonum

rosiglitazone — (±)-5-[*p*-[2-(methyl-2-pyridylamino)ethoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinedione

rosiglitazone — (5*RS*)-5-[4-[2-[méthyl(pyridin-2-yl)amino]éthoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione

rosiglitazona — (±)-5-[*p*-[2-(metil-2-piridilamino)etoxi]bencil]-2,4-tiazolidinadiona

$C_{18}H_{19}N_3O_3S$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

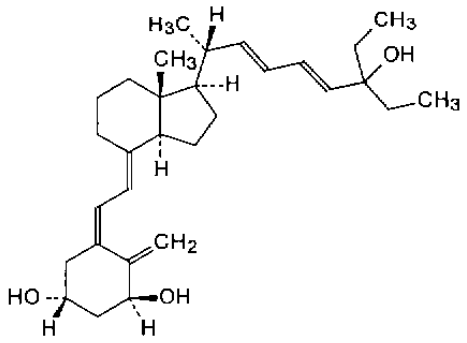
seocalcitolum

seocalcitol — (5*Z*,7*E*,22*E*,24*E*)-24a,26a,27a-trihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22,24-pentaene-1α,3β,25-triol

séocalcitol — (5*Z*,7*E*,22*E*,24*E*)-(1*S*,3*R*)-24a,26a,27a-trihomo-9,10-sécocholesta-5,7,10(19),22,24-pentaéne-1,3,25-triol

seocalcitol — (5*Z*,7*E*,22*E*,24*E*)-24a,26a,27a-trihomo-9,10-secocolesta-5,7,10(19),22,24-pentaeno-1α,3β,25-triol

$C_{30}H_{46}O_3$



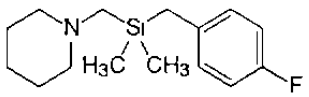
silperisonum

silperisone — 1-[[(*p*-fluorobenzyl)dimethylsilyl]methyl]piperidine

silpérisone — 1-[[(4-fluorobenzyl)diméthylsilyl]méthyl]pipéridine

silperisona — 1-[[(*p*-fluorobencil)dimetilsilil]metil]piperidina

$C_{15}H_{24}FNSi$



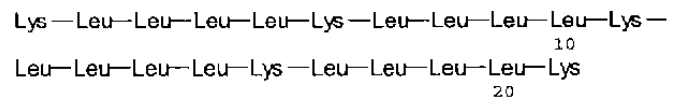
sinapultidum

sinapultide — L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysine

sinapultide — L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysine

sinapultida — L-lisil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-lisil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-lisil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-lisil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-lisina

$C_{126}H_{238}N_{26}O_{22}$



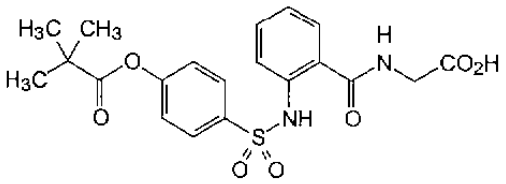
sivelestatum

sivelestat — *o*-(*p*-hydroxybenzenesulfonamido)hippuric acid, pivalate (ester)

sivélestat — acide 2-[[2-[[[4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]phényl]sulfonyl]amino]benzoyl]-amino]acétique

sivelestat — ácido *o*-(*p*-hidroxibencenosulfonamido)hipúrico, pivalato (éster)

$C_{20}H_{22}N_2O_7S$



soterenolum

soterenol

2'-hydroxy-5'-[1-hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl]methanesulfonamide

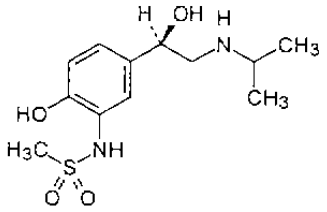
otérénol

N-[2-hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1-méthyléthyl)amino]éthyl]phényl]= méthanesulfonamide

soterenol

2'-hidroxi-5'-(1-hidroxi-2-isopropilaminoetil) metanosulfonanilida

$C_{12}H_{20}N_2O_4S$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

sulmazolum

sulmazole

2-[2-methoxy-4-(methylsulfinyl)phenyl]-3*H*-imidazo[4.5-*b*]pyridine

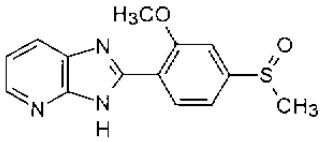
sulmazole

2-[2-méthoxy-4-(méthylsulfinyl)phényl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

sulmazol

2-[2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

$C_{14}H_{13}N_3O_2S$



sunepitronum

sunepitron

N-[[(7*S*,9a*S*)-octahydro-2-(2-pyrimidinyl)-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-yl]methyl]succinimide

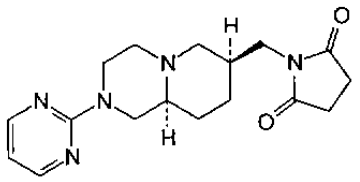
sunépitron

1-[[(7*S*,9a*S*)-2-(pyrimidin-2-yl)octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-yl]méthyl]pyrrolidine-2,5-dione

sunepitrón

N-[[(7*S*,9a*S*)-octahidro-2-(2-pirimidinil)-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-7-il]metil]succinimida

$C_{17}H_{23}N_5O_2$



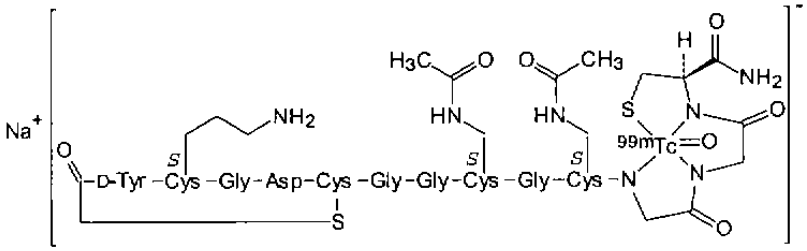
technetii (99mTc) apcitidum

technetium (99mTc) apcitide — sodium hydrogen [*N*-(mercaptoacetyl)-D-tyrosyl-*S*-(3-aminopropyl)-L-cysteinylglycyl-L-α-aspartyl-L-cysteinylglycylglycyl-*S*-(acetamidomethyl)-L-cysteinylglycyl-*S*-(acetamidomethyl)-L-cysteinylglycylglycyl-L-cysteinamide cyclic (1→5)-sulfidato(5-)-N^{11},N^{12},N^{13},S^{13}]oxo[99mTc]technetate(V)

