2022年９月改訂（第１版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：24箇月

承認番号	22800AMX00025000
販売開始	2016年６月

劇薬、処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤
ベキサロテンカプセル
タルグレチン®カプセル75mg
Targretin®capsules 75mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。[2.1、8.1、9.4.1、9.5 参照]

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

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 重度の肝障害のある患者［9.3.1 参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.4 ビタミンA製剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.5 ビタミンA過剰症の患者［ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販　売　名	タルグレチンカプセル75mg
外観・性状	白色楕円形の軟カプセル剤

4. 効能又は効果

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 未治療の皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
5.3 皮膚以外の病変（内臓等）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「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。[17.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはベキサロテンとして１日１回300mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 体表面積から換算した本剤（１カプセルあたりベキサロテンとして75mgを含有する）の服用量は、以下の表のとおりである。

300mg/m^2（初回投与量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

体表面積（m^2）	カプセル数
0.88-1.12	4
1.13-1.37	5
1.38-1.62	6
1.63-1.87	7
1.88-2.12	8
2.13-2.37	9
2.38-2.62	10

200mg/m^2（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

100mg/m^2（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

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

用量調節の目安

Grade3以上の副作用が発現した場合（高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の〈高トリグリセリド血症への対応〉に従うこと。）	発現時の１日投与量が300mg/m^2（体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、200mg/m^2（体表面積）で投与を再開する。４週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。

Grade3以上の副作用が発現した場合（高トリグリセリド血症が発現した場合は以下の〈高トリグリセリド血症への対応〉に従うこと。）	発現時の１日投与量が200mg/m^2（体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、100mg/m^2（体表面積）で投与を再開する。４週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
	発現時の１日投与量が100mg/m^2（体表面積）の場合には、副作用が消失又はGrade1以下に改善するまで休薬し、100mg/m^2（体表面積）で投与を再開する。４週間休薬しても、副作用が消失、又はGrade1以下に回復しない場合には、投与を中止する。
〈高トリグリセリド血症への対応〉 血清トリグリセリド値が200mg/dLを超えた場合には、脂質異常症治療薬の処方を考慮する。脂質異常症治療薬による治療を行っても血清トリグリセリド値が400mg/dLを超えている場合には、脂質異常症治療薬の処方を調整する。脂質異常症治療薬の処方を調整しても、血清トリグリセリド値が500mg/dLを超えている場合には投与量を減量する（１日投与量が300mg/m^2（体表面積）の場合、順次200mg/m^2（体表面積）、100mg/m^2（体表面積）へと減量する）。また、血清トリグリセリド値が1,000mg/dLを超えた場合には、本剤を休薬する。休薬後、血清トリグリセリド値が400mg/dL未満で安定した場合には、休薬前より１段階低用量で投与を再開する。４週間休薬しても回復しない場合には、投与を中止する。	

GradeはNCI-CTCAE version 4.0による。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用すること。［1.1、9.4.1 参照］

8.2 脂質異常症（高トリグリセリド血症、高コレステロール血症等）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を実施すること。［11.1.1 参照］

8.3 膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の急性膵炎に関する初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。また、定期的に膵酵素を含む検査を実施すること。［9.1.1、11.1.2 参照］

8.4 下垂体性甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン等の測定）を実施し、遊離サイロキシンが基準値から25%以上低下した場合には、レボチロキシンナトリウムの投与を行うこと。［11.1.3 参照］

8.5 低血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］

8.6 白血球減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］

8.7 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5 参照］

8.8 光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導すること。［11.2、15.2.1 参照］

8.9 白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には眼科を受診するよう患者に指導すること。［11.2、15.2.2 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 膵炎の既往歴又は危険因子を有する患者

膵炎が発現するおそれがある。また、本剤投与による高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。［8.3、11.1.2 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。［2.2 参照］

9.3.2 肝障害のある患者（重度の肝障害のある患者を除く）

本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。

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

妊娠する可能性がある女性には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しない。妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。［1.1、8.1、9.5 参照］

・本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある女性で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少なくとも１カ月前から、投与中及び投与終了後少なくとも１カ月後までは必ず避妊させること。
・本剤の投与は次の正常な生理周期の２日又は３日目まで開始しないこと。
・本剤の投与開始前１週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
・本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。
・本剤が経口避妊薬の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

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

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。ラットの胚・胎児発生に関する試験で、外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出）、内臓異常（小眼球）、骨格異常・変異（頭蓋骨、椎骨及び胸骨）並びに骨化遅延が認められている。また、ベキサロテンは合成レチノイドであることから、ビタミンA過剰誘発催奇形性のおそれがある。［1.1、2.1、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ことが多い。

