ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

Huya Japan 合同会社

1.7 同種同効品一覧表

ツシジノスタット及び同種同効品の情報を表 1.7-1 に示す。同様の効能・効果（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）を有する薬剤としてレナリドミド水和物及びモガムリズマブを選択した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

		同様の効能・効果を持つ同種同効品	
販売名	ハイヤスタ錠 10mg	レブラミド®カプセル 2.5mg／5mg	ポテリジオ®点滴静注 20mg
一般的名称	ツシジノスタット	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	Huya Japan 合同会社	セルジーン株式会社	協和キリン株式会社
効能・効果	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫	• 多発性骨髄腫 • 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 • 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 • 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	• 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
添付文書作成・改訂年月	－	2020 年 2 月改訂（第 1 版）	2020 年 9 月改訂（第 2 版）

＊2020年2月改訂（第1版、効能変更）
貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

抗造血器悪性腫瘍剤
レナリドミド水和物カプセル

レブラミド® カプセル2.5mg
レブラミド® カプセル5mg
Revlimid® Capsules

毒薬
処方箋医薬品[注)]

	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
承認番号	22700AMX01030000	22200AMX00381000
販売開始	2015年12月	2010年7月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1.警告

1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5 参照]

1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること[1)]。[2.2、9.5 参照]

1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5 参照]

1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[9.4.2、16.3 参照]

1.5 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。

1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5 参照］

2.2 適正管理手順を遵守できない患者［1.2、9.5 参照］

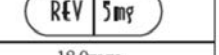
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
有効成分（1カプセル中）		レナリドミド2.5mg（レナリドミド水和物として2.587mg）	レナリドミド5mg（レナリドミド水和物として5.174mg）
添加剤	カプセル内容物	無水乳糖、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	無水乳糖、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、青色2号、黄色三二酸化鉄	ゼラチン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
色		ボディ：白色～灰黄白色（不透明） キャップ：青緑色（不透明）	白色～灰黄白色（不透明）
剤形		硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形			
大きさ	長径	14.3mm	18.0mm
	短径	5.32mm	6.35mm
	カプセル号数	4	2

＊4. 効能又は効果

○多発性骨髄腫
○5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
○再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5.1「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。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5.2 際予後判定システム（International prognostic scoring system：IPSS）によるリスク分類の中間－2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

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。

＊6. 用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。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。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。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。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回20mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。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

〈効能共通〉

7.1 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、投与量及び投与間隔の調節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。[9.2、16.6.1 参照]

7.2 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{max}の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。[16.2.1 参照]

7.3 血小板減少又は好中球減少を除くGrade 3又は4の副作用（GradeはCTCAEに基づく）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

〈多発性骨髄腫〉

7.4 本剤を含むが　化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。

7.5 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.6 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

未治療の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。
好中球減少	500/μL未満に減少又は発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合）	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。

本剤を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を5mgずつ増量（2.5mg投与の場合は5mgへ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

再発又は難治性の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 ・その後1,000/μL以上に回復（ただし、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 ・その後1,000/μL以上に回復（ただし、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

7.7 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル[注]下げた用量で再開。 ・測定値が50,000/μL以上に回復した場合。 ・7日以上の間隔をあけて測定値が2回以上25,000/μLから50,000/μLであった場合。
好中球減少	500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が500/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル[注]下げた用量で再開。

注）再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mgを経口投与する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

7.8 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。

7.9 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が50,000/μL以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・10,000/μL未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から1用量レベル[注]下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
好中球減少	500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が1,000/μL以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・発熱性好中球減少症［好中球数500/μL未満かつ体温38.5℃以上の発熱（適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5日以上持続）］の場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル(注)下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

注）再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回25mgを連日経口投与する。
用量レベル1	1日1回20mgを連日経口投与する。
用量レベル2	1日1回15mgを連日経口投与する。
用量レベル3	1日1回10mgを連日経口投与する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

＊7.10 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で投与すること。

＊7.11 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3 参照］

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	50,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度50,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満が7日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合） 又は 500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度以下の事象が発現 1,000/μL未満が7日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合） 又は 500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。［16.3 参照］

8.2 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髄抑制が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。［7.6、7.7、7.9、7.11、9.1.2、11.1.3 参照］

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス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。［9.1.5、11.1.4 参照］

8.4 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定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。［11.1.8 参照］

8.6 甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.12 参照］

8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.17 参照］

＊8.8 本剤の投与により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等を特徴とする腫瘍フレア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。

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 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。［1.6、11.1.1 参照］

9.1.2 骨髄抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。［7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、11.1.3 参照］

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

9.1.5 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）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査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。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.3、11.1.4 参照］

9.2 腎機能障害患者

投与量及び投与間隔の調節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。副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。［7.1、16.6.1 参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［1.3、9.5 参照］

9.4.2 男性には、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[1.4、16.3 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投与しないこと。カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.18 参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

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。

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
＊ジギタリス製剤（ジゴキシン等）[16.7.1 参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明

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 深部静脈血栓症（6.2%）、**肺塞栓症**（3.0%）[1.6、9.1.1 参照]

＊11.1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作（1.5%）

＊11.1.3 骨髄抑制

汎血球減少症（1.1%）、好中球減少症（40.1%）、血小板減少症（19.2%）、貧血（20.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。[7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、9.1.2 参照]

＊11.1.4 感染症（22.0%）

肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、9.1.5 参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.1%）

＊11.1.7 過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、発疹（14.0%）、蕁麻疹（0.6%）等の過敏症があらわれることがある。

＊11.1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、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]

11.1.9 間質性肺疾患（0.3%）

＊11.1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈

心筋梗塞（0.4%）、心不全（1.1%）、心房細動等の不整脈（3.1%）が報告されている。

＊11.1.11 末梢神経障害

錯感覚（7.5%）、末梢性ニューロパチー（5.5%）、感覚鈍麻（3.3%）、筋力低下（2.2%）等の末梢神経障害が報告されている。

＊11.1.12 甲状腺機能低下症（0.9%）[8.6 参照]

11.1.13 消化管穿孔（0.1%）

＊11.1.14 起立性低血圧（0.4%）

11.1.15 痙攣（頻度不明）

＊11.1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%）

AST、ALT、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

＊11.1.17 重篤な腎障害（2.2%）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.18 催奇形性（頻度不明）

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。[9.5 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
＊胃腸	便秘（21.2%）、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎
心臓			動悸
血管		低血圧	高血圧、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嗄声
筋骨格	筋痙縮	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頚部痛
内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群
代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高クロール血症、低尿酸血症
血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固
＊精神・神経系	味覚異常	浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態	うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄
＊皮膚	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症	湿疹
眼		霧視、白内障	
＊その他	疲労（21.1%）、腫瘍フレア（10.9%）[注]、無力症、末梢性浮腫	発熱、体重減少、浮腫、倦怠感	悪寒、CRP増加、ALP増加、挫傷、LDH増加、胸痛、体重増加、転倒、フィブリンDダイマー増加、アミラーゼ増加

注）再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験並びに再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験結果に基づく発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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ある。

14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした３つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[2]。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした２つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[2]。