technétium (99mTc) apcitide — hydrogéno [(1→5)-(sulfure cyclique) du [*N*-(sulfanylacétyl)-D-tyrosyl]-[*S*-(3-aminopropyl)-L-cystéinyl]-glycyl-L-aspartyl-L-cystéinyl-glycyl-glycyl-[*S*-[(acétylamino)méthyl]-L-cystéinyl]-glycyl-[*S*-[(acétylamino)méthyl]-L-cystéinyl]-glycyl-glycyl-L-cystéinamidato(5-)-N^{11},N^{12},N^{13},S^{13}]oxo[99mTc]technetate(V) de sodium

tecnecio (99mTc) apcitida — hidrógeno [*N*-(mercaptoacetil)-D-tirosil-*S*-(3-aminopropil)-L-cisteinilglicil-L-α-aspartil-L-cisteinilglicilglicil-*S*-(acetamidometil)-L-cisteinilglicil-*S*-(acetamidometil)-L-cisteinilglicilglicil-L-cisteinamida (1→5)-sulfidato cíclico (5-)-N^{11},N^{12},N^{13},S^{13}]oxo[99mTc]tecnetato(V) de sodio

$C_{51}H_{73}N_{17}NaO_{20}S_5{}^{99m}Tc$



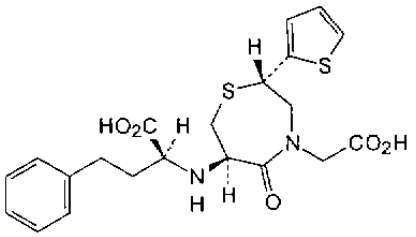
temocaprilatum

temocaprilat — (+)-(2*S*,6*R*)-6-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]tetrahydro-5-oxo-2-(2-thienyl)-1,4-thiazepine-4(5*H*)-acetic acid

témocaprilate — (+)-acide 2-[(2*S*,6*R*)-6-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]-5-oxo-2-(thiophén-2-yl)tétrahydro-1,4-thiazépin-4(5*H*)-yl]acétique

temocaprilato — ácido (+)-(2*S*,6*R*)-6-[[(1*S*)-1-carboxi-3-fenilpropil]amino]tetrahidro-5-oxo-2-(2-tienil)-1,4-tiazepina-4(5*H*)-acético

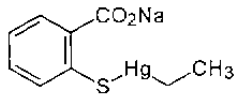
$C_{21}H_{24}N_2O_5S_2$



thiomersalum

thiomersal	sodium ethylmercurithiosalicylate
thiomersal	2-(éthylmercurisulfanyl)benzoate de sodium
tiomersal	etilmercuritiosalicilato de sodio

$C_9H_9HgNaO_2S$



thyrotropinum alfa

thyrotropin alfa	thyrotropin (human β-subunit protein moiety), complex with chorionic gonadotropin (human α-subunit protein moiety)
thyrotropine alfa	thyrotropine (humaine, partie protéique de 118 aminoacides de la sous-unité β), complexée à la gonadotropine chorionique (humaine, partie protéique de 92 aminoacides de la sous-unité α)
tirotropina alfa	tirotropina (humana,fracción proteíca de 118 aminoácidos de la subunidad β), complejado con gonadotropina coriónica (humana, fracción proteíca de 92 aminoácidos de la subunidad α)

$C_{1039}H_{1602}N_{274}O_{307}S_{27}$

APDVQDCPEC TLQENPFFSQ PGAPILQCMG CCFSRAYPTP
LRSKKTMLVQ KNVTSESTCC VAKSYNRVTV MGGFKVENHT
ACHCSTCYYH KS

FCIPTEYTMH IERRECAYCL TINTTICAGY CMTRDINGKL
FLPKYALSQD VCTYRDFIYR TVEIPGCPLH VAPYFSYPVA
LSCKCGKCNT DYSDCIHEAI KTNYCTKPQK SYLVGFSV

tifacoginum

tifacogin — *N*-L-alanylblood-coagulation factor LACI (human clone λ P9 protein moiety reduced)

tifacogine — *N*-L-alanylfacteur de coagulation sanguine LACI (partie protéique réduite produite par le clone humain λ P9)

tifacogina — N-L-alanilfactor de coagulación sanguínea LACI (fracción protéica reducida producida por el clón humano λ P9)

$C_{1400}H_{2167}N_{395}O_{422}S_{23}$

ADSEEDEEHT IITDTELPPL KLMHSFCAFK ADDGPCKAIM
KRFFFNIFTR QCEEFIYGGC EGNQNRFESL EECKKMCTRD
NANRIIKTTL QQEKPDFCFL EEDPGICRGY ITRYFYNNQT
KQCERFKYGG CLGNMNNFET LEECKNICED GPNGFQVDNY
GTQLNAVNNS LTPQSTKVPS LFEFHGPSWC LTPADRGLCR
ANENRFYYNS VIGKCRPFKY SGCGGNENNF TSKQECLRAC
KKGFIQRISK GGLIKTKRKR KKQRVKIAYE EIFVKNM

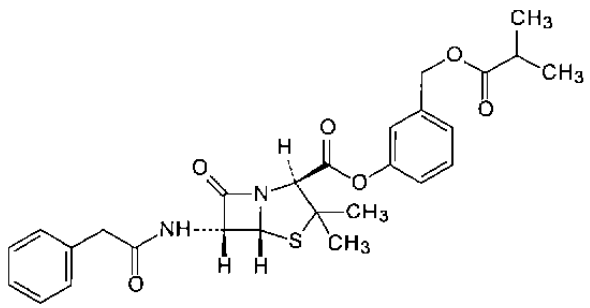
tobicillinum

tobicillin — (+)-α-hydroxy-*m*-tolyl (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-(2-phenylacetamido)-4-thia-1-azabicyclo[3 2 0]heptane-2-carboxylate, isobutyrate (ester)

tobicilline — (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(2-phénylacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylate de 3-[[(2-méthylpropanoyl)oxy]méthyl]phényle

tobicillina — (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimetil-7-oxo-6-(2-fenilacetamido)-4-tia-1-azabiciclo-[3.2.0]heptano-2-carboxilato de (+)-α-hidroxi-*m*-tolilo, isobutirato (éster)

$C_{27}H_{30}N_2O_6S$



trastuzumabum

trastuzumab — immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal rhuMab HER2 γ_1-chain anti-human p185$^{c\text{-}erbB2}$ receptor), disulfide with human-mouse monoclonal rhuMab HER2 light chain, dimer

trastuzumab — immunoglobuline G 1 (chaîne γ_1 de l'anticorps monoclonal de souris humanisé rhuMab HER2 dirigé contre le récepteur humain p185$^{c\text{-}erbB2}$), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris humanisé rhuMab HER2

trastuzumab — inmunoglobulina G 1 (cadena γ_1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuMab HER2 dirigido contra el receptor humano p185$^{c\text{-}erbB2}$), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuMab HER2

tremacamrum

tremacamra — 1-453-glycoprotein ICAM I (human reduced)

tremacamra — glycoprotéine comprenant 453 amino-acides, constituée du domaine extracellulaire de la molécule d'adhésion intracellulaire-1 humaine (ICAM-1), obtenue par génie génétique

tremacamra — 1-453-glicoproteína ICAM I (humana reducida)

