

ダルビアス点滴静注用 135mg に関する資料

本資料に記載された情報に関わる権利及び内容についての責任は
ソレイジア・ファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ソレイジア・ファーマ株式会社

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については「2.5 臨床に関する概括評価」を参照すること。以下に開発の経緯図を示す (図 1.5-1)。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ダリナパルシン

図 1.5- 1 開発の経緯図

試験項目		
品質	物理化学的性質 規格	原薬
		製剤
	安定性試験	原薬
		製剤
薬理	効力を裏付ける試験	
	安全性薬理試験	
	薬力学的薬物相互作用試験	
動態	薬物動態試験	
	薬物動態学的薬物相互作用試験	
毒性	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	生殖発生毒性試験	
	その他の毒性試験	

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ダリナパルシン

試験項目																												
臨床	国内第 1 相試験 (SP-02L01)	評価																										
	海外第 1 相試験 (SP-02L03)	評価																										
	国際共同第 2 相試験 (SP-02L02)	評価																										
	海外第 1 相試験 (SGL1001)	参考																										
	海外第 1 相試験 (SGL1002)	参考																										
	海外第 1/2 相試験 (SGL2001)	参考																										
	海外第 2 相試験 (SGL2001b)	参考																										
	海外第 2 相試験 (SGL2003)	参考																										
	海外第 2 相試験 (SGL2005)	参考																										

1.6 外国における使用状況

本剤はいずれの国においても、承認取得及び販売されていない（2022 年 3 月時点）。

1.7 同種同効品一覧表

本剤、並びに本剤の同種同効品として、ハイヤスタ[®]錠 10mg、レミトロ[®]点滴静注用 300μg、イストダックス[®]点滴静注用 10mg、ジフォルタ[®]注射液 20mg、ムンデシン[®]カプセル 100mg、アドセトリス[®]点滴静注用 50mg「タケダ」、ポテリジオ[®]点滴静注 20mg の効能・効果等を表 1-7-1 に示す。また、それらの添付文書を添付する。

1.7 同種同効品一覧表
ダリナパルシン

表 1-7-1 同種同効品一覧表

販売名	ダルビアス®点滴 静注用 135mg	ハイヤスタ®錠 10mg	レミトロ®点滴静 注用 300μg	イストダックス® 点滴静注用 10mg	ジフォルタ®注射 液 20mg	ムンデシン®カプ セル 100mg	アドセトリス®点 滴静注用 50mg「タ ケダ」	ポテリジオ®点滴 静注 20mg
一般名	ダリナパルシン	ツシジノスタット	デニロイキン ジフ チトクス（遺伝子 組換え）	ロミデプシン	プララトレキササ ー	フォロデシン塩酸 塩	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子 組換え）	モガムリズマブ （遺伝子組換え）
会社名	ソレイジア・ファ ーマ株式会社	Huya Japan 合同会 社	エーザイ株式会社	ブリストル・マイ ヤーズ スクイブ株 式会社	ムンディファーマ 株式会社	ムンディファーマ 株式会社	武田薬品工業株式 会社	協和キリン株式会 社
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 の成人 T 細胞白血 病リンパ腫 ○再発又は難治性 の末梢性 T 細胞リ ンパ腫	○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	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 末梢性 T 細胞リン パ腫	再発又は難治性の 末梢性 T 細胞リン パ腫	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	○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 改訂日	—	2021 年 11 月改訂 （第 4 版）	2021 年 9 月改訂 （第 3 版）	2021 年 7 月改訂 （第 1 版）	2022 年 1 月改訂 （第 1 版）	2020 年 9 月改訂 （第 1 版）	2019 年 12 月改訂 （第 1 版）	2020 年 9 月改訂 （第 2 版）

※2021年11月改訂（第4版、効能変更）

※2021年8月改訂

貯 法：室温保存

有効期間：2年

日本標準商品分類番号

874291

承認番号

30300AMX00293000

販売開始

2021年10月

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

劇薬、処方箋医薬品^注

ハイスタ[®]錠10mg

Hiyasta[®] tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販 売 名	ハイスタ錠10mg
剤 形	フィルムコーティング錠
色	白色
大 き さ	直径：9.7mm 厚さ：3.9mm
外 形	
質 量	257.5mg

※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
- 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

※5. 効能又は効果に関連する注意

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

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

〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉

- 5.2 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。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	40mg
ステップ1（1段階減量）	30mg
ステップ2（2段階減量）	20mg
ステップ3	投与中止

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

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

注) GradeはNCI-CTCAEに基づく

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髓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 骨髓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	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等の強いCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品 [16.7.1 参照]		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈薬 アミオダロン、ジソピラミド、プロカインアミド等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。併用する場合には、患者の状態をより慎重に観察すること。	これらの薬剤ではQT間隔を延長するとの報告があり、相加的なQT間隔延長を起こすことがある。
QT間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、ベプリジル等		

**11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髓抑制

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

11.1.2 間質性肺疾患

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

11.1.3 感染症

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

11.1.4 不整脈、QT間隔延長

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

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
血液及びリンパ球系障害		好酸球増加	再生不良性貧血
胃腸障害	下痢、悪心		腹痛、腹部不快感、便秘、黴菌、消化不良、心窩部不快感、胃炎、口内炎、嘔吐
一般・全身障害	倦怠感	疲労、発熱	末梢性浮腫、悪寒、無力症、胸部不快感、歩行障害
臨床検査	γ -GTP増加	ALP増加、体重減少、AST増加、ALT増加	血中クレアチニン増加、C-反応性蛋白増加、リパーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼMB増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中免疫グロブリンA減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、心胸郭比増加、心電図T波逆転
代謝	食欲減退	低アルブミン血症、低ナトリウム血症	低カリウム血症、低カルシウム血症、糖尿病、低リン酸血症
筋骨格系			筋痙攣、関節痛、関節炎、背部痛、関節腫脹、筋肉疲労、筋骨格硬直、四肢痛
神経系		味覚異常	頭痛、味覚消失、浮動性めまい、傾眠
泌尿器			蛋白尿、尿瘻

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
呼吸器			呼吸困難、鼻出血、咳嗽、胸水
皮膚		発疹	蕁麻疹、多形紅斑、全身性そう痒症、紫斑、ざ瘡様皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑、点状出血、光線過敏性反応、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、皮膚潰瘍
その他			高血圧、回転性めまい、結膜出血、末梢性T細胞リンパ腫・非特定制、心嚢液貯留

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

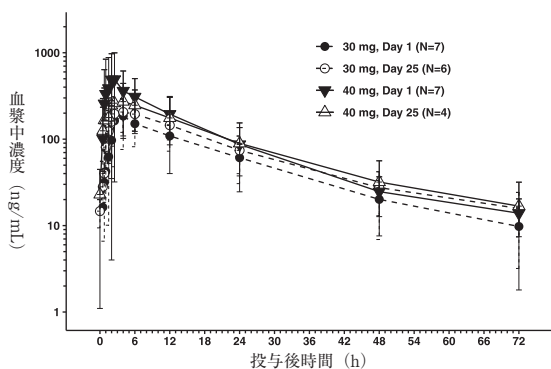
16.1.1 単回及び反復投与

非ホジキンリンパ腫患者14例に本剤30又は40mg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40mg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 _{0-∞} (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20mgを単回経口投与^{注)}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_{0-∞}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⁵⁾（外国人データ）。

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⁶⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

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

16.5 排泄

非ホジキンリンパ腫患者における本剤40mg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CYP3A4阻害剤）200mgを1日1回反復経口投与し、本剤20mgを単回経口投与^{注)}したとき、本剤単回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_{0-∞}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⁸⁾（外国人データ）〔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⁹⁾（*in vitro*）。

注) 本剤の承認用法・用量は「1回40mg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

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

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40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。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⁾。〔5.1 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

〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.2 国際共同第Ⅱb相試験（HBI-8000-203試験）

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者^{注)}を対象に、本剤1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、有効性評価症例46例（日本人患者34例を含む）での奏効率は、45.7%（21/46例）（95%信頼区間：30.9～61.0%）であった。組み入れられた患者の病理組織型別の奏効率は、下表のとおりであった¹¹⁾。

病理組織型	例数	最良総合効果				奏効 (奏効率 (%))
		完全 奏効	部分 奏効	安定	病勢 進行	
合計	46	5	16	12	13	21 (45.7)
PTCL-NOS	34	3	9	10	12	12 (35.3)
AITL	8	2	5	1	0	7 (87.5)
ALCL ALK ⁺	3	0	1	1	1	1 (33.3)
EATL	1	0	1	0	0	1 (100)

PTCL-NOS：末梢性T細胞リンパ腫・非特定期型、AITL：血管免疫芽球形T細胞リンパ腫、ALCL ALK⁺：ALK陰性未分化大細胞リンパ腫、EATL：腸管症関連T細胞リンパ腫

安全性評価症例55例中51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、血小板減少42例（76.4%）、好中球減少31例（56.4%）、白血球減少21例（38.2%）、貧血12例（21.8%）、食欲減退12例（21.8%）及び悪心11例（20.0%）であった¹¹⁾。[5.3 参照]