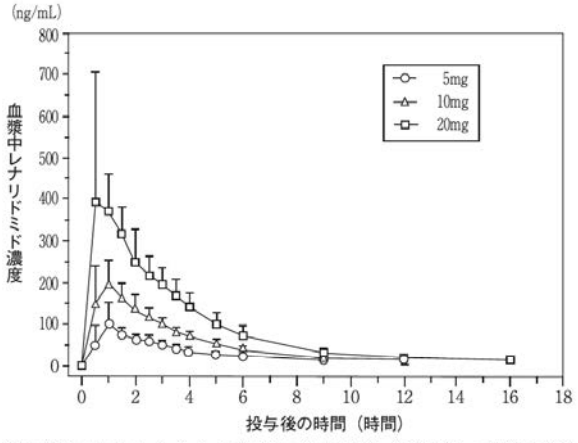
未治療の慢性リンパ性白血病（承認外効能・効果）患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群で対照（クロラムブシル（国内未承認））群と比較して死亡リスクが92%増加したことが報告されている。また、本剤投与群で対照群と比較して、心房細動、心筋梗塞、心不全等の重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かったことが報告されている[3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤３用量（5mg[注]、10mg、20mg[注]）を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～１時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約２～３時間であった[4),5)]。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ

用量	5mg[注]（７例）	10mg（７例）	20mg[注]（７例）
C_{max}（ng/mL）	113±35	227±46	521±195
AUC_∞（ng·h/mL）	345±59	727±115	1462±174
t_{max}（h）	1.0 (0.50, 2.5)	1.0 (0.50, 1.0)	0.50 (0.50, 1.5)
$t_{1/2}$（h）	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.1.2 反復投与

〈多発性骨髄腫〉

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤10mg[注]及び25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～１時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約２～３時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[4),6)]。

薬物動態パラメータ

用量	10mg[注]（３例）		25mg（６例）	
投与方法	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
C_{max}（ng/mL）	330±116	316±69	642±163	721±109
AUC_τ（ng·h/mL）	1063±300	1050±300	2835±1059	2892±952
t_{max}（h）	0.93 (0.50, 1.0)	0.5 (0.45, 1.0)	1.0 (0.43, 2.0)	0.97 (0.45, 1.5)
$t_{1/2}$（h）	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

５番染色体長腕部q31q33欠失を有し低リスク又は中間-１リスクの骨髄異形成症候群による貧血症状を伴う骨髄異形成症候群患者に本剤10mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与2.5時間及び2.9時間後にそれぞれ最高値に達し、$t_{1/2}$はそれぞれ3.3時間及び3.7時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[4)]。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与（６例）	反復投与（５例）
C_{max}（ng/mL）	145±56.0	155±46.6
AUC_τ（ng·h/mL）	925±344[a]	936±355
t_{max}（h）	2.52（1.00, 5.95）	2.93（1.00, 4.00）
$t_{1/2}$（h）	3.33±0.81[a]	3.70±1.20

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）
a：５例

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者に本剤25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約１時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約3.5時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[4),7)]。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与（６例）	反復投与（５例）
C_{max}（ng/mL）	503±80.8	498±91.3
AUC_τ（ng·h/mL）	2755±1078	2868±1033
t_{max}（h）	1.06（0.92, 2.00）	1.03（1.00, 2.17）
$t_{1/2}$（h）	3.51±1.04	3.71±0.95

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（17例）に本剤25mgを高脂肪・高カロリー食の食後に経口投与したときのAUC、C_{max}は空腹時に経口投与したときと比べてそれぞれ約20％、約50％低下し、t_{max}は約1.6時間延長した[8),9)]（外国人データ）。[7.2 参照]

16.3 分布

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30%であった（外国人データ）。また、健康成人（24例）に本剤25mgを反復経口投与したとき、精液中にレナリドミドは、最終投与から24時間後に検出されたが、最終投与から72時間後には精液中にレナリドミドは検出されなかった[10),11)]（外国人データ）。[1.4、8.1、9.4.2 参照]

16.4 代謝

*In vitro*試験ではレナリドミドはヒト肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれでも酸化や抱合等の代謝は受けなかった[12)]（外国人データ）。

16.5 排泄

レナリドミドの代謝は未変化体での排泄がほとんどである。健康成人に［^{14}C］レナリドミドを単回経口投与したとき、投与量の約82％の放射能が未変化体として尿中に排泄された[12)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

＊16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは増加した（中等症～重症（透析必要）腎障害で約３～５倍）。また、腎機能の低下に伴いレナリドミドの経口クリアランス（CL/F）、腎クリアランス（CL_R）は減少した[13),14)]（外国人データ）。[7.1、9.2 参照]

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能	正常（７例）	軽症（５例）	中等症（６例）	重症（透析不要）（６例）	重症（透析必要）（６例）
C_{max}（ng/mL）	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140
AUC_∞（ng·h/mL）	2181±703	2767±1094	6021±847	8191±1317	11121±2133
t_{max}（h）	1.0 (0.50, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (0.50, 1.5)	1.5 (0.50, 2.0)	1.3 (1.0, 2.0)
$t_{1/2}$（h）	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）
腎機能別クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）実測値
正常：83～145mL/min、軽症：57～74mL/min、中等症：33～46mL/min、重症：17～29mL/min

腎機能に障害のある患者に本剤を投与する場合は、下表に示すCL_{cr}値を参考値として本剤投与量及び投与間隔の調節を考慮すること。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

用法・用量	腎機能（CL_{cr}）		
	中等症 $30 \leq CL_{cr} < 60$mL/min	重症（透析不要） $CL_{cr} < 30$mL/min	重症（透析必要） $CL_{cr} < 30$mL/min
多発性骨髄腫	本剤10mgを１日１回投与で開始し、２サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを２日に１回投与	本剤 5mgを１日１回投与（透析日は透析後に投与）
５番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	本剤 5mgを１日１回投与	本剤2.5mgを１日１回投与[a]	本剤2.5mgを１日１回投与[b]（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫	本剤10mgを１日１回投与で開始し、投与開始56日経過後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを２日に１回投与	本剤 5mgを１日１回投与（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	本剤10mgを１日１回投与で開始し、２サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤 5mgを１日１回投与	本剤 5mgを１日１回投与（透析日は透析後に投与）

用法・用量はシミュレーションに基づき算出
a：本剤 5mgを２日に１回投与とすることもできる。
b：本剤 5mgを週３回投与とすることもできる。

16.7 薬物相互作用

＊16.7.1 ジゴキシン

健康成人（19例）に本剤（10mg[注]１日１回）を　復経口投与後にジゴキシン0.5mgを単回経口投与したとき、本剤投与下でのジゴキシンのC_{max}及びAUC_∞は本剤非投与下と比較して約14.0%増加した[15)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 その他の薬剤

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（６例）に本剤25mgをデキサメタゾン40mgと　復併用投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[6),16)]。

健康成人（14例）にP-糖蛋白阻害剤であるキニジン硫酸塩水和物（600mg１日２回）を　復経口投与後に本剤25mgを単回経口投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[17)]（外国人データ）。

健康成人（11例）にP-糖蛋白阻害剤／基質であるテムシロリムス25mgと本剤25mgを単回併用投与したとき、本剤及びテムシロリムスの薬物動態への影響は認められなかった[17)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量（１日量）は１日１回25mg（多発性骨髄腫）、１日１回10mg（５番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群）、１日１回25mg（再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫）、１日１回20mg（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（MM-025試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）の有効性を検討した。その結果、奏効率は83.3%［95%信頼区間：68.4, 98.2］（最良部分寛解3/24例、部分寛解17/24例）であった[18)]。

安全性評価症例26例中25例（96.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹12例（46.2%）、好中球減少症７例（26.9%）、便秘６例（23.1%）、血小板減少症６例（23.1%）、貧血５例（19.2%）、白血球減少症５例（19.2%）、皮膚乾燥３例（11.5%）、そう痒症３例（11.5%）、斑状丘疹状皮疹３例（11.5%）、口内炎３例（11.5%）、味覚異常３例（11.5%）、倦怠感３例（11.5%）であった[18)]。