QTSVSPSKVI LPRGGSVLVT CSTSCDQPKL LGIETPLPKK
ELLLPGNNRK VYELSNVQED SQPMCYSNCP DGQSTAKTFL
TVYWTPERVE LAPLPSWQPV GKNLTLRCQV EGGAPRANLT
VVLLRGEKEL KREPAVGEPA EVTTTVLVRR DHHGANFSCR
TELDLRPQGL ELFENTSAPY QLQTFVLPAT PPQLVSPRVL
EVDTQGTVVC SLDGLFPVSE AQVHLALGDQ RLNPTVTYGN
DSFSAKASVS VTAEDEGTQR LTCAVILGNQ SQETLQTVTI
YSFPAPNVIL TKPEVSEGTE VTVKCEAHPR AKVTLNGVPA
QPLGPRAQLL LKATPEDNGR SFSCSATLEV AGQLIHKNQT
RELRVLYGPR LDERDCPGNW TWPENSQQTP MCQAWGNPLP
ELKCLKDGTF PLPIGESVTV TRDLEGTYLC RARSTQGEVT
REVTVNVLSP RYE

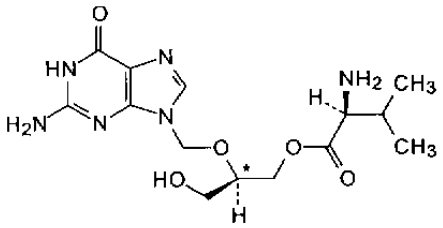
valganciclovirum

valganciclovir — L-valine, ester with 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine

valganciclovir — (2*S*)-2-amino-3-méthylbutanoate de (2*RS*)-2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]-3-hydroxypropyle

valganciclovir — L-valinato de 9-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxi]metil]guanina

$C_{14}H_{22}N_6O_5$



and epimer at C*
et l'épimère en C*
y el epímero al C*

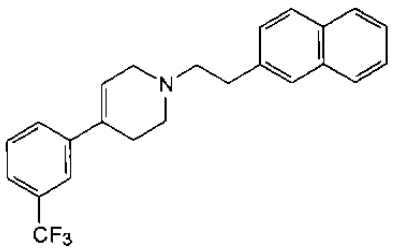
xaliprodenum

xaliproden — 1,2,3,6-tetrahydro-1-[2-(2-naphthyl)ethyl]-4-(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl)pyridine

xaliprodène — 1-[2-(naphtalén-2-yl)éthyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,3,6-tétrahydropyridine

xaliprodeno — 1,2,3,6-tetrahidro-1-[2-(2-naftil)etil]-4-(α,α,α-trifluoro-*m*-tolil)piridina

$C_{24}H_{22}F_3N$



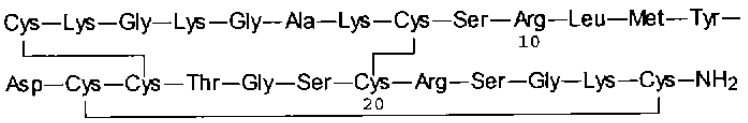
ziconotidum

ziconotide — L-cysteinyl-L-lysylglycyl-L-lysylglycyl-L-alanyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-seryl-L-arginyl-L-leucyl-L-methionyl-L-tyrosyl-L-α-aspartyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-seryl-L-cysteinyl-L-arginyl-L-serylglycyl-L-lysyl-L-cysteinamide cyclic (1→16), (8→20), (15→25)-tris(disulfide)

ziconotide — (1→16),(8→20),(15→25)-tris(disulfure cyclique) du L-cystéinyl-L-lysyl-glycyl-L-lysyl-glycyl-L-alanyl-L-lysyl-L-cystéinyl-L-séryl-L-arginyl-L-leucyl-L-méthionyl-L-tyrosyl-L-aspartyl-L-cystéinyl-L-cystéinyl-L-thréonyl-glycyl-L-séryl-L-cystéinyl-L-arginyl-L-séryl-glycyl-L-lysyl-L-cystéinamide

ziconotida — (1→16), (8→20), (15→25)-tris(disulfuro cíclico) de L-cisteinil-L-lisilglicil-L-lisilglicil-L-alanil-L-lisil-L-cisteinil-L-seril-L-arginil-L-leucil-L-metionil-L-tirosil-L-α-aspartil-L-cisteinil-L-cisteinil-L-treonilglicil-L-seril-L-cisteinil-L-arginil-L-serilglicil-L-lisil-L-cisteinamida

$C_{102}H_{172}N_{36}O_{32}S_7$



AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 4
(WHO Chronicle, Vol. 16, No. 3, 1962)

p. 103 **chlorprothixenum**
chlorprothixene — *replace the chemical name by the following:*
(*Z*)-3-(2-chloro-9*H*-thioxanthen-9-ylidene)-*N*,*N*,dimethylpropan-1-amine

p. 114 **chlorprothixenum**
chlorprothixène — *remplacer le nom chimique par:*
(*Z*)-3-(2-chloro-9*H*-thioxanthén-9-ylidène)-*N*,*N*,diméthylpropan-1-amine

p. 154 **chlorprothixenum**
clorporotixeno — *sustituyanse el nombre quimico por.*
(*Z*)-3-(2-cloro-9*H*-tioxanten-9-ilideno)-*N*,*N*,dimetilpropan-1-amina

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 5
(WHO Chronicle, Vol. 19, Nos. 4, 5, 6, 1965)

p. 9 **galantaminum**
galantamine — *replace the chemical name by the following:*
(4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6*H*-benzofuro [3a,3,2-*ef*] [2] benzazepin-6-ol

Dénominations communes internationales recommendées (DCI Rec.): Liste 5
(Chronique OMS, Vol. 19, Nos. 4, 5, 6 1965)

p. 10 **galantaminum**
galantamine — *remplacer le nom chimique par le suivant:*
(4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-méthoxy-11-méthyl-6*H*-benzofuro [3a,3,2-*ef*] [2] benzazépine-6-ol

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 5
(Crónica de la OMS, Vol. 20, No. 6, 1966)

p. 259 **galantaminum**
galantamina — *sustituyase el nombre quimico por el siguiente*
(4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro [3a,3,2-*ef*] [2] benzazepina-6-ol