10. 相互作用

本剤はCYP3Aを誘導することが示されている。

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
ビタミンA製剤 チョコラA等［2.4参照］	ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を発現するおそれがある。	本剤はビタミンAと同じレチノイドである。

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
CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認）等	ゲムフィブロジルとの併用により本剤の血中トラフ濃度が約4倍上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP2C8の阻害により本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3Aの基質 アトルバスタチン、シンバスタチン、ミダゾラム等	本剤との併用によりアトルバスタチンのAUCが約50%低下した。	本剤のCYP3A誘導作用により、併用薬剤の代謝が促進されると考えられる。
糖尿病用薬 インスリン、スルホニルウレア系薬剤、チアゾリジン系薬剤等	糖尿病用薬との併用により、低血糖を発現した例が認められている。	本剤が血糖降下作用を増強する可能性がある。
紫外線療法 PUVA療法、UVB療法等	NB-UVB療法との併用により、光線過敏症を発現した例が認められている。	本剤は*in vitro*試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。

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 脂質異常症

高トリグリセリド血症（75.0%）、高コレステロール血症（81.3%）があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.2 膵炎（頻度不明）

膵炎があらわれることがあり、高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.3、9.1.1 参照］

11.1.3 下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖

下垂体性甲状腺機能低下症（93.8%）、低血糖（頻度不明）等の内分泌障害があらわれることがある。内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。［8.4、8.5 参照］

11.1.4 白血球減少症（31.3%）、**好中球減少症**（31.3%）、**貧血**（18.8%）

［8.6 参照］

11.1.5 肝不全、肝機能障害

肝不全（頻度不明）、AST、ALT、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（25.0%）があらわれることがある。［8.7 参照］

11.1.6 感染症

肺炎（頻度不明）、敗血症（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.8 血栓塞栓症

肺塞栓症（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、脳血管発作（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

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が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
代謝		高尿酸血症、食欲減退	食欲不振、低蛋白血症
血液	血小板数増加	血小板増加症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	末梢性浮腫、骨髄機能不全、リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン減少、サイロキシン減少、遊離サイロキシン減少	甲状腺機能低下症
循環器		洞性不整脈、心電図QT延長	
胃腸障害	悪心、嘔吐		下痢
皮膚		脱毛症、皮膚炎、光線過敏症[注1)]	そう痒症、発疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱
腎臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加	血中尿素窒素増加
その他	頭痛、倦怠感	無感情、耳管開放、片耳難聴、発声障害、浮腫	無力症、ホルモン値変動／ホルモン値異常、疼痛、発熱、感染／細菌感染、悪寒、背部痛、白内障[注2)]

注1）［8.8 参照］
注2）［8.9 参照］

13. 過量投与

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をお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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

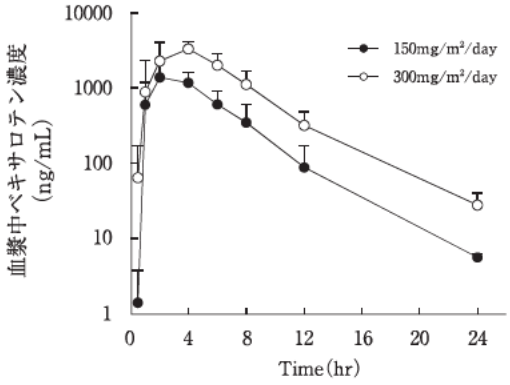
15.2.1 *In vitro*試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。［8.8 参照］

15.2.2 ラット26週間反復投与試験において3mg/kg以上、イヌ39週間反復投与試験において10mg/kg以上の用量で、不可逆性の白内障が認められている。［8.9 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与[1)]



単回経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度

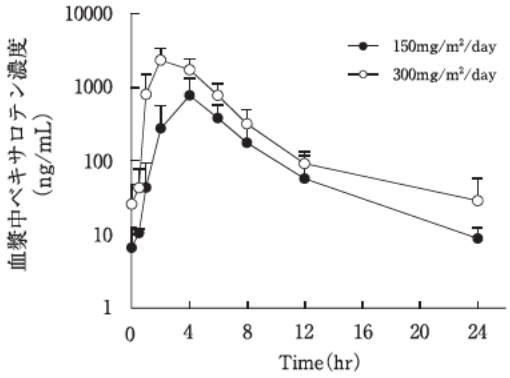
CTCL患者におけるベキサロテン食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 ($mg/m^2/day$)	150	300
例数	3	6
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	7767±3071	20476±7603
C_{max} (ng/mL)	1512±547	3628±1370
T_{max} (h)	3.3±1.1	3.7±0.8
$t_{1/2}$ (h)	2.7±0.2	3.2±0.7