注1）本剤の用法・用量は28日を１サイクルとし、１日１回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。国内臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を１サイクルとし、１日１回40mg（75歳を超える患者には20mg）を１、８、15、22日目に経口投与する。

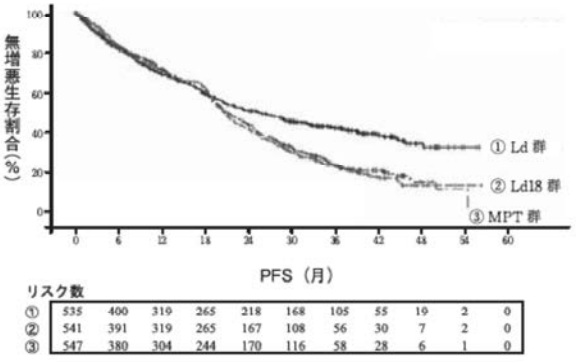
17.1.2 海外第Ⅲ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（MM-020試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）を病勢進行まで投与したLd群、Ld療法を18サイクル（72週、１サイクル：28日）投与したLd18群及びメルファラン0.25mg/kg、プレドニゾン 2mg/kg、サリドマイド200mgの併用療法を12サイクル（72週、１サイクル：42日）投与したMPT群の３群による有効性を検討した。その結果、Ld群ではMPT群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の有意な延長が認められた。なお、副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析結果では、有意な延長は認められていない[19)]。

有効性成績の要約（2013年５月24日データカットオフ）

	Ld群（535例）	Ld18群（541例）	MPT群（547例）
PFS			
イベント発生者数(%)	278（52.0）	348（64.3）	334（61.1）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	25.5 ［20.7, 29.4］	20.7 ［19.4, 22.0］	21.2 ［19.3, 23.2］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.72 ［0.61, 0.85］		
p値(Log-rank検定)	0.00006		
OS			
死亡患者数（%）	173（32.3）	192（35.5）	209（38.2）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	55.1 ［55.1, NE］	53.6 ［47.0, NE］	48.2 ［44.3, NE］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.78 ［0.64, 0.96］		
p値（Log-rank検定）	0.01685		

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：MPT群のハザードに対するLd群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数

①	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
②	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
③	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

PFSのKaplan-Meier曲線

Ld群の安全性評価症例において、532例中482例（90.6％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症169例（31.8％）、貧血125例（23.5％）、便秘119例（22.4％）、下痢112例（21.1％）、疲労107例（20.1％）、血小板減少症86例（16.2％）、末梢性感覚ニューロパチー85例（16.0％）、発疹73例（13.7％）、無力症60例（11.3％）、筋痙縮57例（10.7％）、白血球減少症56例（10.5％）、錯感覚56例（10.5％）であった。

Ld18群の安全性評価症例において、540例中481例（89.1％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症165例（30.6％）、便秘127例（23.5％）、疲労126例（23.3％）、貧血118例（21.9％）、下痢84例（15.6％）、発疹81例（15.0％）、末梢性感覚ニューロパチー76例（14.1％）、血小板減少症75例（13.9％）であった[19]。

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。

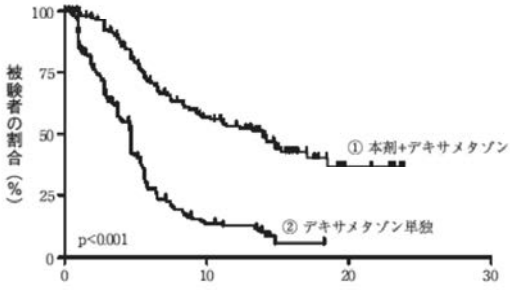
17.1.3 海外第Ⅲ相試験

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（MM-009試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法の有効性をデキサメタゾン40mg[注2)]単独療法と比較した。その結果、本剤＋デキサメタゾン群では、無増悪期間（TTP）、OSのいずれの評価に対しても、デキサメタゾン単独群と比べて有意に延長効果が認められた[20)、21)]。

有効性成績の要約
（二重盲検期間：2005年6月7日データカットオフ）

	本剤+デキサメタゾン群（177例）	デキサメタゾン単独群（176例）
TTP		
イベント発生者数(%)	73（41.2）	120（68.2）
中央値[a]（週）[95%信頼区間][b]	60.1 [41.1, 80.0]	20.1 [16.1, 21.1]
ハザード比[c] [95%信頼区間]	0.285 [0.210, 0.386]	
p値(Log-rank検定)	< 0.001	
OS		
死亡患者数（%）	37（20.9）	60（34.1）
中央値[a]（週）[95%信頼区間][b]	NE [NE]	103.7 [82.6, NE]
ハザード比[c] [95%信頼区間]	0.499 [0.330, 0.752]	
p値（Log-rank検定）	< 0.001	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：デキサメタゾン単独群のハザードに対する本剤＋デキサメタゾン群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数

①	177	67	5	1
②	176	15	1	1

TTPのKaplan-Meier曲線

本剤＋デキサメタゾン群の安全性評価症例において、177例中164例（92.7％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症72例（40.7％）、疲労57例（32.2％）、便秘38例（21.5％）、筋痙攣34例（19.2％）、不眠症34例（19.2％）、血小板減少症33例（18.6％）、貧血32例（18.1％）、下痢28例（15.8％）、悪心23例（13.0％）、発疹23例（13.0％）、浮動性めまい22例（12.4％）、味覚異常22例（12.4％）、末梢性浮腫22例（12.4％）、霧視22例（12.4％）、頭痛20例（11.3％）、深部静脈血栓症19例（10.7％）、振戦18例（10.2％）であった[20)、21)]。

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mgを1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。これを4サイクル繰り返す。5サイクル目以降は、1日1回40mgを各サイクルの1～4日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象[注1)]とした第Ⅲ相試験（MDS-004試験）を実施し、赤血球輸血依存からの離脱[注2)]を評価した。その結果、プラセボ群の51例中3例（5.9％）、5mg[注3)]群の46例中19例（41.3％）、10mg群の41例中23例（56.1％）が赤血球輸血依存からの離脱に成功した。5mg[注3)]群、10mg群で赤血球輸血依存から離脱した患者の割合はプラセボ群での割合と比べて有意に高かった[22)]。

赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者の割合

割付け群（有効性評価症例）	プラセボ群（51例）	5mg[注3)]群（46例）	10mg群（41例）
赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者数（%）	3例（5.9%）	19例（41.3%）	23例（56.1%）

10mg群の安全性評価症例69例中66例（95.7％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。10mg群での主な副作用は、好中球減少症52例（75.4％）、血小板減少症33例（47.8％）、そう痒症18例（26.1％）、下痢13例（18.8％）、便秘9例（13.0％）、疲労7例（10.1％）であった[22)]。

注1）MDS-004試験対象患者の詳細
- 5番染色体長腕部q31欠失の細胞遺伝学的異常を有する（他の付加的細胞遺伝学的異常の有無は問わない）
- IPSS分類で低リスク又は中間-1リスク
- 赤血球輸血依存性貧血を伴う（過去112日間（16週間）で、赤血球輸血していない最長期間が56日未満）
- 骨髄異形成症候群の診断はFAB分類で実施
- 白血球数12,000/μL以上の慢性骨髄単球性白血病患者は対象外