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 31
Dénominations communes internationales recommendées (DCI Rec.): Liste 31
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Liste 31
(WHO Drug Information, Vol. 5, No. 3, 1991)

p. 9 **nadroparinum calcium**
nadroparin calcium

replace the definition by the following:
Calcium salt of a low molecular mass heparin obtained by nitrous acid depolymerization of heparin from pork intestinal mucosa, followed by fractionation to eliminate selectively most of the chains with a molecular mass lower than 2000; the majority of the components have a 2-*O*-sulfo-α-L-idopyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol structure at the reducing end of their chain; the mass-average molecular mass ranges between 3600 and 5000 with a characteristic value of about 4300; the degree of sulfatation is about 2.1 per disaccharidic unit.

p. 109 nadroparine calcique

remplacer la description par la suivante:
Sel calcique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymerisation, au moyen d'acide nitreux, d'héparine de muqueuse intestinale de porc; la majorité des composants de la nadroparine sodique possèdent une structure acide 2-*O*-sulfo-α-L-idopyranosuronique à l'extrémité non réductrice de leur chaîne et une structure 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol à l'extrémité réductrice de leur chaîne; la masse moléculaire relative moyenne est de 3600 à 5000, avec une valeur caractéristique de 4300 environ; le degré de sulfatation est 2.1 environ par unité disaccharidique.

p. 110 nadroparina cálcica

sustituyase la descripción por la siguiente:
Sal cálcica de una heparina de baja masa molecular obtenida por despolimerización con ácido nitroso de la heparina de la mucosa intestinal de cerdo seguida de fraccionamiento a fin de eliminar selectivamente la mayor parte de las cadenas de masa molecular inferior a 2000; la mayoría de los componentes tienen una estructura de ácido 2-O-sulfo-α-L-idopiranosurónico en el extremo no reductor y una estructura de 6-*O*-sulfo-2,5-anhidro-D-manitol en el extremo reductor de la cadena; la masa molecular relativa media es de 3600 a 5000, con un valor característico de 4300 aproximadamente; el grado de sulfatación es de 2.1 por unidad de disacárido.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 35
Dénominations communes internationales recommendées (DCI Rec.): Liste 35
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Liste 35
(WHO Drug Information, Vol. 9, No. 3, 1995)

p. 8	*delete/supprimer/suprimase*	*insert/insérer/insértese*
	dacliximabum	daclizumabum
	dacliximab	daclizumab
	dacliximab	daclizumab
	dacliximab	daclizumab

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 38
(WHO Drug Information, Vol. 11, No. 3, 1997)

p. 174	*suprimase*	*insértese*
	omiloxetino	omiloxetina

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in uneven numbers of proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les numéros impaires des listes des DCIs proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en los números impares de las listas de DCI propuestas.

Printed in Malta
97/11900 - Interprint - 5300

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="4">デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="4">別紙</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="4">再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="4">通常，成人にはデニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 9 μg/kg を 1 時間かけて 5 日間点滴静注した後，16 日間休薬する。この 21 日間を 1 サイクルとして，最大 8 サイクル投与を繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td colspan="4">原体：デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）
製剤：レミトロ点滴静注用 300 μg
（1 バイアル中にデニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）330 μg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="11">毒性</td><td colspan="4">(1) 急性（旧製剤 E7272）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td colspan="2">投与経路</td><td>概略の致死量</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td colspan="2">腹腔内</td><td>15 μg/例</td></tr>
<tr><td>モルモット</td><td colspan="2">腹腔内</td><td>450 μg/例</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td colspan="2">皮下</td><td>>2430 μg/kg/日</td></tr>
<tr><td colspan="4">(2) 亜急性・慢性（投与経路：静脈内）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間
[試験番号]</td><td>投与量
（μg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td colspan="4">E7272（旧製剤）</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>14 日間
[[redacted]066]</td><td>0, 19, 38, 77, 164, 327, 653</td><td>≥19: 体重増加抑制，肺（出血，急性炎症），リンパ組織（リンパ球減少と過形成）
77: 肺（壊死）
≥77: 体重減少，腎（好酸球浸潤，尿細管壊死），肝（壊死，髄外造血の亢進，脂肪変化），副腎（皮髄境界部壊死），脾（リンパ球減少と過形成），胸腺（壊死，胸腺細胞減少），大腿骨（骨髄の造血亢進），AST, ALT の上昇
164: 肺（慢性炎症）
≥164: 活動性の低下
327: 削痩，死亡（2 例），瀕死（8 例）
≥327: 粗毛，姿勢異常，異常呼吸，AST, BUN, クレアチニンの上昇
653: ALP の上昇，死亡（4 例），瀕死（6 例）</td></tr>
</table>

毒性	(2) 亜急性・慢性（投与経路：静脈内）			
	動物種	投与期間 [試験番号]	投与量 （μg/kg/日）	主な所見
	E7272（旧製剤）			
	ラット	5 日間/ 2 週間×3 サイクル [[redacted]059]	0, 2, 10, 40	無毒性量：<2 ≥2：色素性鼻汁，腎，肝，肺，脾，精巣上体及び前立腺を含む多数の臓器における血管周囲のリンパ球浸潤（用量依存的），副腎皮質の空胞増加（用量依存的），投与部位の軽度な変化 ≥10：耳介の肥厚及び発赤，体重減少及び体重増加抑制（雌），軽度の ALT 及び AST の増加（雄），肝の相対重量の増加（雄），副腎重量の減少（雄） 40：紅涙及び活動性の低下，体重減少及び体重増加抑制（雄），摂餌量の減少 1・2 サイクル投与終了後：白血球及びリンパ球減少，好中球の増加， 3 サイクル投与終了後：白血球及びリンパ球の増加（雄），軽度の ALT 及び AST の増加（雌），肝の相対重量の増加（雌），腎及び脾の相対重量の増加
	カニクイザル	14 日間 [[redacted]067]	31	投与部位の紫斑，粘膜蒼白，軽度の脱水，体重減少，白血球及びリンパ球の減少，単球の増加，AST，ALT，クレアチニンの上昇，アルブミンの減少 雌 1 例を昏睡状態により早期剖検（29 日目），リンパ節（リンパ球減少），肝（急性炎症，髄外造血，胆管上皮肥大，微小膿瘍）及び胆嚢（急性炎症），骨髄（赤血球系骨髄細胞及び幼若巨核球の増加），貧血