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与[1)]

CTCL患者に本剤150又は300mg/m^2（体表面積）を食後に単回又は反復投与した時、単回投与時と比較して反復投与時の曝露量は低下し、$AUC_{0\text{-}24}$に基づく累積係数は開始用量に係らず0.5であった。



反復経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度

CTCL患者におけるベキサロテン食後反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 ($mg/m^2/day$)	150	300
例数	3	4
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	3831±2105	10815±3541
C_{max} (ng/mL)	777±545	2475±799
T_{max} (h)	4.1±0.1	2.5±0.9
$t_{1/2}$ (h)	3.7±0.9	4.2±1.1

平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響[1)～3)]

健康成人（12例）に本剤75mgを絶食下に単回投与、健康成人（24例）に本剤400mg/m^2[注)]を食事中又は食直後に単回投与、及びCTCL患者（9例）に本剤150又は300mg/m^2を食後に単回投与した際の薬物動態データを比較した結果、実投与量により補正した本剤のC_{max}及びAUC_{inf}は、絶食下投与と比較して、食事中又は食直後投与でそれぞれ6.1及び7.5倍、並びに食後投与でそれぞれ7.0及び9.0倍高値を示した。

各食事条件下で投与した薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

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

16.7 薬物相互作用

健康成人（24例）に本剤400mg/m^2[注)]及びケトコナゾール（CYP3A阻害剤）400mgを併用投与したとき、本剤単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ0.925［0.815, 1.049］及び0.935［0.840, 1.040］であった[3)]。

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

注）本剤の承認された用法・用量は、1日1回300mg/m^2を食後経口投与である。

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Ⅰ/Ⅱ相試験

未治療を含む病期ⅡB期以上（ⅡB～ⅣB期）、並びに病期ⅠB及びⅡA期で標準的初回治療に対して難治性のCTCL患者（ただし、成人T細胞白血病・リンパ腫は組み入れ対象から除外した）を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、13例（第Ⅰ相部分：6例、第Ⅱ相部分：7例）に本剤300mg/m^2を1日1回、最大24週間、食後に経口投与した。主要評価項目である、投与開始から24週時点又は中止時におけるmodified Severity Weighted Assessment Tool（mSWAT）に基づいた奏効（完全寛解＋部分寛解）率は61.5%（8/13例）であり、病期別及び組織型別での奏効率は下表の通りであった。

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

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

注）mSWATによる評価で完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）であった患者

CTCL患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、300mg/m^{2}群13例中13例（100%）に副作用（臨床検査値の変動を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症12例（92.3%）、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症各10例（76.9%）、好中球減少症及び白血球数減少各5例（38.5%）、白血球減少症4例（30.8%）、貧血及び好中球数減少各3例（23.1%）、頭痛、悪心、嘔吐及び倦怠感各2例（15.4%）であった。（承認時）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

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

18.2.2 *In vivo*

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベキサロテン（Bexarotene）（JAN）

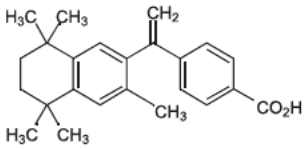
化　学　名：4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethenyl]benzoic acid

分　子　式：$C_{24}H_{28}O_2$

分　子　量：348.48

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

化学構造式：



融　　点：約225～227℃

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

14カプセル［14カプセル（PTP）×1］

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B-1101試験）（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.6）

2）社内資料：海外第Ⅰ相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）

3）社内資料：薬物動態試験（L1069-61試験）（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.5）

4）社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.4.4.2）

5）社内資料：ヒト肝ミクロソームCYP同定試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.4.5.3）

6）社内資料：海外第Ⅱ相試験（L1069DM-01試験）（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.1）

7）社内資料：ヒト肝ミクロソームCYP阻害試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.4.5.4）

8）社内資料：RXR結合性試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1）

9）Qin, S., et al.：J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008；112：25-31.

10）社内資料：*In vitro*抗腫瘍試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.3）

11）Zhang, C., et al.：Clin. Cancer Res. 2002；8：1234-1240.