注2）連続182日（26週）以上赤血球輸血を必要とせず、最大ヘモグロビン濃度がベースライン値に比べて1g/dL以上増加

注3）本剤の承認用法・用量は「1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

化学療法歴を有する再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象[注)]とした第Ⅱ相試験（ATLL-002試験）を実施し、本剤25mgを連日経口投与したときの有効性を検討した。その結果、奏効率は42.3%［95%信頼区間：23.4%, 63.1%］（完全奏効4/26例、不確定完全奏効1/26例、部分奏効6/26例）であった。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、急性型15例、リンパ腫型7例、予後不良因子を有する慢性型4例であり、病型別での奏効率は、急性型33.3%（5/15例）、リンパ腫型57.1%（4/7例）、予後不良因子を有する慢性型50.0%（2/4例）であった[23)、24)]。

有効性成績の要約（2014年11月20日データカットオフ）

有効性解析対象症例		26例
患者数（%）	完全奏効	4例（15.4%）
	不確定完全奏効	1例（3.8%）
	部分奏効	6例（23.1%）
	病勢安定	8例（30.8%）
	病勢進行	7例（26.9%）
部分奏効以上の効果を示した患者数（奏効率）		11例（42.3%）
［奏効率の95%信頼区間］		［23.4%, 63.1%］

安全性評価症例26例中26例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症20例（76.9%）、好中球減少症19例（73.1%）、リンパ球減少症18例（69.2%）、貧血14例（53.8%）、白血球減少症13例（50.0%）、C-反応性蛋白増加10例（38.5%）、低アルブミン血症9例（34.6%）であった[23)、24)]。

注）ATLL-002試験対象患者の詳細
- 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型
- 1種類以上の化学療法歴を有し、かつ直近の治療で病勢安定以上の効果を示した患者

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

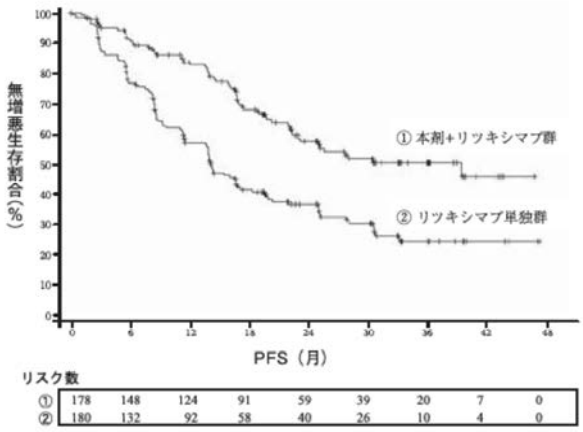
＊17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫［Grade 1、2、3a］及び辺縁帯リンパ腫患者358例（日本人36例を含む）を対象とした第Ⅲ相試験（NHL-007試験）を実施し、本剤20mg[注1)]＋リツキシマブ[注2)]併用療法の有効性をリツキシマブ単独療法と比較した。その結果、本剤＋リツキシマブ群は、リツキシマブ単独群に比べて主要評価項目であるPFS[注3)]の有意な延長が認められた。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、濾胞性リンパ腫295例、辺縁帯リンパ腫63例であり、濾胞性リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で39.4ヵ月、リツキシマブ単独群で13.9ヵ月（ハザード比［95%信頼区間］：0.40［0.29, 0.56］）、辺縁帯リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で20.2ヵ月、リツキシマブ単独群で25.2ヵ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：1.00［0.47, 2.13］）[25)]。

有効性成績の要約（2018年6月22日データカットオフ）

	本剤＋リツキシマブ群（178例）	リツキシマブ単独群（180例）
PFS[注3)]		
イベント発生者数（%）	68（38.2）	115（63.9）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	39.4［22.9, NE］	14.1［11.4, 16.7］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.46［0.34, 0.62］	
p値（層別Log-rank検定）[d]	<0.0001	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：層別因子（リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間［≦2年、＞2年］、原疾患［濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫］）で調整したCox比例ハザードモデルに基づくリツキシマブ単独群のハザードに対する本剤＋リツキシマブ群のハザードの比
d：上記の3つの層別因子で調整したCox比例ハザードモデルに基づくp値 有意水準片側2.5%
NE：Not Estimable（推定不可）



PFSのKaplan-Meier曲線

本剤＋リツキシマブ群の安全性評価症例において、176例中159例（90.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症98例（55.7%）、白血球減少症34例（19.3%）、下痢34例（19.3%）、便秘28例（15.9%）、疲労26例（14.8%）、血小板減少症24例（13.6%）、貧血22例（12.5%）、腫瘍フレア19例（10.8%）であった[25)]。

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回20mgを21日間経口投与する。これを最大12サイクル繰り返す。
注2）リツキシマブの用法・用量は28日を1サイクルとし、375mg/m^{2}をサイクル1では1、8、15、22日目に、サイクル2～5では各サイクルの1日目に静脈内投与する。
注3）国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC）2007に基づく独立審査委員会判定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用を有すると考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない[26)、27)]。

18.2 *In vitro*試験

18.2.1 種々のヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した[26)、27)]。

18.2.2 ヒト末梢血単核球におけるTNF-α、IL-1β、IL-6及びIL-12等の炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカインIL-10の産生を促進した。また、ヒトT細胞におけるIL-2産生及びIFN-γ産生を促進した[26)]。

18.2.3 血管内皮細胞の遊走や微小血管の形成を抑制することにより血管新生を阻害した[26)]。

18.2.4 5番染色体長腕部を欠失している造血器腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、CD34陽性造血幹細胞の分化誘導時に胎児ヘモグロビンの発現を促進した[26)]。

18.2.5 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）に対して増殖抑制作用を示した[26)、28)]。

＊18.2.6 ヒト濾胞性リンパ腫由来細胞株（DOHH-2及びRL）及びヒト脾辺縁帯リンパ腫由来細胞株（SLVL）に対して増殖抑制作用を示した。また、レナリドミドとリツキシマブとの併用により、レナリドミド単独と比較して、濾胞性リンパ腫（FL）患者由来FL細胞に対する増殖抑制作用が増強した[29)]。

18.3 *In vivo*試験

18.3.1 ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（NCI-H929）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[26)]。

18.3.2 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[26)、28)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

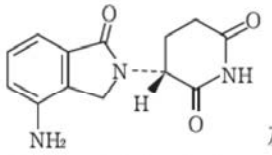
一般的名称：レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate（JAN）、lenalidomide（INN）

化　学　名：(3*RS*)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hemihydrate

分　子　式：$C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

分　子　量：268.27

化学構造式：



$\cdot \frac{1}{2}H_2O$

及び鏡像異性体

性　　状：黄白色～淡黄色の粉末である。水、エタノール（95）又は2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくい。

融　　点：265～270℃

分配係数：*P*=0.46（1-オクタノール/水）

20. 取扱い上の注意

20.1.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること[1)]。

20.1.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

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 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド・ポマリスト適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。