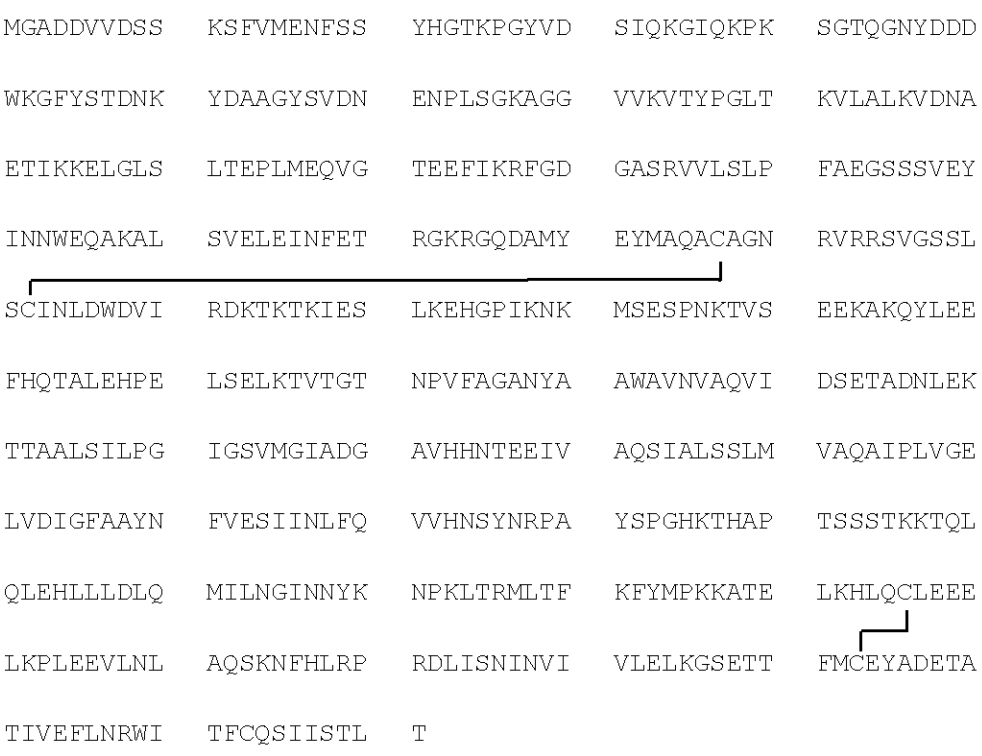
毒性	(2) 亜急性・慢性（投与経路：静脈内）			
	動物種	投与期間 [試験番号]	投与量 （μg/kg/日）	主な所見
	E7272（旧製剤）			
	カニクイザル	29-30 日間 15 日間 15 日間/30 日間の 2 サイクル [[redacted]107]	0, 2.5, 10, 25	無毒性量：<2.5 ≥2.5：体重減少及び摂餌量減少（用量依存的），リンパ球減少 ≥10：異常便（下痢／軟便），食欲不振，脱水，活動性の低下，削痩，脾腫大，リンパ節の腫大，ALT，AST（肝細胞の空胞化，壊死，及び単細胞性変性と相関），血清グロブリン，及び LDH の増加，GGT，カルシウム，血清アルブミン及び総タンパクの減少，種々の臓器における単核細胞浸潤及び好酸球浸潤，多核巨細胞形成，脾，胸腺及びリンパ節におけるリンパ球減少，肝における肝細胞空胞化，壊死，単細胞性変性，クッパー細胞の色素沈着及び肥大，及び血管炎，腎における糸球体の細胞数増加，脾の赤脾髄における内皮細胞の過形成 25：死亡または瀕死，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値の軽度の減少，網状赤血球の軽度増加，脾重量の増加（赤脾髄における細胞浸潤及び内皮細胞過形成と関連），胸腺重量の減少（胸腺小型，リンパ球枯渇，リンパ球減少）
	E7777			
	ラット	5 日間/2 週間の 3 サイクル [1010-0351]	0, 2, 10, 40	無毒性量：<2 ≥2：被毛の汚れ，摂餌量減少，体重増加抑制，リンパ球の減少，種々の臓器・組織におけるリンパ球及び好酸球浸潤（用量依存的） ≥10：網状赤血球，AST，ALT 及び γ-GT の軽度増加，副腎皮質の空胞化（雄） 40：死亡または瀕死，便性状及び排便量の変化，活動性の低下，円背位，触知時冷感，好中球の増加，ALT，AST，ALP，γ-GT，BUN 及びクレアチニンなどの肝及び腎機能パラメータの変動並びにアルブミン及びコレステロールの減少，赤血球量の減少，血小板の増加，

<table>
<tr><td rowspan="4">毒性</td><td colspan="4">(2) 亜急性・慢性（投与経路：静脈内）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間
[試験番号]</td><td>投与量
（μg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td colspan="4">E7777</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>5 日間/2 週間の 3 サイクル
[1010-0351]</td><td>0, 2, 10, 40</td><td>40（続き）：PT 及び APTT の延長（雄），副腎及び下垂体重量の減少，肺及び脾の相対重量の増加，リンパ節及び脾の肥大，腎，肝，ハーダー腺，甲状腺，消化管，肺及び副腎を含む多臓器の色調の変化，雄生殖器の小型，皮膚のびらん及び肺の慢性炎症，副腎皮質の空胞化（雌）</td></tr>
<tr><td></td><td>5 日間/2 週間の 7 サイクル
[E[redacted]0280]</td><td>0, 2, 10, 20</td><td>無毒性量：<2
≥2：臼歯歯肉の細胞浸潤（雄 1 例のみ）
≥10：耳介の腫脹，歯の白色変化，摂餌量減少ならびに体重減少（雄），臼歯，甲状腺，耳介における病理変化
20：死亡または瀕死，摂餌量及び体重減少，白血球，好中球，好酸球，好塩基球，単球数の増加（雄），および血小板の増加，種々の臓器・組織におけるリンパ球及び好酸球浸潤に関連する二次的な病理変化（切歯，腎，精巣，精巣上体，前立腺，精嚢・凝固腺），副腎皮質の空胞化，骨髄での造血亢進</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="4">再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫及び皮膚 T 細胞性リンパ腫を対象とした国内第 2 相試験において本剤を投与した 37 例中 37 例（100%）に副作用が認められた。

副作用発現率　37/37=100%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>33（89.2）</td></tr><tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>32（86.5）</td></tr><tr><td>リンパ球減少症</td><td>26（70.3）</td></tr><tr><td>低アルブミン血症</td><td>23（62.2）</td></tr><tr><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>17（45.9）</td></tr><tr><td>発熱</td><td>16（43.2）</td></tr><tr><td colspan="2">等</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="4">エーザイ株式会社</td></tr>
</table>