注）HBI-8000-203試験対象患者の病理組織型

・PTCL-NOS、AITL、ALCL ALK⁺、EATL、肝脾T細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、ALK陽性未分化大細胞リンパ腫

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¹²⁾。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¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

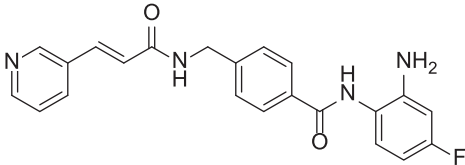
一般的名称：ツシジノスタット（Tucidinostat）

化学名：N-(2-Amino-4-fluorophenyl)-4-[(2E)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamido]methyl benzamide

分子式：C₂₂H₁₉FN₄O₂

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

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

ハイヤスタ錠10mg 8錠（8錠PTP×1）

*23. 主要文献

- 社内資料：反復経口投与毒性試験（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.6.6.6）
- Eikel D, et al. : Chem Res Toxicol. 2006 ; 19 (2) : 272-8.
- Wise LD, et al. : Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007 ; 80 (1) : 57-68.
- 社内資料：国内第Ⅰ相試験（HBI-8000-201試験）（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.2.2.1.1）
- 社内資料：食事の影響試験（HBI-8000-304試験）（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.2.3.3.1）
- 社内資料：血漿タンパク結合（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.2.2.1.3）
- 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：2021年6月23日、CTD2.6.4.5.1）
- 社内資料：薬物相互作用試験（HBI-8000-304試験）（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.2.3.3.2）
- 社内資料：トランスポーターへの影響（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.2.2.1.8）
- 社内資料：国内第Ⅱb相試験（HBI-8000-210試験）（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.3.3.2.1、2.7.4.2.1.2.1）
- 社内資料：国際共同第Ⅱb相試験（HBI-8000-203試験）（承認年月日：2021年11月25日、CTD2.7.3.3.2.1、2.7.4.2.1.2.1）
- Ning Z-Q, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 2012 ; 69 : 901-9.
- 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

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2022年8月末日までは、投薬量は1回14日分を限度とする。

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

※2021年 9月改訂（第3版）
※2021年 5月改訂（第2版）

貯 法：2～8℃保存
※有効期間：3年

最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 9 1

承認番号	30300AMX00247000
販売開始	2021年 5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 **300 μ g**
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150 μ g/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9 μ g/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：30g/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、6 μ g/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、精囊及び凝固腺）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⁾。[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、色覚異常があらわれることがある。[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%）、ALP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	皮膚びらん、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9μg/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⁾。

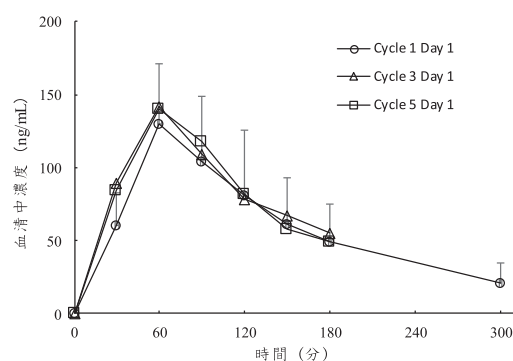


図1 日本人患者に本剤9 μ g/kgを反復投与したときの各サイクルの血中濃度推移（平均値+標準偏差）

表1 日本人患者に本剤9 μ g/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^{注2)}を対象に、21日間を1サイクルとし、本剤9 μ g/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)
菌状肉肉症	12	0	5	5	41.7
セザリ－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 $\gamma\delta$ T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 ペドチン（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、菌状肉肉症、セザリ－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 $\gamma\delta$ T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）

分子式：C₂₅₆₀H₄₀₃₈N₆₇₈O₇₉₉S₁₇

分子量：57642.62

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

- Care AS, et al. : Hypertension. 2018 ; 72 : 177-187 [REM-0001]
- Robertson SA, et al. : J Clin Invest. 2018 ; 128. 4224-4235 [REM-0002]
- 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（2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.3） [REM-0003]

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

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 9 1

貯 法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	22900AMX00586000
販売開始	2018年4月

抗悪性腫瘍剤
ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤
ロミデプシン注射用

イストダックス®点滴静注用 10mg

Istodax® Injection

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

イストダックス点滴静注用10mg

成分	1バイアル中の分量
有効成分	ロミデプシン 11mg ^a
添加剤	ポビドン 22mg
	pH調整剤 適量

a：イストダックス点滴静注用10mgは、調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、専用溶解用液2.2mLで溶解したときに5mg/mLとなる

専用溶解用液^b

成分	1バイアル中の分量
プロピレングリコール	1.97g
無水エタノール	0.37g

b：専用溶解用液は、調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、充填量は2.4mLである

3.2 製剤の性状

性状	白色の固体、塊又は粉末
pH ^a	5.2～5.4
浸透圧比 ^{a,b}	1.3～1.7

a：専用溶解用液で溶解後、生理食塩液500mLで希釈したとき

b：生理食塩液に対する比

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

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 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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m²（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を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。

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おける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、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準

副作用	処置
血小板減少	血小板数が50,000/ μ L未満に減少
	血小板数が75,000/ μ L以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。
血小板減少	血小板数が50,000/ μ L未満に再び減少又は25,000/ μ L未満に減少し、血小板輸血が必要
	血小板数が75,000/ μ L以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は10mg/m ² とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
好中球減少	好中球数が1,000/ μ L未満に減少
	好中球数が1,500/ μ L以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。
好中球減少	好中球数が1,000/ μ L未満に再び減少又は500/ μ L未満に減少し、かつ38.5℃以上の発熱を伴う
	好中球数が1,500/ μ L以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は10mg/m ² とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
非血液毒性 ^{注)}	Grade 3の非血液毒性
	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。
非血液毒性 ^{注)}	Grade 3の非血液毒性の再発又はGrade 4の非血液毒性
	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は10mg/m ² とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
QT _c 間隔	500msを超える
不整脈	洞性頻脈（140/分を超える）、心房性律動異常（上室性頻脈、心房細動、心房粗動）、心拍数（120/分を超え、かつ前回評価時から20/分を超えて増加）、心室頻脈（3連発以上）
	本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は10mg/m ² とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。

注) GradeはCTCAEに基づく

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあるの

で、本剤の投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意すること。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B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス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。[9.1.2、11.1.2参照]

8.2 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型患者を対象とした外国臨床試験において、エプスタイン・バー（EB）ウイルスの再活性化による肝不全があらわれ、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与中は、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。[9.1.2、11.1.2参照]

8.3 本剤の投与により、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球減少症及び好中球減少症等があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

8.4 本剤の投与により、QT間隔延長等の心電図異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質を補正するなどの適切な処置を行うこと。[9.1.3、11.1.3参照]

8.5 本剤の投与により、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。[11.1.4参照]

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 骨髄抑制のある患者

重篤な血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び貧血が発現することがある。[8.3、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

感染症が悪化するおそれがある。[8.1、8.2、11.1.2参照]

9.1.3 QT間隔延長のおそれ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。[8.4、11.1.3参照]

9.3 肝機能障害患者

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との報告がある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、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。ラット及びビヌにおいて、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、精巢の萎縮等が認められている。[9.5参照]

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。ラットにおいて、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児の死亡、催奇形性及び発育遅延が認められている。[2.2、9.4参照]

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。

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

本剤は主にCYP3A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
CYP3A阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、クラリスロマイシン、アタザナビル硫酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、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。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、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。	機序不明
抗不整脈剤 アミオダロン塩酸塩、ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ソタロール塩酸塩等 QT間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン、オンダンセトロン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、ベプリジル塩酸塩水和物、ピモジド等	QT間隔延長等の重篤な心電図異常を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用により増強する可能性がある。

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

血小板減少症（97.9%）、リンパ球減少症（83.3%）、白血球減少症（81.3%）、好中球減少症（81.3%）、貧血（33.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.3、9.1.1参照]

11.1.2 感染症

サイトメガロウイルス感染（4.2%）、肺炎（2.1%）、敗血症（2.1%）等の重篤な感染症（B型肝炎ウイルス及びEBウイルスの再活性化を含む）があらわれることがある。[8.1、8.2、9.1.2参照]

11.1.3 QT間隔延長（4.2%）

[8.4、9.1.3参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（6.3%）

異常が認められた場合には、生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行い、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]

11.1.5 過敏症

呼吸困難（頻度不明）、低血圧（頻度不明）等の過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、口内炎			腹痛
心臓		心房細動	心電図ST-T変化、心電図ST-T部分上昇、心電図T波逆転	頻脈

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
呼吸器		上気道の炎症、低酸素症		咳嗽
肝	AST増加、ALT増加			
代謝	食欲減退、低リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症	体重減少、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症		
精神・神経系	味覚異常、頭痛	末梢性感覚ニューロパチー		
全身症状	発熱、疲労、倦怠感		悪寒	
血管		静脈炎		深部静脈血栓症、肺塞栓症
その他	ヘモグロビン減少、注射部位反応、発疹		末梢性浮腫	出血