21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

21.4 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

〈レブラミドカプセル2.5mg〉

10カプセル［10カプセル（PTP）×1］

〈レブラミドカプセル5mg〉

10カプセル［10カプセル（PTP）×1］、
40カプセル［10カプセル（PTP）×4］

＊23. 主要文献

1）セルジーン株式会社：RevMate®（レブラミド・ポマリスト適正管理手順）
2）社内資料：レナリドミドの外国臨床試験（悪性腫瘍の発現状況）
3）Chanan-Khan A, et al.：Leukemia. 2017; 31：1240-1243.
4）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（健康成人・患者）
5）CC-5013-PK-005試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.6）
6）CC-5013-MM-017試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.11）
7）CC-5013-ATLL-001試験（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.1）
8）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（食事の影響）
9）CC-5013-PK-009試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.1）
10）Chen N, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50：767-774.
11）CC-5013-PK-008試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.8）
12）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（代謝、排泄）
13）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（腎機能別）
14）CC-5013-PK-001試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.12）
15）CC-5013-PK-004試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.14）
16）Iida S, et al.：Int J Hematol. 2010; 92：118-126.
17）社内資料：レナリドミドとP糖タンパク阻害薬との相互作用の検討
18）社内資料：レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験（未治療の多発性骨髄腫）
19）社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（未治療の多発性骨髄腫）
20）社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（再発又は難治性の多発性骨髄腫）
21）CC-5013-MM-009試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.15）
22）社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（骨髄異形成症候群）
23）社内資料：レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験（成人T細胞白血病リンパ腫）
24）CC-5013-ATLL-002試験（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.3）
25）CC-5013-NHL-007試験（承認年月：2020年2月、CTD2.7.6.1）
26）社内資料：レナリドミドの薬理作用の検討
27）Gandhi AK, et al.：Curr Cancer Drug Targets. 2010; 10：155-167.
28）薬理試験の概要文（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.6.2）
29）薬理試験の概要文（承認年月：2020年2月、CTD2.6.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

セルジーン株式会社　おくすり相談室
〒100-7010　東京都千代田区丸の内二丁目7番2号
TEL　0120-786702
FAX　0120-786703
受付時間　9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）
セルジーン株式会社ホームページ　https://www.celgene.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

セルジーン株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

＊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]。

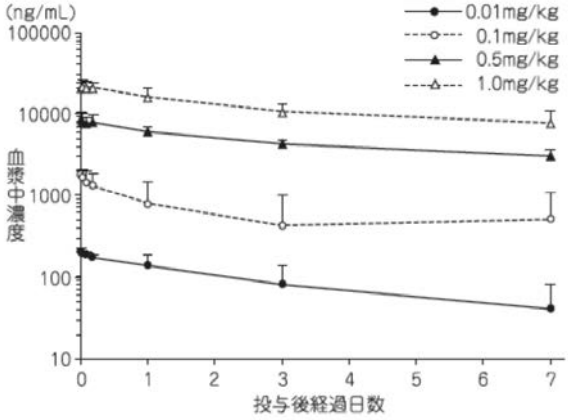
15.1.2 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある[3-6]。

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)

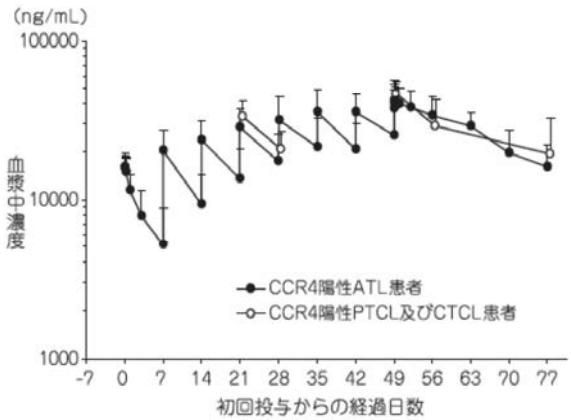
単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}7days}$ (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)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}7days}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (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

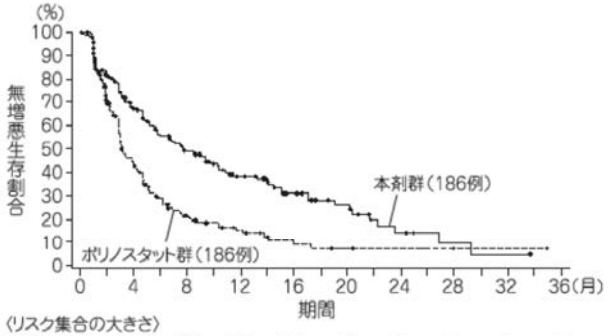
副作用の発現は、化学療法＋本剤において29例全例に認められた。主な副作用は、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少 各100%(29/29例)、貧血及びリンパ球数減少 各96.6%(28/29例)、発熱性好中球減少症89.7%(26/29例)、発熱82.8%(24/29例)、脱毛症79.3%(23/29例)、食欲減退72.4%(21/29例)、体重減少65.5%(19/29例)、悪心及び便秘 各62.1%(18/29例)、口内炎55.2%(16/29例)、嘔吐及び倦怠感 各44.8%(13/29例)、頭痛及び丘疹性皮疹 各41.4%(12/29例)、ALT増加、高血糖及び味覚異常 各37.9%(11/29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]



〈リスク集合の大きさ〉

本剤群	186	100	65	39	22	14	5	2	1	0
ポリノスタット群	186	61	23	13	5	3	2	1	1	0

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

ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
ALP	alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATL	adult T-cell lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
BIW	biweekly 週 2 回
CCDS	Company Core Data Sheet 企業中核データシート
CT	computed tomography コンピュータ断層撮影法
CYP	cytochrome P450 チトクローム P450
FAS	full analysis set 最大の解析対象集団
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor 顆粒球コロニー形成刺激因子
HDAC	histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
IC_{50}	inhibitory concentrations 50% 50%阻害濃度
IOERC	Independent Overall Efficacy Review Committee 独立総合効果判定委員会
IRR	Independent Radiology Review 独立画像判定委員会
NCI-CTC-AE	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events 米国立がん研究所による有害事象共通用語規準
NHL	non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫
ORR	objective response rate 客観的奏効率
PK	pharmacokinetics 薬物動態
PPS	per-protocol set 治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response 部分奏効
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
QTc	corrected QT interval 補正 QT 間隔

目次

頁
略号一覧表 2
1.8 添付文書（案） 4
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 添付文書（案）の設定根拠 5
1.8.2.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 7
1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 8

最新の添付文書を参照する。

2021年++月作成(第1版)
貯法: 室温保存
有効期間: 2年

日本標準商品分類番号
874291

劇薬
処方箋医薬品*

抗悪性腫瘍剤
ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤
ツシジノスタット錠

ハイヤスタ錠10mg
HIYASTA™ Tablets

承認番号	
販売開始	−

* 注意− 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告
本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意
臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］

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

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

本剤の減量ステップ

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

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用[注)]		処置
好中球減少	下記以外の1,000 /mm³未満の好中球数減少	好中球数が1,500 /mm³以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与を再開することができる。
	7日間を超えて持続する500 /mm³未満の好中球数減少 発熱又は感染症を伴う	好中球数が1,500 /mm³以上に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。

	1,000 /mm³未満の好中球数減少	
血小板減少	下記以外の50,000 /mm³未満の血小板数減少	血小板数が75,000 /mm³以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与を再開することができる。
	臨床的に重大な出血を伴う又は血小板輸血を要する50,000 /mm³未満の血小板数減少	血小板数が75,000 /mm³以上に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
非血液学的事象（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade 4	投与を中止する。

注：GradeはNCI-CTCAEに基づく

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、9.1.1、11.1.1参照］

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能低下のある患者

好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等を増悪させるおそれがある。［7.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

不整脈を悪化又は再発させるおそれがある。［8.3、11.1.4参照］

9.1.3 QT間隔延長又はその既往歴のある患者

QT間隔延長を起こすおそれがある。［8.3、11.1.4参照］

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物試験（ラット及びイヌ）では、ヒトの臨床用量を下回る用量で、雄雌の生殖器所見が認められている（精巣の縮小、精巣重量の低下、精巣の精細管萎縮及び卵巣・子宮の萎縮）[1]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。HDAC活性阻害により催奇形性を含む発生毒性が報告されており[2,3]、本剤が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある。［2.2、9.4.1参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少（78.3%）、好中球減少（52.2%）、白血球減少（43.5%）、貧血（39.1%）、リンパ球減少（8.7%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 間質性肺疾患