12）社内資料：*In vivo*抗腫瘍試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ミノファーゲン製薬 くすり相談窓口

TEL 03(5909)2322　FAX 03(5909)2324

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社ミノファーゲン製薬

東京都新宿区西新宿3−2−11

＊＊2023年７月改訂（第５版）
＊2022年８月改訂（第４版）

貯　　法：2～8℃保存
＊＊,＊有効期間：5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
８７４２９１

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300μg

Remitoro® for Intravenous Drip Infusion

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		レミトロ点滴静注用300μg	
成分・含量（1バイアル中の分量注1)）	有効成分	デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）注2)	330μg
	添加剤	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
		トレハロース水和物	122mg
		ポリソルベート20	1.3mg
		L-メチオニン	3.3mg

注1）日局注射用水2.1mLで溶解したときに150μg/mL（2.2mL）となる。なお、バイアルからの採取容量を考慮して10%過量充てん（0.2mL）されている。
注2）本剤は遺伝子組換え技術により、大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

注1）本剤1バイアルを日局注射用水2.1mLで溶解したとき。

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

5．効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
5.2「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。また、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等についても同様に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

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

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与による毛細血管漏出症候群を軽減させるために、本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮すること。［1.2、8.1、11.1.1 参照］
7.3 本剤投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。［11.1.7 参照］
7.4 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、休薬、減量又は中止すること。

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

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

8．重要な基本的注意
8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［1.2、7.2、11.1.1 参照］
8.2 横紋筋融解症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［1.2、11.1.2 参照］

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

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な骨髄機能低下のある患者

血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.5 参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.4.2 生殖可能な年齢の男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験（ラット）において、雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精嚢及び凝固腺）における広範なリンパ球の浸潤、萎縮性変化等が報告されている。また、本剤は制御性T細胞に対する抑制的作用があり、制御性T細胞の抑制と自己免疫性精巣炎や男性不妊との関連が報告されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、本剤は制御性T細胞に対する抑制的作用があり、制御性T細胞の抑制と妊娠障害あるいは流産との関連が報告されている[1),2)]。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、本剤の構成成分であるインターロイキン（IL）-2は乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 毛細血管漏出症候群（13.5%）

低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1 参照]

11.1.2 横紋筋融解症（5.4%）

毛細血管漏出症候群発現後に、横紋筋融解症を発現し死亡に至った症例が報告されている。[1.2、8.2 参照]

11.1.3 視力障害（2.7%）、**色覚異常**（頻度不明）

失明（頻度不明）、霧視（2.7%）、視野欠損（頻度不明）等の視力障害、色覚異常があ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%）、Al-P上昇（16.2%）、肝機能異常（2.7%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 骨髄抑制

リンパ球減少（70.3%）、血小板減少（32.4%）、貧血（5.4%）、白血球減少（5.4%）、好中球減少（2.7%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.5、9.1.1 参照]

11.1.6 感染症（18.9%）

肺炎（2.7%）、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎（2.7%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.7 Infusion reaction（51.4%）

発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等のInfusion reactionがあらわれることがある。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止すること。[7.3 参照]

11.1.8 虚血性心疾患（頻度不明）、**不整脈**（5.4%）、**心不全**（頻度不明）

11.1.9 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚潰瘍（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	30%以上	5～30%未満	5%未満
血液		白血球増加	リンパ球増加
消化器		リパーゼ増加、便秘、悪心、嘔吐、アミラーゼ増加、口腔咽頭痛、下痢	口内炎、腹部不快感、腹水、大腸炎、消化不良
全身症状		発熱、浮腫、疲労・倦怠感	
精神神経系		味覚異常、不眠症	意識障害、末梢性ニューロパチー、頭痛
眼			アレルギー性結膜炎
代謝	低アルブミン血症	食欲減退、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加、脱水、低ナトリウム血症	血中尿素増加、低カルシウム血症、低カリウム血症、低リン酸血症、腫瘍崩壊症候群、BNP増加、脂質異常症
筋骨格系		筋肉痛	
呼吸器		上気道の炎症	
皮膚		発疹、剥脱性皮膚炎	皮膚びらん、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)]。

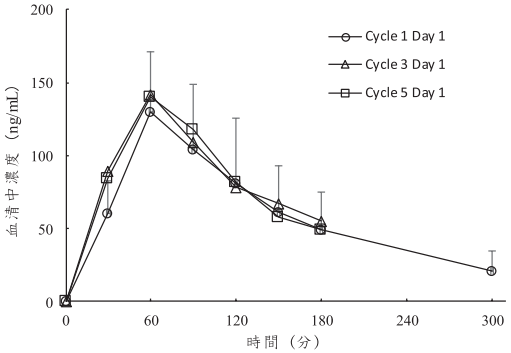


図1　日本人患者に本剤9μg/kgを反復投与したときの各サイクルの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）

表1　日本人患者に本剤9μg/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 $_{(0\text{-}t)}$ (ng・min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1 (n=11)	132 (43.1)	17600 (8040)	96.0 (19.6)	0.465 (0.250)	57.4 (13.5)
3 (n=1)	142	15800	116	−	−
5 (n=1)	140	16500	69.2	0.421	44.1