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は専用溶解用液に溶解して使用すること。

14.1.2 溶解方法

本剤は専用溶解用液2.2mLで溶解したときに5mg/mLとなる。

- (1) 専用溶解用液はシリンジを用いて無菌的に必ず2.2mL抜き取り、その全量をゆっくりとバイアル内に注入する。
- (2) 専用溶解用液を注入した後、直ちにバイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように静かに円を描くように回して十分に溶解させる（振り混ぜないこと）。
- (3) 専用溶解用液で溶解後、8時間以内に使用すること。
- (4) 本剤投与時には投与量に合わせ、無菌的に必要量をシリンジで抜き取り、日局生理食塩液500mLで希釈し、希釈後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、24時間以内に使用すること。未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ使い、急速静注は行わないこと。

14.2.2 本剤は4時間かけて点滴静注すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、ラット及びイスでは精巣への影響（精細管の変性又は萎縮、精子減少等）、ラットでは卵巣への影響（卵胞減少等）、子宮、膈及び乳腺の萎縮が認められ、精巣及び卵巣への影響については、休薬後においても回復性は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

再発又は難治性のPTCL患者又は皮膚T細胞リンパ腫患者に本剤9又は14mg/m²を1、8、15日目に4時間点滴静注したとき¹⁾の投与1日目（単回投与時）及び15日目（反復投与時）の薬物動態パラメータを示す。また、本剤14mg/m²単回及び反復投与時の血漿中濃度推移を示す。なお、反復投与による本剤の蓄積性は認められなかった¹⁾。

薬物動態パラメータ

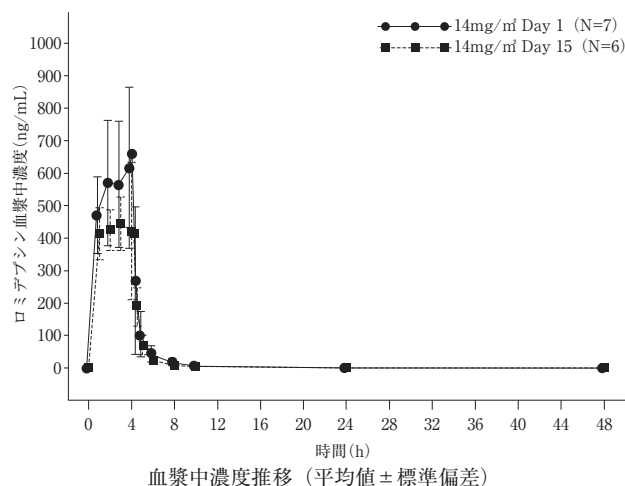
用量	9mg/m ²		14mg/m ²	
	1日目 (3例)	15日目 (3例)	1日目 (7例)	15日目 (6例)
AUC _t (ng・h/mL)	1023.76 (66.7)	1024.66 (78.1)	2325.55 (35.3)	1825.74 (25.8)

用量	9mg/m ²		14mg/m ²	
	1日目 (3例)	15日目 (3例)	1日目 (7例)	15日目 (6例)
AUC _∞ (ng・h/mL)	1027.08 (66.6)	NA	2330.91 (35.2)	NA
C _{max} (ng/mL)	269.75 (48.9)	250.05 (63.3)	593.47 (37.2)	489.47 (31.2)
t _{max} (h)	4.02 (1.9, 4.0)	1.95 (1.9, 3.9)	2.00 (1.0, 4.1)	2.94 (1.0, 4.3)
t _{1/2} (h)	9.52 (19.8)	8.77 (18.6)	9.12 (11.6)	9.01 (15.8)
CL (L/h)	14.29 (60.8)	NA	9.31 (35.4)	NA
V _z (L)	196.24 (86.8)	NA	122.47 (40.4)	NA

幾何平均（%変動係数）

t_{max}は中央値（最小，最大）

NA：Not Applicable（該当データなし）



16.3 分布

本剤のヒト血漿中での蛋白結合率は50～1000ng/mLの濃度範囲で92～94%と高く、主な結合蛋白はα1-酸性糖蛋白であった（*in vitro*試験）²⁾。

16.4 代謝

本剤は主にCYP3A4によって代謝され、CYP3A5、CYP1A1、CYP2B6及びCYP2C19による代謝はわずかであった（*in vitro*試験）³⁾。[10.参照]

16.5 排泄

進行性悪性腫瘍患者に本剤14mg/m²を4時間点滴静注したときの投与24時間後までの本剤の尿中排泄率は0.5%未満であった（外国人データ）⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能正常患者、軽度障害患者、中等度障害患者、重度障害患者にそれぞれ本剤14mg/m²、14mg/m²、7mg/m²、5mg/m²を4時間点滴静注したとき⁵⁾の本剤の薬物動態パラメータを示す（外国人データ）⁵⁾。[9.3参照]

肝機能障害患者での薬物動態パラメータ

肝機能障害 用量	正常 14mg/m ² (12例)	軽度障害 14mg/m ² (8例)	中等度障害 7mg/m ² (5例)	重度障害 5mg/m ² (6例)
AUC _∞ (ng・h/mL)	1692 ^a (38.6)	2443 ^b (30.2)	1921 (54.1)	1957 (44.8)
C _{max} (ng/mL)	428 (35.3)	494 (40.1)	411 (55.9)	405 (28.6)
t _{max} (h)	3.94 (3.82, 4.42)	3.84 (3.78, 4.12)	3.92 (3.80, 4.00)	4.00 (3.80, 4.00)
t _{1/2} (h)	11.13 ^a (18.9)	13.55 ^b (10.4)	14.08 (27.6)	14.52 (29.2)
CL _s (L/h)	16.2 ^a (53.9)	9.6 ^b (27.8)	6.9 (50.6)	4.8 (57.6)
V _{ss} (L)	20.7 ^a (60.6)	17.1 ^b (14.7)	19.0 (33.4)	15.4 (33.5)

幾何平均（%変動係数）

t_{max}は中央値（最小，最大）

a：評価患者数10例、b：評価患者数7例

肝機能障害の定義は以下のとおりとした。

・正常：ビリルビン値、AST値がともに正常範囲内

- ・軽度障害 : ビリルビン値は正常範囲内だがAST値が正常上限値を超える、又はビリルビン値が正常上限値を超えるが1.5倍以下（AST値は問わない）
- ・中等度障害: ビリルビン値が正常上限値の1.5倍を超えるが3倍以下（AST値は問わない）
- ・重度障害 : ビリルビン値が正常上限値の3倍を超える（AST値は問わない）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A阻害剤

進行性悪性腫瘍患者15例に単独又はCYP3A阻害剤であるケトコナゾール（400mg、国内未承認の経口剤）との併用で本剤8mg/m²^{注1}を4時間点滴静注したとき、本剤のAUC_∞及びC_{max}は単独投与時と比べて併用投与時でそれぞれ約25%及び約10%増加した（外国人データ）⁶⁾。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

進行性悪性腫瘍患者14例に単独又はリファンピシン（600mg）との併用で本剤14mg/m²を4時間点滴静注したとき、本剤のAUC_∞及びC_{max}は単独投与時と比べて併用投与時でそれぞれ約80%及び約60%増加した（外国人データ）⁶⁾。[10.2参照]

16.7.3 その他

本剤はP糖蛋白の基質であることが示されている（*in vitro*試験）⁷⁾。

注) 本剤の承認用法・用量は「14mg/m²を4時間点滴静注」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Ⅰ/Ⅱ相試験

再発又は難治性^{注1)}のPTCL患者^{注2)}46例（第Ⅰ相部分6例、第Ⅱ相部分40例）を対象に、1サイクルを28日間として各サイクルの1、8、15日目に本剤14mg/m²を4時間点滴静注した。第Ⅱ相部分の有効性の解析対象40例における奏効率（部分寛解以上）は42.5% [95%信頼区間：27.2～57.8%]であった。また、病理中央診断でPTCLと診断されなかった2例を除く、病理組織型別の奏効率は下表のとおりであった¹⁾。

注1) 1つ以上の化学療法歴を有し、①直近の化学療法で部分寛解以上の奏効が得られた後に病勢進行した再発患者、②部分寛解以上の奏効が得られず病勢進行した難治性患者又は③直近の化学療法の評価結果はないもののその後病勢進行し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、非特定制（PTCL-NOS）、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫（AITL）、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型（ただし、試験途中で対象とする病理組織型から除外）、腸管症関連T細胞リンパ腫、皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫、皮膚原発 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫（菌状肉症、セザリ-症候群を除く）、肝脾T細胞リンパ腫、ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、自家造血幹細胞移植後に再発したALK陽性ALCL、形質転換菌状肉症