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



第3部　品質に関する文書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	3.2.S.1.1	Nomenclature 名称（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	—	—	外国	社内報	評価資料
2	3.2.S.1.2	Structure 構造（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	—	—	外国	社内報	評価資料
3	3.2.S.1.3	General Properties 一般特性（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国) [redacted] [redacted]（ 米国）	外国	社内報	評価資料
4	3.2.S.2.1	Manufacturer(s) 製造業者（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	—	—	外国	社内報	評価資料
5	3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造方法及びプロセス・コントロール（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
6	3.2.S.2.3	Control of Materials 原材料の管理（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	19[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)／ [redacted](米国) ／[redacted] (米国)／ [redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
7	3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)／ [redacted](米国) ／[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
8	3.2.S.2.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション／プロセス評価（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
9	3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc.（米国）／[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
10	3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics 構造その他の特性の解明（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
11	3.2.S.3.2	Impurities 不純物（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	19[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
12	3.2.S.4.1	Specification 規格及び試験方法（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	—	—	外国	社内報	評価資料
13	3.2.S.4.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）（デニロイキン　ジフチトクス）	Eisai Inc. / Exton Site	—	—	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
14	3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法(分析方法)のバリデーション(デニロイキン　ジフチトクス)	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)	外国	社内報	評価資料
15	3.2.S.4.4	Batch Analyses ロット分析(デニロイキン ジフチトクス)	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)	外国	社内報	評価資料
16	3.2.S.4.5	Justification of Specification 規格及び試験方法の妥当性(デニロイキン　ジフチトクス)	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc.(米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
17	3.2.S.5	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質(デニロイキン　ジフチトクス)	Eisai Inc. / Exton Site	—	[redacted](米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)／[redacted](米国)	外国	社内報	評価資料
18	3.2.S.6	Container Closure System 容器及び施栓系(デニロイキン　ジフチトクス)	Eisai Inc. / Exton Site	—	—	外国	社内報	評価資料
19	3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions 安定性のまとめ及び結論(デニロイキン　ジフチトクス)	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]	[redacted](米国)／[redacted](米国)	外国	社内報	評価資料
20	3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施(デニロイキン　ジフチトクス)	Eisai Inc. / Exton Site	—	—	外国	社内報	評価資料
21	3.2.S.7.3	Stability Data 安定性データ(デニロイキン　ジフチトクス)	Eisai Inc. / Exton Site	20[redacted]	[redacted](米国)／[redacted](米国)	外国	社内報	評価資料
22	3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product 製剤及び処方（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc.（米国）／エーザイ株式会社	外国／国内	社内報	評価資料
23	3.2.P.2.1	Components of the Drug Product 製剤成分（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc.（米国）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
24	3.2.P.2.2	Drug Product 製剤（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc.（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／エーザイ株式会社	国内／外国	社内報	評価資料
25	3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社／Eisai Inc.（米国）／[redacted]（イタリア）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
26	3.2.P.2.4	Container Closure System 容器及び施栓系（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（イタリア）／[redacted]（ベルギー）	外国	社内報	評価資料
27	3.2.P.2.5	Microbiological Attributes 微生物学的観点からみた特徴（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]	[redacted]（イタリア）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
28	3.2.P.2.6	Compatibility 溶解液や使用時の容器／用具との適合性（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社 ／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
29	3.2.P.3.1	Manufacturer(s) 製造者（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	－	－	評価資料
30	3.2.P.3.2	Batch Formula 製造処方（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	－	－	評価資料
31	3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造工程及びプロセス・コントロール（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（イタリア）／ エーザイ株式会社	国内／外国	社内報	評価資料
32	3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（イタリア）／ エーザイ株式会社	国内／外国	社内報	評価資料
33	3.2.P.3.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション／プロセス評価（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]／ [redacted]（イタリア） ／ [redacted] [redacted]（イタリア）	外国	社内報	評価資料
34	3.2.P.4.1	Specifications 規格及び試験方法（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	外国	社内報	評価資料
35	3.2.P.4.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	外国	社内報	評価資料
36	3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法（分析方法）のバリデーション（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	外国	社内報	評価資料
37	3.2.P.4.4	Justification of Specifications 規格及び試験方法の妥当性（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	外国	社内報	評価資料
38	3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin ヒト又は動物起源の添加剤（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	外国	社内報	評価資料
39	3.2.P.4.6	Novel Excipients 新規添加剤（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
40	3.2.P.5.1	Specification(s) 規格及び試験方法（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
41	3.2.P.5.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	国内／外国	社内報	評価資料
42	3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法（分析方法）のバリデーション（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]／[redacted]（イタリア）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
43	3.2.P.5.4	Batch Analyses ロット分析（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／Eisai Inc.（米国）／[redacted]（イタリア）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]／エーザイ株式会社	国内／外国	社内報	評価資料
44	3.2.P.5.5	Characterization of Impurities 不純物の特性（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
45	3.2.P.5.6	Justification of Specification(s) 規格及び試験方法の妥当性（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）／エーザイ株式会社	国内／外国	社内報	評価資料
46	3.2.P.6	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	外国	社内報	評価資料
47	3.2.P.7	Container Closure System 容器及び施栓系（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	外国	社内報	評価資料
48	3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion 安定性のまとめ及び結論（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]	[redacted]（イタリア）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]	国内／外国	社内報	評価資料
49	3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	－	－	－	－	評価資料
50	3.2.P.8.3	Stability Data 安定性データ（レミトロ点滴静注用 300 μg）	エーザイ株式会社	20[redacted]	[redacted]（イタリア）／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）／[redacted]	国内／外国	社内報	評価資料
51	3.2.A.1	Facilities and Equipment ([redacted]) 製造施設及び設備([redacted])(レミトロ点滴静注用 300 μg)	エーザイ株式会社	－	[redacted](米国)	外国	社内報	評価資料
52	3.2.A.1	Facilities and Equipment ([redacted]) 製造施設及び設備([redacted])(レミトロ点滴静注用 300 μg)	エーザイ株式会社	－	[redacted](イタリア)	外国	社内報	評価資料
53	3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation 外来性感染性物質の安全性評価(レミトロ点滴静注用 300 μg)	エーザイ株式会社	－	－	外国	社内報	評価資料

3.3 参考文献

番号	タイトル
1	Williams D. P., Parker K., Bacha, P., et al, Diphtheria toxin receptor binding domain substitution with interleukin-2: genetic construction and properties of a diphtheria toxin-related interleukin-2 fusion protein, Protein Engineering, 1987, 1 (6), 493-498.
2	Williams D. P., Regier D., Akiyoshi D., et.al., Design, synthesis and expression of a human interleukin-2 gene incorporating the codon usage bias found in highly expressed Escherichia coli genes, Nucleic Acids Research, 1988, 16 (22), 10453-10467.