間質性肺疾患（4.3%）、肺臓炎（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2 参照］

11.1.3 感染症

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（4.3%）、尿路感染（4.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.4 不整脈、QT 間隔延長

第一度房室ブロック（4.3%）、動悸（4.3%）、QT 間隔延長（頻度不明）等があらわれることがある。［8.3、9.1.2、9.1.3 参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
血液及びリンパ球系障害		好酸球増加	
胃腸障害	下痢、悪心		腹痛、口内炎
一般・全身障害	倦怠感	疲労、発熱	悪寒、末梢性浮腫
臨床検査	体重減少	AST 増加、γ-GTP 増加	ALT 増加、ALP 増加、リパーゼ増加
代謝	食欲減退、低アルブミン血症	低ナトリウム血症	低カリウム血症、低リン酸血症
筋骨格系			関節痛
神経系	味覚異常		味覚消失、頭痛、傾眠
腎泌尿器			尿瘻
呼吸器			鼻出血
皮膚			紅斑、多形紅斑、光線過敏性反応、そう痒症、発疹、皮膚潰瘍
血管障害			高血圧

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

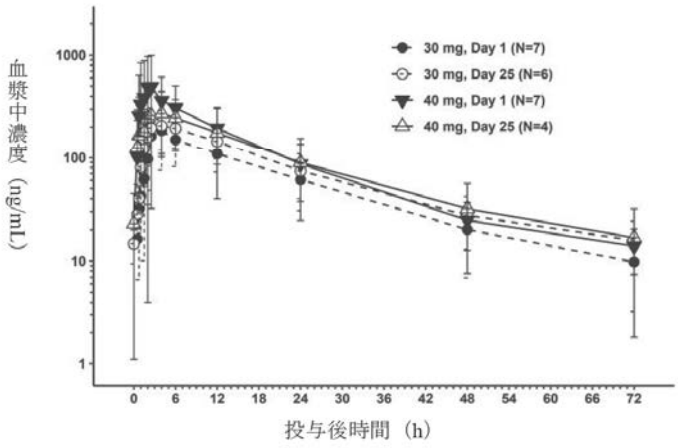
16.1.1 単回及び反復投与

非ホジキンリンパ腫患者 14 例に本剤 30 又は 40 mg を週 2 回[注)]、3 又は 4 日間隔で食後に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を示す。本剤 40 mg を投与したときの投与 25 日目における本剤の蓄積比は 1.24 であった[4)]。

本剤の PK パラメータ

用量 (mg)	30		40	
投与日 (日)	1	25	1	25
n	7	6	7	4
C_{max} (ng/mL)	199±105	240±79.6	590±464	385±218
t_{max}* (h)	3.98 (2.50, 11.9)	5.00 (2.47, 12.0)	2.42 (1.52, 5.95)	4.19 (0.78, 12.0)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	3,740± 1,210	4,870± 1,320	6,760± 3,650	6,010± 3,500
$t_{1/2}$ (h)	17.1±3.15	21.6±5.27	19.4±6.51	18.7±2.05

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）



本剤の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 16 例に本剤 20 mg を単回経口[注)]投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ 0.757［0.615, 0.932］及び 1.094［0.968, 1.237］であり、空腹時投与と比較して食後投与で t_{max} は 2.5 時間遅延した（外国人データ）[5)]。

16.3 分布

本剤のヒト血漿タンパク結合率は 88.9～89.4%であり、ヒト血球移行率は 59.2～76.0%であった（*in vitro*）[6]。

16.4 代謝

本剤は主に CYP3A4 により代謝される（*in vitro*）[7]。［10.参照］

16.5 排泄

非ホジキンリンパ腫患者における本剤 40 mg の単回投与時[注)]には、本剤の総投与量の 25%が投与後 72 時間までに尿中に未変化体として排泄された[4]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人 16 例において、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 20 mg を単回経口投与[注)]したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.41［1.02, 1.94］及び 1.46［1.23, 1.72］であった（外国人データ）[8]。［10.2 参照］

16.7.2 その他

本剤は P-gp、BCRP 及び MRP2 の基質であり、CYP2C19 及び 3A を阻害した（*in vitro*）[9]。

注）本剤の承認用法・用量は「1 回 40 mg を週 2 回経口投与」である。

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 IIb 相試験（HBI-8000-210 試験）

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者[注)]を対象に、本剤 1 日 1 回 40 mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、奏効率は、下表のとおりであった。組み入れられた患者の病型別での奏効率は、急性型 46.2%（6/13 例）、リンパ腫型 12.5%（1/8 例）、予後不良因子を有する慢性型 0%（0/2 例）であった[10]。

最良総合効果	例数（%） 23例
完全奏効	1（4.3）
不確定完全奏効	0（0）
部分奏効	6（26.1）
安定	5（21.7）
病勢進行	11（47.8）
奏効（奏効率［95%信頼区間］）	7（30.4［13.2, 52.9］）

安全性評価症例 23 例中 23 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少 18 例（78.3%）、好中球減少 12 例（52.2%）、白血球減少 10 例（43.5%）、貧血 9 例（39.1%）、食欲減退 8 例（34.8%）及び倦怠感 7 例（30.4%）であった[10]。［5.参照］

注）HBI-8000-210 試験対象患者の詳細
- モガムリズマブ（遺伝子組換え）治療歴がある又はモガムリズマブ（遺伝子組換え）に不耐容の患者
- 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

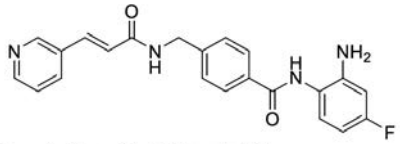
ツシジノスタットは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の活性を阻害する[11]。HDAC 活性阻害によりヒストン等の脱アセチル化が阻害され、細胞周期停止及びアポトーシス誘導が生じることにより、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

18.2 抗腫瘍作用

ツシジノスタットは、*in vitro* において、成人 T 細胞白血病リンパ腫由来初代細胞に対して、増殖抑制作用を示した[12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ツシジノスタット（Tucidinostat）
化 学 名：*N*-(2-Amino-4-fluorophenyl)-4-{[(2*E*)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamido]methyl}benzamide
分 子 式：$C_{22}H_{19}FN_4O_2$
分 子 量：390.42
化学構造式：



性　　状：白色の結晶性の固体
融　　点：235 ~240℃
分配係数：2.3

22. 包装

ハイヤスタ錠 10mg 8 錠（8 錠 PTP×1）

23. 主要文献

1) 社内資料：反復経口投与毒性試験（承認年月日：　年　月　日、CTD 2.6.6.6）
2) Eikel D, et al.: Chem Res Toxicol. 2006; 19(2): 272-8.
3) Wise LD, et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007; 80(1): 57-68.
4) 社内資料：国内第 I 相試験（HBI-8000-201 試験）（承認年月日：　年　月　日、CTD 2.7.2.2.2.1.1）
5) 社内資料：食事の影響試験（HBI-8000-304 試験）（承認年月日：　年　月　日、CTD 2.7.2.3.3.1）
6) 社内資料：血漿タンパク結合（承認年月日：　年　月　日、CTD 2.7.2.2.1.3）