	病理組織型／例数	奏効	完全寛解	部分寛解	奏効率 [95%信頼区間]
第Ⅰ相部分及び第Ⅱ相部分	合計	44	21	11	47.7% [33.0, 62.5]
	PTCL-NOS	20	9	4	45.0% [23.2, 66.8]
	AITL	20	9	4	45.0% [23.2, 66.8]
	ALK陰性ALCL	3	3	2	100% [100.0, 100.0]
	形質転換菌状肉症	1	0	0	0% [0.0, 0.0]
第Ⅱ相部分	合計	38	17	7	44.7% [28.9, 60.5]
	PTCL-NOS	17	7	3	41.2% [17.8, 64.6]
	AITL	18	8	3	44.4% [21.5, 67.4]
	ALK陰性ALCL	2	2	1	100% [100.0, 100.0]
	形質転換菌状肉症	1	0	0	0% [0.0, 0.0]

安全性評価症例48例中48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47例（97.9%）、リンパ球減少症40例（83.3%）、白血球減少症39例（81.3%）、好中球減少症39例（81.3%）、味覚異常29例（60.4%）、悪心26例（54.2%）、食欲減退23例（47.9%）、発熱22例（45.8%）、嘔吐19例（39.6%）、貧血16例（33.3%）、疲労15例（31.3%）であった⁸⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ロミデプシンは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の活性を阻害する。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⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

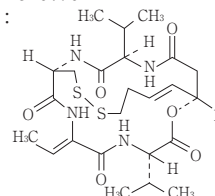
一般的名称：ロミデプシン（Romidepsin）

化学名：(1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-Ethylidene]-4,21-bis(1-methylethyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone

分子式：C₂₄H₃₆N₄O₆S₂

分子量：540.70

化学構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、クロロホルム、エタノール（99.5）又はアセトンにやや溶けにくく、水には極めて溶けにくい。

融点：約272℃

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（専用溶解用液付）

23. 主要文献

- 1) ROMI-TCL-001試験（承認年月日：2017年7月3日、CTD2.7.6.6）
- 2) 臨床薬理試験（CRD040011試験）（承認年月日：2017年7月3日、CTD2.7.2.2）
- 3) 薬物動態試験の概要文（CRD030201試験）（承認年月日：2017年7月3日、CTD2.6.4.5）
- 4) GPI-06-0005試験（承認年月日：2017年7月3日、CTD2.7.6.5）
- 5) 社内資料：ロミデプシンの肝機能障害患者を対象とした外国第Ⅰ相臨床試験（NCI9008試験）
- 6) Laille E, et al. : J Clin Pharmacol. 2015 ; 55 : 1378-1385.
- 7) Xiao JJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2005 ; 313 : 268-276.
- 8) 臨床的安全性（ROMI-TCL-001試験）（承認年月日：2017年7月3日、CTD2.7.4.2）
- 9) Ververis K, et al. : Biologics. 2013 ; 7 : 47-60.

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

メディカル情報グループ

（住所）東京都新宿区西新宿6-5-1

（TEL）0120-093-507

* 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

®：登録商標

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：5年抗悪性腫瘍剤
プラタレキサート注射液劇薬
処方箋医薬品^{注1)}ジフォルタ[®]注射液 20mg
DIFOLTA[®] Injection 20mg承認番号 22900AMX00585000
販売開始 2017年8月

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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）

- 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	ジフォルタ注射液 20mg		
有効成分 (1 バイアル中)	プラタレキサート 20mg		
添加物 (1 バイアル中)	等張化剤	塩化ナトリウム 6.3mg	
	pH 調整剤		

3.2 製剤の性状

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）

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、プラタレキサートとして、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。

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 / μ L 以上、2 回目投与時以降は 5 万 / μ L 以上
好中球数	1,000/ μ L 以上

*：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

- 7.3 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/m ² とする。 ・ 30mg/m ² 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/m ² とする。 ・ 20mg/m ² 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/m ² とする。 ・ 20mg/m ² 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 / μ L 未満	・ 5 万 / μ L 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/m ² ・ 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/ μ L 以上 1,000/ μ L 未満（発熱なし）	・ 1,000/ μ L 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/ μ L 以上 1,000/ μ L 未満（発熱あり）又は 500/ μ L 未満	・ 1,000/ μ L 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/m ² ・ 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/m ² とする。 ・ 20mg/m ² 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。

- 7.4 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 B₁₂ を投与すること。

- ・ 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。
・ 本剤初回投与日の 10 日以上前から、ビタミン B₁₂ 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。

- *7.5 本剤によると思われる口内炎等の副作用を軽減するため、ホリナートの経口投与を考慮すること。ホリナートを経口投与する場合、葉酸及びビタミン B₁₂ の投与は本剤初回投与日の 7 日以上前からとすることができる。

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。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 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等、患者の状態を十分に観察すること。[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 骨髄機能低下患者

骨髄機能低下が悪化し、重篤化するおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

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]

9.4 生殖能を有する者

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。[9.5 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。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。[2.2、9.4、15.2 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。

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
プロベネシド [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、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。

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 口内炎（65.8%）

*11.1.2 骨髄抑制

血小板減少症（43.0%）、貧血（ヘモグロビン減少を含む）（34.9%）、好中球減少症（27.5%）、白血球減少症（18.8%）、リンパ球減少症（15.4%）、発熱性好中球減少症（4.0%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]

*11.1.3 感染症

細菌、真菌又はウイルスによる重篤な感染症（敗血症（2.7%）、带状疱疹（2.7%）、肺炎（2.0%）、ニューモシスチス肺炎（1.3%）等）があらわれることがある。

*11.1.4 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（4.7%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（0.7%）

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。[8.2 参照]

11.1.6 間質性肺疾患（0.7%）

*11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
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、頸静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症、血圧上昇
呼吸器	鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、呼吸困難	発声障害、咽喉の炎症、咽喉乾燥、胸水、湿性咳嗽、しゃっくり、低酸素症、肺硬化、鼻閉、胸痛、肺うっ血、肺塞栓症、逆流性咽喉炎、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、腭炎、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、涙流増加、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	筋痙攣、筋肉痛、背部痛、関節痛、筋骨格痛、頸部痛、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、外陰陰そう痒症、包茎、精巣痛
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

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
* 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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇
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	粘膜の炎症	無力症、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、湿疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 本剤は細胞障害性抗がん剤である。投与前の調製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。[14.2.2 参照]

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。[14.1.3 参照]

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

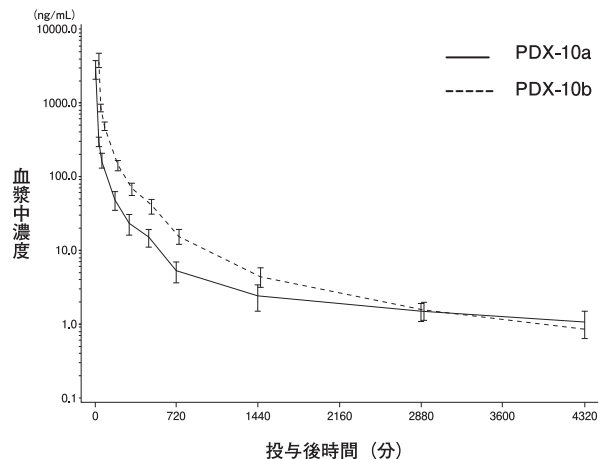
16.1.1 単回及び反復投与

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 B₁₂ 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)

16.3 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。

16.4 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ノ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。

16.5 排泄

16.5.1 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 B₁₂ 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。

16.5.2 外国人進行癌患者 6 例に本剤 225mg^{注2)} (1.85MBq の ¹⁴C 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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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。(外国人における成績)

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/m ²)	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 ^{注2)}	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 ^{注2)}	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)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 プロベネシド

外国人進行固形癌患者 17 例に本剤 40mg/m²注2) 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。[10.2 参照]

16.7.2 その他

in vitro 試験において、本剤は MRP3 を阻害した (IC₅₀ 値 0.3 μmol/L 未満)。

注 2) 承認用法・用量は 30mg/m² を週 1 回 6 週連続投与し 1 週休薬

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¹⁾

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者注3) 25 例 (第Ⅰ相部分: 3 例、第Ⅱ相部分: 22 例) に、ビタミン B₁₂ 及び葉酸注4) 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。

注 3) 対象とされた病理組織型は、末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定制 (PTCL-NOS)、血管免疫芽球形 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)
P T C L - 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	-

注 4) 本剤初回投与日の 10 日以上前から投与することとされた。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。

17.1.2 海外第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 B₁₂ 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。

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。

* 17.1.3 国内第Ⅱ相臨床試験³⁾

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 13 例に、ビタミン B₁₂ 及び葉酸注5) 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 サイクルとした。本試験における本剤及びホリナートの投与期間は第 1 サイクルまでとされた。本剤の初回投与時は本剤投与 24 時間後からホリナート 1 回 25mg を 8 時間ごとに 6 回経口投与した。本剤の 2 回目投与以降は、ホリナート 25mg (前回の本剤投与時に口内炎が発現した場合) 又はホリナート 15mg (前回の本剤投与時に口内炎が発現しなかった場合) を、本剤投与 24 時間後から 8 時間ごとに 6 回経口投与することとされ、ホリナート投与から次の本剤投与までの間隔は 72 時間以上あけることとされた。主要評価項目である第 1 サイクル中に