第4部　非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.1.1.1	Interleukin 2 (IL-2) Receptor Expression and Sensitivity to Diphtheria Fusion Toxin DAB_{389}IL-2 in Cultured Hematopoietic Cells (Re et al, 1996)	Re G Gian	1996.6 (publish年月)	Medical University of South Carolina (米国)	外国	Cancer Reseach 1996;56:2590	参考資料
2	4.2.1.1.2	IL-2 Receptor Contact Time Studies with Activated Human $CD8^+$ and $CD4^+$ Lymphocytes ([redacted]154)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
3	4.2.1.1.3	In Vitro Studies on the Interaction of DAB_{389}IL-2 with Human $CD4^+$ Lymphocytes and $CD8^+$ Lymphocytes ([redacted]148)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
4	4.2.1.1.4	In Vitro Studies Comparing the Mechanism of Action of Native DAB_{389}IL-2 and Trypsin-Nicked DAB_{389}IL-2 on Tumor Cells and on Activated Normal Lymphocytes ([redacted]084)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
5	4.2.1.1.5	Characterization of the Specificity, Kinetics and Mechanism of DAB_{389}IL-2 Cytotoxicity and Correlation with IL-2 Receptor Expression in a Panel of Tumor Cell Lines ([redacted]067)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
6	4.2.1.1.6	In Vitro Studies on the Interaction of DAB_{389}IL-2 with Human Peripheral Blood Mononuclear Cells ([redacted]147)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
7	4.2.1.1.7	In Vitro Studies on the Mechanism of DAB_{389}IL-2 Induced Cell Death ([redacted]011)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
8	4.2.1.1.8	Effect of In Vitro Exposure to ONTAK® on Human Peripheral Blood Regulatory T Lymphocyte Populations (PPC20[redacted]-06N)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
9	4.2.1.1.9	Effect of In Vitro Exposure to ONTAK® on Murine Splenocyte Regulatory T lymphocyte Populations (PPC20[redacted]-04N)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
10	4.2.1.1.10	Effect of In Vitro Exposure to ONTAK® on Murine Splenocyte Regulatory T lymphocyte Function (PPC20[redacted]-05N)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
11	4.2.1.1.11	Impact of Dose and Schedule of DAB_{389}IL-2 in a Murine Model of Interleukin-2 Receptor Expressing Malignancy: A Summary Report ([redacted]012)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
12	4.2.1.1.12	Generation of an Active Metabolite of DAB_{389}IL-2 by Proteolytic Cleavage Between the Active and Membrane Associating Domains: A Summary Report ([redacted]042)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
13	4.2.1.1.13	Impact of Treatment with DAB_{389}IL-2 on Preimmune and Naïve C57BL/6 Mice in the CP3 Model of IL-2R Expressing Malignancy ([redacted]126)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
14	4.2.1.1.14	Adoptive Transfer of Lymph Node Cells from CP3-Injected Mice: Evaluation of Subsequent Tumor Development and Sensitivity to DAB_{389}IL-2 ([redacted]069)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
15	4.2.1.1.15	Specificity Studies in the EL-4 Model of IL-2R Negative Malignancy, Tumorigenicity of the p388 IL-2R Negative Cell Line, and Specificity Studies in the P388 Model of IL-2R Negative Malignancy ([redacted]055)	[redacted]	19[redacted] (QA年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
16	4.2.1.1.16	Evaluation of the Antitumor Efficacy of ONTAK® Against Subcutaneous CT26 Murine Colon Tumor Isografts (PPC20[redacted]-07N)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
17	4.2.1.1.17	Evaluation of the Antitumor Efficacy of ONTAK® Against Subcutaneous CT26 Murine Colon Tumor Isografts in Athymic Mice (PPC20[redacted]-08N)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
18	4.2.1.1.18	Evaluation of the Antitumor Efficacy of ONTAK® Against Subcutaneous B16F10 Murine Melanoma Isografts in Immunocompetent C57BL/6 Mice (PPC20[redacted]-09N)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
19	4.2.1.3.1.	The Acute Effects of LY335348 on Spontaneous Activity Following Intravenous Administration in Male CD-1 Mice ([redacted]094)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
20	4.2.1.3.2	The Acute Cardiovascular Effects of LY335348 Administered Intravenously to Conscious Male Sprague Dawley Rats ([redacted]149)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
21	4.2.1.3.3	Estimation of Glomerular Filtration Rate and Renal Plasma Flow Following Intravenous Administration of DAB_{389}IL-2 to Sprague Dawley Rats ([redacted]152)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料

4.2.2　薬物動態試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.2.1.1	Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-DAB 389 IL-2 Antibodies in Rat Serum (HPV)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
2	4.2.2.2.1	Pharmacokinetic Analysis of DAB_{389}IL-2 Serum Concentrations in Naïve and Preimmune Rats: a Summary Report ([redacted]118)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
3	4.2.2.2.2	Pharmacokinetics of E7272 (Improved Process Batch Versus Commercial Batch) After Intravenous Administrations in Male Sprague Dawley Rats (DMPKAP20[redacted]-052)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc.（米国）	外国	社内報	評価資料
4	4.2.2.2.3	E7272: A 4-week Intermittent Intravenous Injection Pharmacokinetic Study in Rats (DMPKAP20[redacted]-063)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc.（米国）	外国	社内報	評価資料
5	4.2.2.3.1	Biodistribution and Excretion of [^{35}S] DAB_{389}IL-2 in Naïve and Preimmune Sprague Dawley Rats ([redacted]026)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
6	4.2.2.3.2	Placental Transfer of [^{35}S] DAB_{389}IL-2 in Sprague Dawley Rats ([redacted]025)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料