7) 社内資料：代謝に関与するCYPフェノタイプの特定（承認年月日：　年　月　日、CTD 2.6.4.5.1）
8) 社内資料：薬物相互作用試験（HBI-8000-304試験）（承認年月日：　年　月　日、CTD 2.7.2.3.3.2）
9) 社内資料：トランスポータへの影響（承認年月日：　年　月　日、CTD 2.7.2.2.1.8）
10) 社内資料：国内第IIb相試験（HBI-8000-210試験）（承認年月日：　年　月　日、CTD 2.7.3.3.2.1、2.7.4.2.1.2.1）
11) Ning Z-Q, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2012;69:901-9.
12) Hasegawa H, et al.: Cancer Sci. 2016; 107: 1124-33.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Huya Japan合同会社
東京都千代田区内幸町1-1-1

26.2 販売元

Meiji Seikaファルマ株式会社
東京都中央区京橋2-4-16

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

［効能又は効果（案）］
再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

［効能又は効果に関連する注意］
臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

効能又は効果（案）の設定根拠

ツシジノスタット（以下、本薬）は、ベンズアミド系のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤の 1 つであり、クラス I の HDAC1、HDAC2 及び HDAC3 並びにクラス IIb の HDAC10 に対する阻害作用を有する。これらの酵素に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は、67～160 nM の範囲であった。

HBI-8000 の非臨床薬理試験により、HBI-8000 に関連して、直接的な抗腫瘍機序、免疫調節機序、エピジェネティック制御の 3 つの作用機序が明確に示された。本薬は、腫瘍細胞にみられる複数の異常なシグナル伝達経路、発現抑制したシグナル伝達経路、過剰発現したシグナル伝達経路又は他の代償性のシグナル伝達経路を同時に標的とすることができるエピジェネティック制御因子である。

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対する HBI-8000 の治療薬としての有用性が ATL 由来細胞を用いた最近の非臨床試験で示唆されている。HBI-8000 によりこれら ATL 細胞の増殖が阻害され、細胞生存率が低下することが観察され、IC50 の平均値は 1.16 μM（0.7～1.7 μM）であった。この結果は、HBI-8000 の既知の作用機序である細胞周期停止及びアポトーシス誘導による抗腫瘍活性と一致する。

再発又は難治性の ATL 患者での臨床的有効性及び安全性を、非ホジキンリンパ腫（NHL）患者（ATL 患者を含む）を対象とする国内第 1 相試験（HBI-8000-201 試験）及び再発又は難治性の ATL 患者を対象とする国内第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験）において評価した。

HBI-8000-201 試験は、本薬の安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び予備的有効性を評価するために、日本人 NHL 患者（ATL 患者を含む）を対象に実施した第 1 相、非盲検、用量漸増試験であり、ATL 患者は 30 mg コホートの 1 例、40 mg コホートの 4 例であった。有効性は治験担当医師により評価され、ATL 患者 5 例のうち 3 例が部分奏効（PR）を示した。

ATL 患者での奏効率は 40 mg コホートで 75.0%［95%信頼区間：19.41～99.37］であり、30 mg コホートで 0%［95%信頼区間：0.00～97.50］であった。

HBI-8000-210 試験は、再発又は難治性の ATL 患者のうち、モガムリズマブを含むレジメン（単剤療法又は併用療法）による治療歴を有する患者のみを対象として実施された最初の試験であった。既承認の ATL 治療薬の承認申請に用いられた臨床試験で組み入れられていた再発及び再燃の ATL 患者に加え、本試験では難治性の ATL 患者も組み入れられた。HBI-8000-210 試験では、計 23 例に HBI-8000 が投与され、これら 23 例が最大の解析対象集団（FAS）及び治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）に組み入れられた。

本試験では、モガムリズマブ治療歴を有する、より進行したATL患者が組み入れられたにもかかわらず、本薬40 mg 週2回（BIW）投与時の客観的奏効率（ORR）は30.4%（95%信頼区間：13.2～52.9）であり、95% 信頼区間の下限値は事前に規定した有効性の閾値である5%を上回った。したがって、再発アグレッシブATLに対する新薬に必要な最低限のORRを上回ることが示された。

また、独立画像判定委員会（IRR）により評価され独立総合効果判定委員会（IOERC）が確定した節性及び節外性標的病変におけるORRは30.0%（6/20例、95%信頼区間：11.9～54.3）、皮膚病変におけるORRは62.5%（5/8例、95%信頼区間：24.5～91.5）、及び末梢血病変のORRは60.0%（3/5例、95%信頼区間：14.7～94.7）であった。

結論として、HBI-8000-210試験においては、モガムリズマブ治療歴を有する再発又は難治性のATL患者に対する本薬の臨床的に意義のある有効性が示された。これらの患者層は、現在の本邦における再発又は難治性ATLの患者層を反映していると考えられる。

HBI-8000-210試験、HBI-8000-201試験及び再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とした第2b相試験（HBI-8000-203試験）から得られた日本人患者の安全性成績に基づくと、最もよくみられた有害事象は、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症及び貧血などの血液学的有害事象であり、その多くは回復可能で、本薬の休薬又は減量などの投与方法調整、及び対症療法により管理可能であった。

HBI-8000-210試験、HBI-8000-201試験及びHBI-8000-203試験で認められた安全性プロファイルは、いずれの試験においても同様であり、これまでに実施した他の海外臨床試験及び中国で実施された市販後調査から報告されたプロファイルと一致していた。

HBI-8000-210試験及びHBI-8000-201試験から得られた全般的な有効性及び安全性データに基づき、HBI-8000が再発又は難治性の日本人ATL患者、特にモガムリズマブ治療歴を有する患者など、進行したアグレッシブATLを有する患者に対して、有益な新規治療となり得ると考えることから、本薬の効能又は効果を「再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫」と設定した。

効能又は効果に関連する注意の設定根拠

効能又は効果並びに有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬を使用することが重要と考え、使用上の注意として注意喚起することとした。

1.8.2.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

［用法及び用量（案）］

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

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

本剤の減量ステップ

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

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用[注)]		処置
好中球減少	下記以外の 1,000 /mm³ 未満の好中球数減少	好中球数が 1,500 /mm³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与を再開することができる。
	7 日間を超えて持続する 500 /mm³ 未満の好中球数減少 発熱又は感染症を伴う 1,000 /mm³ 未満の好中球数減少	好中球数が 1,500 /mm³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1 段階減量して投与を再開することができる。
血小板減少	下記以外の 50,000 /mm³ 未満の血小板数減少	血小板数が 75,000 /mm³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与を再開することができる。
	臨床的に重大な出血を伴う又は血小板輸血を要する 50,000 /mm³ 未満の血小板数減少	血小板数が 75,000 /mm³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1 段階減量して投与を再開することができる。
非血液学的事象（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、1 段階減量して投与を再開することができる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTC AE に基づく。

用法及び用量の設定根拠

日本人 NHL 患者（ATL を含む）を対象とした第 1 相用量設定試験の HBI-8000-201 試験の成績に基づき、再発又は難治性の ATL 患者に対する以降の第 2b 相試験の臨床推奨用量として、40 mg BIW を開始用量とすることが決定された。

第 2b 相試験の HBI-8000-210 試験において、本薬は、再発又は難治性の ATL 患者における有効

性を示し、そのORRは30.4%であった。また、HBI-8000-210試験におけるHBI-8000の相対用量強度は80%を上回った。

さらに、HBI-8000-210試験及びHBI-8000-201試験において、再発又は難治性の日本人ATL患者における40 mg BIWの許容可能な忍容性が示され、その結果は再発又は難治性のPTCL患者を対象に実施したHBI-8000-203試験成績と一致するものであった。