発現したグレード 2 以上の口内炎の発現率は 7.7% (1/13 例) (90% 信頼区間: 0.4～31.6%) であった。副次評価項目である奏効率は 38.5% (5/13 例、完全奏効 2 例、部分奏効 3 例) (95% 信頼区間: 13.9～68.4%) であった。

安全性評価対象 13 例中、11 例 (84.6%) に副作用が認められた。主な副作用 (30% 以上) は、リンパ球減少症 61.5% (8 例)、白血球減少症 38.5% (5 例)、血小板減少症 30.8% (4 例) であった。注 5) 本剤初回投与日の 7 日以上前から投与することとされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序⁴⁾

プラトラレキサートは、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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

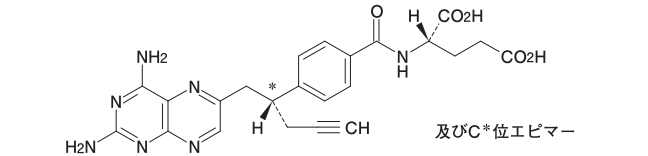
一般名: プラトラレキサート (Pralatrexate)

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: C₂₃H₂₃N₇O₅

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。

20. 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。

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

- 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) (2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.2.1.1)
- O' Connor OA., et al. :J Clin Oncol. 2011;29:1182-9
- 社内資料 (再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象としたプラトラレキサートとロイコボリン併用の第Ⅱ相臨床試験、PDX-LV 試験)
- Sirotnak FM., et al. :Cancer Chemother Pharmacol. 1998;42:313-8

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

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。
F11G1004

貯 法：室温保存
有効期間：4年

劇薬
処方箋医薬品^{注1)}

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

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）

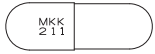
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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・イロペチ肺炎（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、うつ血性心不全
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、嵌入爪、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、筋痙攣、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

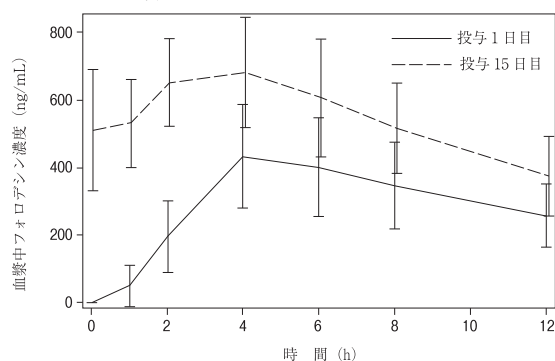
16.1.1 単回及び反復投与

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、0.1～100 μmol/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/m²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 球性 T 細胞性リンパ腫 (AITL)、ALK 陽性未分化大細胞性リンパ腫 (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 ~ 84.2)
ALK 陽性 ALCL	1	0	0	0 (0 ~ 97.5)
節外性 NK/T 細胞 リンパ腫, 鼻型	1	0	0	0 (0 ~ 97.5)
形質転換菌状息 肉症	1	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 IC₅₀ (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)

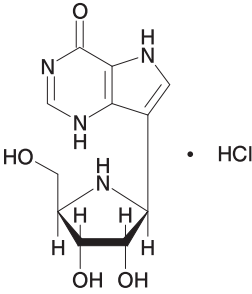
化学名: 7-[(2S,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4H-pyrrolo[3,2-*d'*]pyrimidin-4-one monohydrochloride

分子式: C₁₁H₁₄N₄O₄ · HCl

分子量: 302.71

性 状: 白色から微褐色の粉末

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

- 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)
- 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 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



最新の添付文書を参照すること。

＊2019年12月改訂(第1版、効能又は効果変更)

抗悪性腫瘍剤／

微小管阻害薬結合抗 CD30 モノクローナル抗体

日本標準商品分類番号

874291

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存。

有効期間：4年

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

承認番号	22600AMX00031
販売開始	2014年4月

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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、造血管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 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

2.2 プレオマイシン塩酸塩を投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中 ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え） ^{注1)} 55mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物 770mg クエン酸水和物 2.3mg クエン酸ナトリウム水和物 61.7mg ポリソルベート80 2.2mg

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mLで溶解した時に5mg/mLとなる。

3.2 製剤の性状

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	白色～灰白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	約6.6（日局注射用水10.5mLにて溶解時）
浸透圧比 ^{注3)}	約1（日局注射用水10.5mLにて溶解時）

注3) 日局生理食塩液に対する比

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 「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。

5.2 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

6. 用法及び用量

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として2週間に1回1.2mg/kg（体重）を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びブレドニゾロンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8mg/kg（体重）を最大8回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊〈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〉

通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。

7.2 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬すること。[8.2、11.1.4参照]

好中球数	処置
1,000/mm ³ 以上	同一用法・用量で、投与を継続する。
1,000/mm ³ 未満	ベースライン又は1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

7.3 末梢神経障害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、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	0.9mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3（日常生活に支障がある）	Grade2以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、0.9mg/kgに減量して投与を再開する。 神経毒性を有する併用薬剤については、各添付文書を参照し、減量を考慮する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

7.4 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	感覚ニューロパチー： 同一用法・用量で、投与を継続する。 運動ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3（日常生活に支障がある）	感覚ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。 運動ニューロパチー： 投与中止する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

＊〈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 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。
- 7.6 末梢神経障害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、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	ベースライン又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kgに減量して投与を再開する。
Grade3（日常生活に支障がある）	
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAEに基づく。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉

- 8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度の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。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、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。[11.1.5参照]
- 8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。また、好中球減少やリンパ球減少があらわれることがあるので、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[7.2、11.1.2、11.1.4参照]
- 8.3 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等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.4 急性性肺炎があらわれることがあるので、定期的に肺酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]
- 8.5 劇症肝炎、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等、観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

＊〈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 本剤とドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用投与、又は本剤とシクホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）との併用投与において、高頻度に発熱性好中球減少症が認められたことから、本剤とこれらの薬剤を併用投与する際には、最新のガイドライン等を参考に予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の使用を考慮すること。[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 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 末梢神経障害のある患者

末梢神経障害が増悪するおそれがある。[7.3、7.4、7.6、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

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

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。本剤の構成成分であるモノメチルアウリスチンE（MMAE）の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

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。MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

外国臨床試験において、中等度及び重度（Child-Pugh分類B及びC）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。[1.2、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている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、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は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。動物試験（ラット）では、ヒト推奨用量（1.8mg/kgを3週に1回投与）と同程度の曝露量となる3mg/kgの投与で、胚・胎児毒性が認められた²⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

＊9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3、17.1.7、17.1.8参照]

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

in vitro 試験において、本剤の構成成分であるMMAEは主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.1 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
ブレオマイシン塩酸塩（ブレオ） [2.2参照]	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、ブレオマイシン塩酸塩を含む併用化学療法（ABVD療法 ^{注1)} ）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた ^{3～5)} 。

注1) ABVD：ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

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
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度のAUC _{0-∞} 及びCmaxが34%及び25%増加した ⁶⁾ 。本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、併用する場合は、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。	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

＊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 末梢神経障害（58.2%）

末梢性感覚ニューパチー（33.4%）、末梢性ニューパチー（14.9%）、錯感覚（8.1%）、末梢性運動ニューパチー（5.9%）、感覚鈍麻（3.2%）、筋力低下（2.4%）、脱髄性多発ニューパチー（0.3%）、神経痛（0.7%）等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.4、7.6、9.1.2参照]

11.1.2 感染症（25.1%）

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3.9%）、敗血症（2.2%）等）があらわれることがある。また、ニューモシステス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。[8.2、9.1.1参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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、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。

11.1.4 骨髄抑制 (61.4%)

好中球減少 (51.8%)、発熱性好中球減少症 (14.5%)、貧血 (13.7%)、白血球減少 (10.1%)、血小板減少 (4.8%)、リンパ球減少 (2.6%) があらわれることがある。[7.2、8.2、8.6参照]

11.1.5 Infusion reaction (7.8%)

アナフィラキシー (頻度不明)、悪心 (2.1%)、悪寒 (1.0%)、そう痒症 (0.5%)、咳嗽 (0.5%)、じん麻疹 (0.3%)、呼吸困難 (0.4%)、低酸素症 (0.1%) 等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、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) を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、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。重篤なInfusion reactionが認められた場合は、投与を中止すること。[8.1参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (0.5%)

異常が認められた場合は投与を中止し、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。[8.3参照]

11.1.7 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.2%)

11.1.8 急性腭炎 (0.1%)

腹痛等の腭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。[8.4参照]

11.1.9 劇症肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (9.1%)

劇症肝炎、ALT、AST 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.10 肺障害 (1.2%)

呼吸不全 (0.4%)、肺浸潤 (0.4%)、肺臓炎 (0.6%)、間質性肺疾患 (0.1%)、急性呼吸窮迫症候群 (0.1%)、器質化肺炎 (頻度不明) 等の肺障害があらわれることがある。