4.2.3　毒性試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.3.1.1	Acute Toxicity of Citrate Formulated $DAB_{389}IL-2$ Following Intraperitoneal Injection in Mice and Guinea Pigs: Summary of Step-Down Studies ([redacted]012)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
2	4.2.3.1.2	A Single Dose Subcutaneous Toxicity Study of $DAB_{389}IL-2$ in Sprague Dawley Rats, with a 14 Day Observation Period ([redacted]093)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
3	4.2.3.2.1	Comparative Toxicity Evaluation of $DAB_{486}IL-2$ vs. $DAB_{389}IL-2$ Administered Intravenously to Mice ([redacted]066)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
4	4.2.3.2.2	Toxicity of $DAB_{389}IL-2$ Administered Intravenously for Two Weeks in Mice: An Exploratory Study With a Recovery Period ([redacted]015)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
5	4.2.3.2.3	Hepatic Toxicity in Mice Following Intravenous Administration of $DAB_{389}IL-2$ for Twenty-Eight Days with a Recovery Period: An Exploratory Study ([redacted]164)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
6	4.2.3.2.4	Toxicity of $DAB_{389}IL-2$ Administered Intravenously for Four Weeks in Mice: An Exploratory Study ([redacted]014)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
7	4.2.3.2.5	Hepatic Toxicity in Rats Following Intravenous Administration of $DAB_{389}IL-2$ for Twenty-Eight Days with a Recovery Period: An Exploratory Study ([redacted]163)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
8	4.2.3.2.6	A Comparison of $DAB_{389}IL-2$ Toxicity and Pharmacokinetics in Male and Female Rats Following Intravenous Bolus Administration: A Summary Report ([redacted]002)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料

9	4.2.3.2.7	A 6-Week Toxicity Study Using Sprague Dawley Rats Given Intermittent Intravenous Injections of LY335348 and a Companion Blood Level Study ([redacted]059)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
10	4.2.3.2.8	E7272: A 6-Week Intermittent Intravenous Toxicity Study in Rats (1010-0351)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (カナダ)	外国	社内報	評価資料
11	4.2.3.2.9	E7777: A 14-Week Intermittent Intravenous Dose Toxicity Study in Rats (B[redacted]0280)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
12	4.2.3.2.10	A Study to Compare the Clearance Pattern and Toxicity of Two Related Test Articles Following Administration by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys ([redacted]067)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
13	4.2.3.2.11	Evaluation of Toxicity and Pharmacokinetics of DAB_{389}IL-2 in Cynomolgus Monleys (Macaca fascicularis) Following 30 Days of Intravenous Administration ([redacted]107)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
14	4.2.3.2.12	Antibody Levels and Pharmacokinetic Analysis of Serum Concentrations From Cynomolgus Monkeys Receiving DAB_{389}IL-2 Intravenously for up to Thirty Days ([redacted]117)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
15	4.2.3.3.1.1	The Effect of LY335348 on the Induction of Reverse Mutations in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* Using the Ames Test ([redacted]110)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
16	4.2.3.3.1.2	The Effect of LY335348 on the *In Vitro* Induction of Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary Cells ([redacted]109)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
17	4.2.3.7.2.1	Immunotoxicity of DAB_{389}IL-2 Administered Intravenously for Ten Days in Mice: A Summary Report ([redacted]020)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料

18	4.2.3.7.2.2	Toxicity of DAB_{389}IL-2 Administered Intravenously for Ten Days in Naive and Preimmunized Mice: An Exploratory Study ([redacted]013)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
19	4.2.3.7.2.3	Serial Histopathological Examination of Sprague Dawley Rats Following Intravenous Administration of DAB_{389}IL-2 ([redacted]150)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
20	4.2.3.7.3.1	*In Vitro* Inhibition of Protein Synthesis by DAB_{389}IL-2 in Primary Cultures of Rat Hepatocytes, Kupffer Cells, and Renal Proximal Tubule Epithelial Cells ([redacted]111)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
21	4.2.3.7.3.2	Effect of DAB_{389}IL-2 After 20-hour Exposure in Human Liver and Kidney Slices ([redacted]068)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
22	4.2.3.7.3.3	Evaluation of DAB_{389}IL-2 Cytotoxicity and IL-2R Expression in a Panel of Primary Human Cell Types ([redacted]066)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
23	4.2.3.7.3.4	Evaluation of the Impact of DAB_{389}IL-2 on Primary Cultures of Human Endothelial Cells ([redacted]114)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
24	4.2.3.7.3.5	Measurement of Capillary Permeability Following Intravenous Administration of DAB_{389}IL-2 to Naive and Preimmune Sprague Dawley Rats ([redacted]151)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
25	4.2.3.7.3.6	Plasma Cytokine Levels Following Intravenous Administration of DAB_{389}IL-2 to Sprague Dawley Rats ([redacted]153)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
26	4.2.3.7.6.1	*In vivo* Biological Activity of DAB_{389}IL-2 Final Drug Product, Monomer and Product-related Aggregates Administered Intravenously to Female Rats ([redacted]122)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料

27	4.2.3.7.6.2	Immunogenicity of $DAB_{389}IL\text{-}2$ Final Drug Product, Monomer and Product-related Aggregates Administered Intravenously to Female Rats ([redacted]092)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
28	4.2.3.7.7.1	In Vitro Studies to Determine the Mechanism of Action and Specificity of $DAB_{389}IL\text{-}2$ with Comparisons to $DAB_{486}IL\text{-}2$: A Summary Report ([redacted]032)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
29	4.2.3.7.7.2	Immunohistochemical Localization of Rat Interleukin-2 Receptor in Selected Tissues using ART 18 ([redacted]130)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
30	4.2.3.7.7.3	Immunohistochemical Localization of Interleukin-2 Receptor in Selected Human Tissues ([redacted]131)	[redacted]	19[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
31	4.2.3.7.7.4	A Comparison of the Toxicity, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of $DAB_{389}IL\text{-}2$ Final Drug Product and the N-Terminal Amino Acid Variants (Methionine-$DAB_{389}IL\text{-}2$ and Glycine-$DAB_{389}IL\text{-}2$): A Summary Report ([redacted]162)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
32	4.2.3.7.7.5	Toxicity of $DAB_{389}IL\text{-}2$, $DA_{glu53}B_{389}IL\text{-}2$ and $DAB_{389}IL\text{-}2_{\Delta 8\text{-}19}$ Administered Intravenously for Ten Days in Mice: A Comparison Study ([redacted]016)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
33	4.2.3.7.7.6	A Comparison of the Toxicity and Pharmacokinetics of $DAB_{389}IL\text{-}2$, $DA_{glu53}B_{389}IL\text{-}2$ and $DAB_{389}IL\text{-}2_{\Delta 8\text{-}19}$ in Rats: A Summary Report ([redacted]093)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
34	4.2.3.7.7.7	A Twenty-Eight Day Study in Sprague Dawley Rats Comparing the Pathological Changes Caused by $DAB_{389}IL\text{-}2$ and Two Agalogs of $DAB_{389}IL\text{-}2$ with Greatly Reduced Activity ($DA_{glu53}B_{389}IL\text{-}2$ and $DAB_{389}IL\text{-}2_{\Delta 8\text{-}19}$) ([redacted]131)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料
35	4.2.3.7.7.8	Effect of Diet on the Toxicity of $DAB_{389}IL\text{-}2$ Administered Intraveously to Rabbits ([redacted]068)	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料