なお、ATL患者における臨床データはいずれも食後投与条件下で収集した。

上述の結果に基づき、再発又は難治性のATL患者における本薬の用法及び用量を「通常、成人にはツシジノスタットとして1回40 mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

用法及び用量に関連する注意の設定根拠

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用については、再発又は難治性のATLL患者を対象とした他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床的有用性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、他の抗悪性腫瘍剤との併用について注意喚起を設定した。

本薬の休薬、減量及び中止の目安については、臨床試験で用いた基準に基づき設定した。臨床試験において、本薬投与による骨髄抑制の発現が認められており、好中球減少及び血小板減少に対して特に注意した上で適切な用量調整を行うことが必要と考え設定した。非血液毒性についても、被験者の安全確保のため用量調整基準を設定した。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
警告	
本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。	本薬は抗悪性腫瘍薬であり、高度の副作用が発現する可能性があり、本薬投与を受ける患者は適切に選択され、発現する有害事象に応じて用量調整を含む適切な安全性管理が行われる必要がある。したがって、本薬投与にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要がある旨についての注意喚起を行うため、造血器悪性腫瘍に対する類薬の添付文書の記載を参考に設定した。
禁忌（次の患者には投与しないこと）	
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］	1：本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者への注意を喚起するため、企業中核データシート

使用上の注意（案）	設定根拠
	（CCDS）及び他の抗悪性腫瘍薬の添付文書を参考に設定した。 2：妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤を投与した場合の胚・胎児への影響の可能性が否定できないことから、投与禁忌として設定した。
8. 重要な基本的注意	
8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、9.1.1、11.1.1 参照］	本剤の投与により、骨髄抑制が報告されている。慎重な安全性管理が必要であることから、定期的な血液検査を行う必要性に関する注意喚起のために設定した。
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）の確認及び胸部 X 線検査異常の確認等、観察を十分に行うこと。［11.1.2 参照］	本剤の投与により、本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患が報告されていることから、発症早期での早期診断検査に関する注意喚起により、迅速な治療及び患者の安全確保につなげるため設定した。
8.3 QT 間隔延長、不整脈等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中に、必要に応じて心機能検査（心電図、心エコー検査等）及び電解質検査（カリウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、カルシウム等）を補正すること。［9.1.2、9.1.3、11.1.4 参照］	本剤の投与により、本剤との関連性が否定できない第一度房室ブロック及び動悸が臨床試験で報告されており、非臨床試験では QT 間隔延長が認められ、その要因として電解質異常が示唆されていることから、安全性管理に必要な防止策について設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 骨髄機能低下のある患者 好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等を増悪させるおそれがある。［7.2、8.1、11.1.1 参照］	本剤の投与により、骨髄抑制が報告されていることから、注意喚起のために記載した。
9.1.2 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者 不整脈を悪化又は再発させるおそれがある。［8.3, 11.1.4 参照］	本剤の投与により、本剤との関連性が否定できない第一度房室ブロック及び動悸が臨床試験で報告されている。
9.1.3 QT 間隔延長又はその既往歴のある患者 QT 間隔延長を起こすおそれがある。［8.3、11.1.4 参照］	本剤の投与により、他の適応症を対象とした臨床試験や海外の製造

使用上の注意（案）	設定根拠
	販売後調査報告において、本剤との関連性が否定できない QT 間隔延長が認められていることから、注意喚起のために記載した。
9.3 肝機能障害患者 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	本薬は主に肝代謝により消失すること、及び肝機能障害患者を対象とした臨床試験での検討は行っておらず、肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、注意喚起のために記載した。
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、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］ 9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物試験（ラット及びイヌ）では、ヒトの臨床用量を下回る用量で、雄雌の生殖器所見が認められている（精巣の 縮小、精巣重量の低下、精巣の精細管萎縮及び卵巣・子宮の萎縮）。	類薬でヒトでの催奇形性のリスクが報告されていること、及び非臨床試験で生殖器所見が認められていることから、注意喚起のために記載した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。HDAC 活性阻害により催奇形性を含む発生毒性が報告されており、本剤が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある。［2.2、9.4.1 参照］	妊婦に対する本剤の投与は禁忌としている。また、本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していないが、他の HDAC 阻害剤で催奇形性を含む発生毒性が報告されていることから、注意喚起のために記載した。
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。	ヒト乳汁中への本剤の移行は検討されていないため、授乳を中止する必要性について注意喚起するため記載した。
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。	小児を対象とした臨床試験での検討は行っていないことから記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td colspan="2">10. 相互作用</td></tr>
<tr><td>本剤は主に CYP3A4 により代謝される。［16.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール、
ボリコナゾール、
クラリスロマイシン等

グレープフルーツ含有食品等
［16.7.1 項］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤等の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>抗不整脈薬
アミオダロン、
ジソピラミド、
プロカインアミド等

QT 間隔を延長させることが知られている他の薬剤
クラリスロマイシン、
モキシフロキサシン、
ベプリジル等</td><td>QT 間隔延長を増強するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。併用する場合には、患者の状態をより慎重に観察すること。</td><td>これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告があり、相加的な QT 間隔延長を起こすことがある。</td></tr>
</table></td><td>本剤と強い CYP3A 阻害剤との薬物相互作用試験において、強い CYP3A 阻害剤との併用により本剤の軽度な曝露量の上昇が認められたことから、強い CYP3A 阻害剤との併用に関する注意を、臨床試験で用いた基準を踏まえて設定した。

また、本剤の投与により関連性の否定できない QT 間隔延長が報告されていることから、相加的な QT 間隔延長を起こす可能性がある抗不整脈薬及びその他の QT 間隔を延長させることが知られている薬剤に関する注意を、臨床試験で用いた基準を踏まえて設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">11. 副作用</td></tr>
<tr><td>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 骨髄抑制
血小板減少（78.3%）、好中球減少（52.2%）、白血球減少（43.5%）、貧血（39.1%）、リンパ球減少（8.7%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.1、9.1.1 参照］
11.1.2 間質性肺疾患
間質性肺疾患（4.3%）、肺臓炎（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2 参照］
11.1.3 感染症
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（4.3%）、尿路感染（4.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。
11.1.4 不整脈、QT 間隔延長
第一度房室ブロック（4.3%）、動悸（4.3%））、QT 間隔延長</td><td>国内第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験）等から得られた安全性成績に基づいて、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち特に注意を要する副作用について記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
（頻度不明）等があらわれることがある。[8.3、9.1.2、9.1.3参照]	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5%～10%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ球系障害</td><td></td><td>好酸球増加</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、悪心</td><td></td><td>腹痛、口内炎</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害</td><td>倦怠感</td><td>疲労、発熱</td><td>悪寒、末梢性浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>体重減少</td><td>AST 増加、γ-GTP 増加</td><td>ALT 増加、ALP 増加、リパーゼ増加</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退、低アルブミン血症</td><td>低ナトリウム血症</td><td>低カリウム血症、低リン酸血症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td></td><td>関節痛</td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>味覚異常</td><td></td><td>味覚消失、頭痛、傾眠</td></tr>
<tr><td>腎泌尿器</td><td></td><td></td><td>尿瘻</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>鼻出血</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>紅斑、多形紅斑、光線過敏性反応、そう痒症、発疹、皮膚潰瘍</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>高血圧</td></tr>
</table></td><td>国内第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験）で報告され、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち「重大な副作用」の項に記載しなかった事象について、頻度別に記載した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">14. 適用上の注意</td></tr>
<tr><td>14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は使用前に PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することがある。</td><td>本剤を適正に使用されるよう、投与方法について一般の PTP 製剤と同様の注意喚起を記載した。</td></tr>
</table>