11.2 その他 副作用

	10%以上	5%以上10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、不眠症	嗜眠、記憶障害、知覚過敏
消化器	悪心(42.8%)、便秘、嘔吐、下痢、口内炎、腹痛	消化不良、上腹部痛	口腔咽頭痛、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、咽頭炎、胃炎、吐血、舌潰瘍
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、湿性咳嗽、肺塞栓症、鼻出血、鼻閉、咽喉絞扼感
血液／リンパ系			リンパ節症、好酸球増加症
皮膚	脱毛症		斑状丘疹状皮疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥、寝汗、注入部位疼痛、紅斑性皮疹、爪変色、多汗症、斑状皮疹、紅斑、じん麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹
眼			結膜炎、眼充血
代謝異常	食欲減退		脱水、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
その他	疲労、発熱、体重減少	筋肉痛、関節痛、無力症	四肢痛、骨痛、悪寒、上気道感染、筋痙攣、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジタ症、頻脈、筋骨格痛、倦怠感、口腔ヘルペス、尿路感染、非心臓性胸痛、静脈炎、末梢性浮腫、鼻炎、顎痛、気道感染、帯状疱疹、潮紅、低血圧、単純ヘルペス、腫瘍フレア、毛包炎、頸部痛、LDH増加、ALP増加、粘膜の炎症

14. 適用上 注意

14.1 薬剤調製時 注意

14.1.1 溶解

(1) 本剤は、1バイアルに日局注射用水10.5mLを加えると、濃度 5mg/mLの溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。＜必要量の計算＞

必要量 (mL) = 用量 (mg/kg) × 体重^{注1)} (kg) / 5 (mg/mL)

注1) 体重が100kgを超える場合は100kgとして計算する。

(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃ (凍結させないこと) で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が0.4～1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。

(2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2～8℃ (凍結させないこと) で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時 注意

投与前後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

15. その他 注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 単回投与毒性試験 (ラット) 及び反復投与毒性試験 (ラット及びサル) において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。

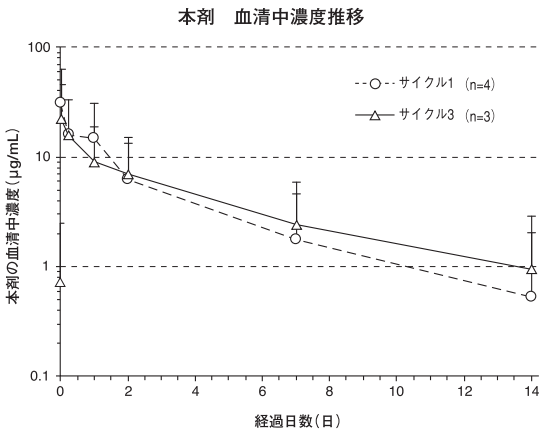
15.2.2 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法 (エームズ試験) において変異原性が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈未治療 CD30陽性 ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 日本人患者に4週間を1サイクルとした1及び15日目に、ドキソルビン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン投与との併用下で本剤1.2 mg/kgを点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。サイクル1の1日目 (C1D1) に対するサイクル3の1日目 (C3D1) 投与時のAUC_{0-τ}の幾何平均比は1.01であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった⁷⁾。



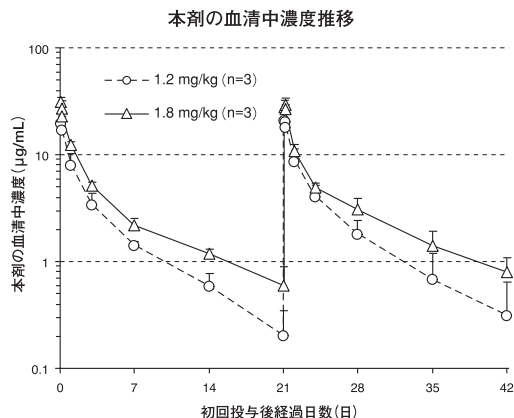
本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{0-τ} (day・μ g/mL)	t _{1/2} (day)
1.2mg/kg	C1D1 (n=4)	30.6 (18.7)	48.0 (24.9)	3.75 (18.3)
	C3D1 (n=3)	21.7 (24.0)	53.5 (24.2)	4.54 (10.7)

幾何平均 (%変動係数)

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

16.1.2 日本人患者に3週間に1回本剤1.2 mg/kg又は1.8 mg/kg^{注1)}を点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC_{0-τ}及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ1.07～1.12及び0.94～1.08であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった⁸⁾。



本剤の薬物動態パラメータ

投与量 ^{注1)}	投与回数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.2mg/kg (n=3)	1	18.89 (34)	40.17 (29)	4.94 (41)
	2	20.31 (40)	44.94 (47)	5.06 (65)
1.8mg/kg (n=3)	1	31.47 (9.6)	66.76 (1.5)	7.42 (49)
	2	29.60 (13)	71.42 (13)	7.29 (13)

幾何平均 (%変動係数)

注1) 本剤の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫患者に対する承認用量は1.8mg/kgを3週間に1回投与である。

16.3 分布

本剤の定常状態における分布容積は6～10Lであった⁶⁾。MMAEのヒト血漿蛋白に対する*in vitro*結合率は68～82%であった。また、*in vitro*試験により、MMAEはP-糖蛋白の基質であることが示された⁹⁾。

16.4 代謝

*in vitro*試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された⁹⁾。[10.参照]

16.5 排泄

造血器腫瘍患者に本剤1.8mg/kgを点滴静注したとき、投与後1週間までに投与量の約24%がMMAEとして尿糞中に排泄された⁶⁾(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

軽度から重度の腎機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、重度の腎機能障害患者におけるMMAEのAUC_{0-∞}及びC_{max}は腎機能正常患者より約1.9及び2.1倍高値であった⁶⁾(外国人データ)。[9.2.1参照]

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害			総計(n=10)
	軽度(n=4)	中等度(n=3)	重度(n=3)	
AUC _{0-∞}	0.85	1.09	1.90	1.16
C _{max}	0.78	0.92	2.07	1.10

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

腎機能障害 (クレアチニンクリアランス値): 軽度 (> 50～80mL/min)、中等度 (30～50mL/min)、重度 (< 30mL/min)

16.6.2 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、肝機能障害患者におけるMMAEのAUC_{0-∞}及びC_{max}は肝機能正常患者より約2.3及び1.7倍高値であった⁶⁾(外国人データ)。[1.2、9.3参照]

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能障害			総計(n=7)
	軽度(n=1)	中等度(n=5)	重度(n=1)	
AUC _{0-∞}	3.51	2.21	1.77	2.29
C _{max}	2.79	1.63	1.21	1.68

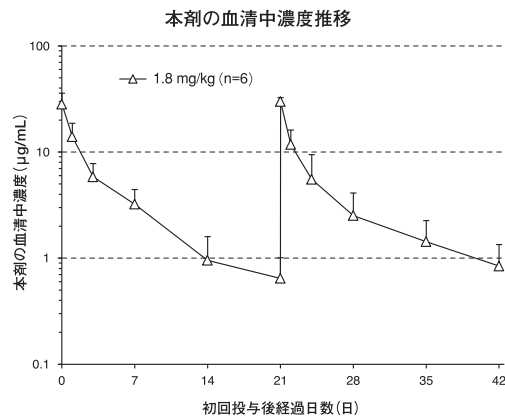
肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

肝機能障害 (Child-Pugh分類): 軽度 (A)、中等度 (B)、重度 (C)

* 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末梢性T細胞リンパ腫〉

- (1) 2歳以上18歳未満の日本人小児患者に3週間に1回本剤1.8mg/kgを点滴静注したときの本剤の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC_{0-τ}及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ0.9569及び1.082であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった¹⁰⁾。



本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与回数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.8mg/kg (n=6)	1	28.77 (25.88)	71.22 (29.48)	4.541 (37.65)
	2	29.76 (9.049)	62.10 (46.52)	5.101 (56.78)

幾何平均 (%変動係数)

17. 臨床成績

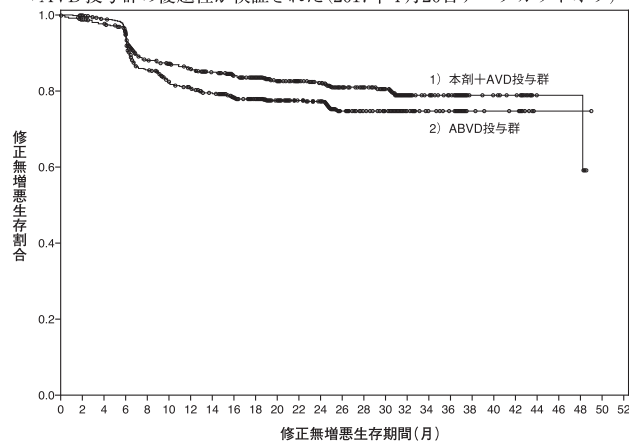
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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)

未治療の進行期 (Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期) 古典的ホジキンリンパ腫患者1,334例 (日本人患者23例を含む。本剤+AVD投与群^{注1)} 664例、ABVD投与群^{注2)} 670例)を対象に、ABVD投与を対照として本剤+AVD投与の有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である修正無増悪生存期間 (mPFS)^{注3)}は盲検下にて中央判定委員会により評価 (中央判定)され、ABVD投与群に対する本剤+AVD投与群の優越性が検証された (2017年4月20日データカットオフ)⁷⁾。



at risk 数

1) 664 637 623 600 541 528 513 493 463 439 347 328 309 196 185 169 96 85 77 26 24 21 4 4 4 0 0
2) 670 636 626 593 521 490 474 459 432 413 326 306 292 177 164 153 76 66 62 16 13 12 1 1 1 0 0

中央判定に基づく修正無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (2017年4月20日データカットオフ)

国際共同第Ⅲ相試験成績 (中央判定)

	本剤+AVD投与群 ^{注1)} (n=664)	ABVD投与群 ^{注2)} (n=670)
mPFS イベント数 (件)	117	146
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注4)}	0.770 (0.603, 0.983)	
p値 ^{注5)}	0.035	
mPFSの中央値 (月) (95%信頼区間)	NE ^{注6)} (48.2, NE)	NE (NE, NE)

注1) 本剤+AVD投与: 4週間に1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビン塩酸塩25mg/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²、本剤1.2mg/kgの順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注2) ABVD投与: 4週間に1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビン塩酸塩25mg/m²、プレオマイシン塩酸塩10単位/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注3) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、フロントライン治療終了時点で中央判定委員会により完全寛解と評価されず抗がん化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めてmPFSと定義した。

注4) 無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注5) 無作為化の層別因子による層別ロジック検定、有意水準両側0.05

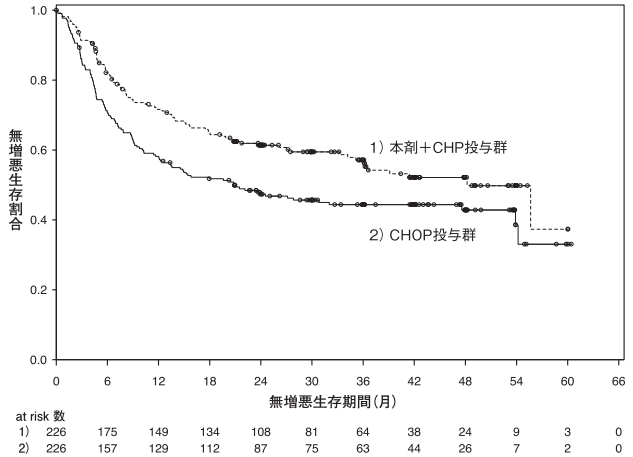
注6) NE: Not Estimable (推定不能)

副作用発現頻度は、本剤+AVD投与群で97%〔641/662例（日本人10例含む）〕及びABVD投与群で94%〔617/659例（日本人13例含む）〕であった。主な副作用は、好中球減少症〔本剤+AVD投与群55%（366例）、ABVD投与群41%（270例）、以下同順〕、悪心〔48%（319例）、52%（342例）〕、便秘〔33%（216例）、25%（168例）〕、嘔吐〔27%（182例）、24%（156例）〕、末梢性感覚ニューロパチー〔27%（180例）、16%（107例）〕、疲労〔26%（169例）、27%（178例）〕、末梢性ニューロパチー〔25%（163例）、11%（73例）〕、脱毛症〔24%（159例）、20%（135例）〕及び発熱性好中球減少症〔18%（120例）、7%（46例）〕であった。

＊〈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）

未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者^{注7)} 452例（日本人患者43例を含む。本剤+CHP投与群^{注8)} 及びCHOP投与群^{注9)} 各226例）を対象に、CHOP投与を対照として本剤+CHP投与の有効性及び安全性を評価した。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）^{注10)} は盲検下にて中央判定委員会により評価（中央判定）され、CHOP投与群に対する本剤+CHP投与群の優越性が検証された（2018年8月15日データカットオフ）¹¹⁾。

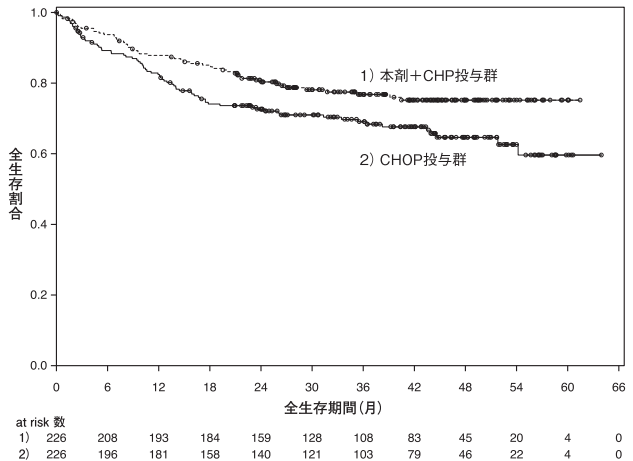


中央判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
PFS イベント数 (件)	95	124
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注11)}	0.71 (0.54, 0.93)	
p 値 ^{注12)}	0.0110	
PFSの中央値(月) (95%信頼区間)	48.20 (35.15, -)	20.80 (12.68, 47.57)

副次評価項目である全生存期間（OS）は、CHOP投与群と比較して本剤+CHP投与群で統計学的に有意な延長が認められた（2018年8月15日データカットオフ）¹¹⁾。



全生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
OS イベント数 (件)	51	73
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注11)}	0.66 (0.46, 0.95)	
p 値 ^{注12)}	0.0244	

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
OSの中央値(月) (95%信頼区間)	NE ^{注13)} (NE, NE)	NE (54.2, NE)

注7) 対象とされた病理組織型は、全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）・ALK陽性型、sALCL・ALK陰性型、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）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、腸癌関連T細胞リンパ腫（EATL）、肝脾T細胞リンパ腫であり、肝脾T細胞リンパ腫を除く全ての病理組織型の患者が組み入れられた。

注8) 本剤+CHP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m²、本剤1.8mg/kgを静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注9) CHOP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m²、ビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（上限2mg）を静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注10) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、残存腫瘍又は病勢進行により抗がん化学療法を受けた場合も含めてPFSと定義した。

注11) 無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注12) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側0.05

注13) NE：Not Estimable（推定不能）

副作用発現頻度は、本剤+CHP投与群で90%〔201/223例（日本人20例含む）〕及びCHOP投与群で85%〔193/226例（日本人23例含む）〕であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー〔本剤+CHP投与群44%（98例）、CHOP投与群38%（87例）、以下同順〕、好中球減少症〔34%（75例）、30%（68例）〕、悪心〔32%（71例）、27%（61例）〕、便秘〔21%（47例）、22%（50例）〕、脱毛症〔17%（38例）、13%（30例）〕、下痢〔16%（36例）、7%（16例）〕、疲労〔16%（36例）、16%（36例）〕及び発熱性好中球減少症〔16%（35例）、12%（28例）〕であった。

＊〈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）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった⁸⁾。

国内試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=9)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=5)
完全寛解(CR) 例数 (%)	5 (56)	4 (80)
部分寛解(PR) 例数 (%)	1 (11)	1 (20)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	67% (29.9, 92.5)	100% (54.9, 100.0)

副作用発現頻度は、100%（14/14例）であった。主な副作用は、好中球減少症86%（12例）、リンパ球減少症、白血球減少症〔以上、71%（10例）〕、末梢性感覚ニューロパチー 64%（9例）、疲労36%（5例）、貧血、鼻咽頭炎〔以上、29%（4例）〕、LDH増加、発疹、食欲減退、ALT増加、AST増加、下痢、上気道感染〔以上、21%（3例）〕であった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者（自家造血幹細胞移植後）102例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった¹²⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=102)
完全寛解(CR) 例数 (%)	34 (33)
部分寛解(PR) 例数 (%)	42 (41)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	75% (64.9, 82.6)

副作用発現頻度は、91%（93/102例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 42%（43例）、悪心35%（36例）及び疲労34%（35例）であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）58例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった¹³⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=58)
完全寛解(CR) 例数 (%)	34 (59)
部分寛解(PR) 例数 (%)	16 (28)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	86% (74.6, 93.9)

副作用発現頻度は、91%（53/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 41%（24例）、悪心26%（15例）及び疲労22%（13例）であった。

＊ 17.1.6 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者35例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁴⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（治験責任医師判定）

	合計（n=34）	血管免疫芽球形T細胞リンパ腫（n=13）	末梢性T細胞リンパ腫・非特定型（n=21）
完全寛（CR）例数（％）	8（24）	5（38）	3（14）
部分寛（PR）例数（％）	6（18）	2（15）	4（19）
奏効率（CR+PR）（95％信頼区間）	41％ （24.6, 59.3）	54％ （25.1, 80.8）	33％ （14.6, 57.0）

副作用発現頻度は、80％（28/35例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 37％（13例）、疲労20％（7例）であった。

＊ 17.1.7 国内第Ⅰ相試験（非盲検試験）

2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）それぞれ4例及び2例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁰⁾。

国内第Ⅰ相試験成績（治験責任医師判定）

	ホジキンリンパ腫（n=4）	全身性未分化大細胞リンパ腫（n=1）
完全寛（CR）例数（％）	1（25）	1（100）
部分寛（PR）例数（％）	1（25）	0（0）
奏効率（CR+PR）（95％信頼区間）	50％ （6.8, 93.2）	100％ （2.5, 100.0）

副作用発現頻度は、100％（6/6例）であった。主な副作用は、白血球数減少83％（5例）、発熱67％（4例）、好中球数減少50％（3例）、リンパ球数減少、ALT増加、AST増加、体重減少〔以上、33％（2例）〕であった。

＊ 17.1.8 海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（非盲検試験）

2歳以上18歳未満^{注14)}の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び15例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。引き続き臨床的ベネフィットが得られると判断された患者に限定し16サイクルを超えて投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁵⁾。

海外第Ⅰ／Ⅱ相試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫（n=9）	全身性未分化大細胞リンパ腫（n=15）
完全寛（CR）例数（％）	2（22）	6（40）
部分寛（PR）例数（％）	1（11）	2（13）
奏効率（CR+PR）（95％信頼区間）	33％ （7.5, 70.1）	53％ （26.6, 78.7）

注14) ホジキンリンパ腫患者の場合、5歳以上18歳未満

副作用発現頻度は、70％（23/33例）であった。主な副作用は、悪心24％（8例）、錯感覚、発熱〔以上、15％（5例）〕、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー〔以上、12％（4例）〕であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブレンツキシマブ ベドチンは、細胞障害活性を有するMMAEと抗CD30 IgG1型キメラ抗体をプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まずCD30発現細胞にADCが結合し、ADC-CD30複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分 反応によってMMAEが遊離することによって発現する。遊離したMMAEがチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される¹⁶⁾。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro* 試験

本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L540cy細胞株及びCD30陽性未分化大細胞リンパ腫由来Karpas 299細胞株の増殖を阻害した¹⁷⁾。

18.2.2 *In vivo* 試験

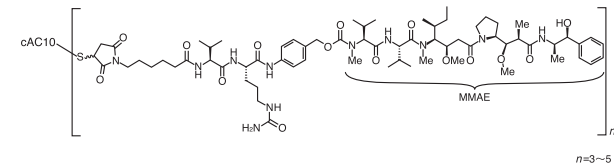
本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L428細胞株及びL540cy細胞株、又はKarpas 299細胞株を皮下移植した異種移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制し、また、Karpas 299細胞株を静脈内に注入したマウスにおいて生存期間を延長した¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）

（Brentuximab Vedotin（Genetical Recombination））〔JAN〕

化学構造式：



本質：ブレンツキシマブ ベドチン（分子量：約153,000）は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約148,000）の平均3～5個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン（1-（6-[[（2S）-1-[[（2S）-5-カルバモイルアミノ-1-[[（4-[[（2S）-[[（2S）-1-[[（3R,4S,5S）-1-[[（2S）-2-[[（1R,2R）-3-[[（1S,2R）-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ]-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル]-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]（メチル）アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]メチルカルバモイルオキシ]メチルフェニル]アミノ]-1-オキソペンタン-2-イル]アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]-6-オキソヘキシル）-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基；C₆₈H₁₀₆N₁₁O₁₅；分子量：1317.63）が結合している。抗体部分は、キメラモノクローナル抗体（cAC10）で、マウス抗ヒトCD30抗体の変変部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ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

個装箱開封後は遮光保存すること。

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) ブレンツキシマブ ベドチンの反復投与毒性試験（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.3）
- 2) ブレンツキシマブ ベドチンの生殖発生毒性試験（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.6）
- 3) Duggan DB et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21（4）：607-614.
- 4) Martin WG et al. : J Clin Oncol. 2005 ; 23（30）：7614-7620.
- 5) Hoskin PJ et al. : J Clin Oncol. 2009 ; 27（32）：5390-5396.
- 6) ブレンツキシマブ ベドチンの臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2, 2.7.2.3）
- 7) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第III相試験成績①（社内資料）
- 8) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第I/II相試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2, 2.7.6.5）
- 9) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬物動態試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4, 2.6.4.5）
- 10) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第I相試験成績（社内資料）
- 11) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第III相試験成績②（社内資料）
- 12) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績①（2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2, 2.7.6.3）
- 13) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績②（2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.4）
- 14) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績③（社内資料）
- 15) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績④（社内資料）
- 16) Katz J et al. : Clin Cancer Res. 17（20）：6428-6436, 2011.
- 17) ブレンツキシマブ ベドチンの薬効薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）
- 18) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

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 大阪府中央区道修町四丁目1番1号

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なく、投与終了後数週間に降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
- ・皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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]

〈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 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 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 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 間質性肺炎患

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。間質性肺炎患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 高血糖(2.3%：単、37.9%：併)

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

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

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

11.2.2 併用投与(VCAP/AMP/VECP療法)

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

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)}。

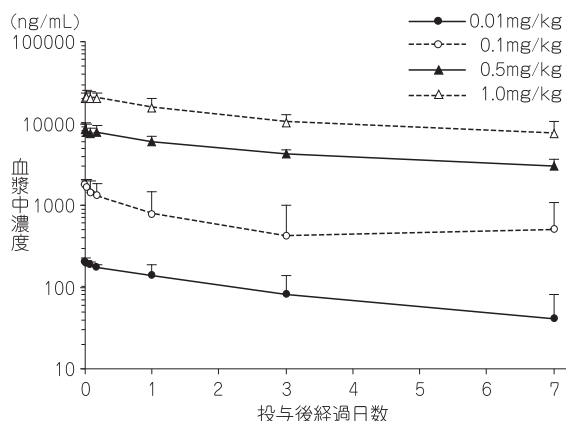
15.1.2 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある³⁻⁶⁾。

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/kg¹⁾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)

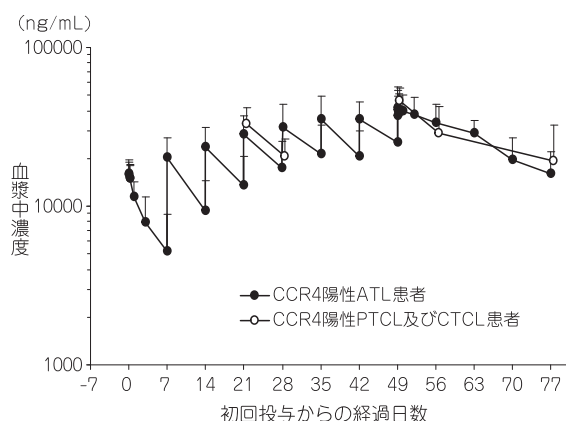
単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{0-7days} (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 _{0-7days} (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

¹²⁵I 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 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(ピンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソピシン塩酸塩、プレドニゾロン：Day1)、AMP療法(ドキシソピシン塩酸塩、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 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 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。

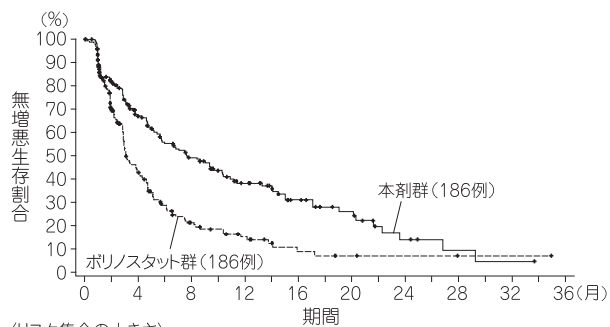
対象被験者数	完全 寛解	不確定 完全寛解	部分 寛解	奏効 被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
合計：37	4	1	8	13	35.1% (20.2～52.5%)
PTCL：29	4	1	5	10	34.5% (17.9～54.3%)
末梢性T細胞リンパ腫 －非特定型：16	1	0	2	3	18.8%
血管免疫芽球性T細胞 リンパ腫：12	3	0	3	6	50.0%
未分化大細胞型リン パ腫、未分化リンパ腫 リン酸化酵素陰性：1	0	1	0	1	100.0%
CTCL：8	0	0	3	3	37.5% (8.5～75.5%)
菌状息肉腫：7	0	0	2	2	28.6%
皮膚原発CD30陽性T 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症候群患者372例(うち日本人患者15例)を対象に、本剤とポ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。ポリノスタットは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、ポリノスタット群：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)、ポリノスタット群が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、本剤はポ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 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-Oml、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-Oml)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

- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験
- Sato T, et al. : N Engl J Med. 2018; 378: 529-538
- Fuji S, et al. : J Clin Oncol. 2016; 34: 3426-3433
- Inoue Y, et al. : Bone Marrow Transplant. 2016; 51: 725-727
- Sugio T, et al. : Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1608-1614
- Iyama S, et al. : Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17: 23-30
- 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)
- Ishida T, et al. : J Clin Oncol. 2012; 30: 837-842
- 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)
- 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)
- 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)
- Ogura M, et al. : J Clin Oncol. 2014; 32: 1157-1163
- 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)
- 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)
- Ishii T, et al. : Clin Cancer Res. 2010; 16: 1520-1531
- 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