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相臨床試験

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

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

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

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍効果

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）
Denileukin Diftitox（Genetical Recombination）
分子式：$C_{2560}H_{4038}N_{678}O_{799}S_{17}$
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

1）Care A.S. et al.：Hypertension, 2018；72：177-187［REM-0001］
2）Robertson S.A. et al.：J. Clin. Invest., 2018；128：4224-4235［REM-0002］
3）社内資料：再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚T細胞性リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験（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

＊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

最新の添付文書を参照すること

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]。

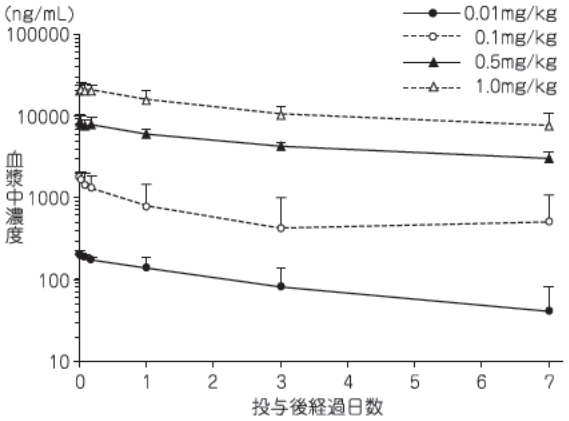
15.1.2 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある[3-6]。

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)

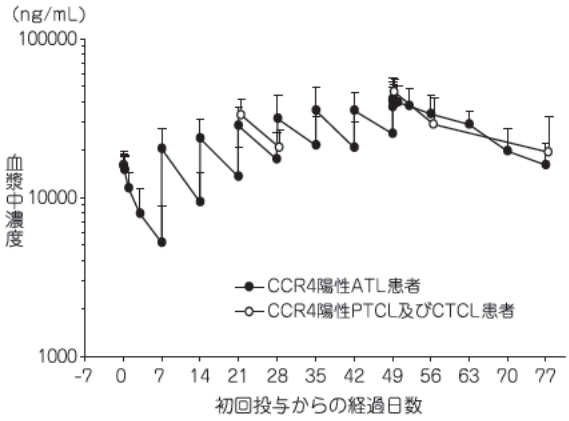
単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

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

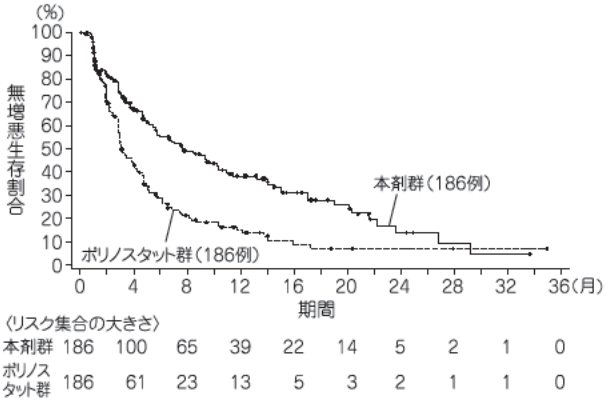
副作用の発現は、化学療法＋本剤において29例全例に認められた。主な副作用は、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少 各100%(29/29例)、貧血及びリンパ球数減少 各96.6%(28/29例)、発熱性好中球減少症89.7%(26/29例)、発熱82.8%(24/29例)、脱毛症79.3%(23/29例)、食欲減退72.4%(21/29例)、体重減少65.5%(19/29例)、悪心及び便秘 各62.1%(18/29例)、口内炎55.2%(16/29例)、嘔吐及び倦怠感 各44.8%(13/29例)、頭痛及び丘疹性皮疹 各41.4%(12/29例)、ALT増加、高血糖及び味覚異常 各37.9%(11/29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



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

2021年 2 月改訂（第 1 版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存
有効期間：24箇月

抗悪性腫瘍剤
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

承認番号	22300AMX00597000
販売開始	2011年 9 月

ボリノスタットカプセル

ゾリンザ®カプセル100mg

劇薬
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

ZOLINZA® Capsules 100mg

MSD

1. 警告

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

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 重度の肝障害患者［9.3.1、16.6.1、17.3.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾリンザ®カプセル100mg
有効成分	ボリノスタット
分量： ボリノスタットとして	100mg
添加剤	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

3.2 製剤の性状

販売名	ゾリンザ®カプセル100mg
外観・性状	白色の硬カプセル剤
外形等	 カプセル3号 長径：約15.9mm 短径：約5.82mm
識別コード	568　100mg

4. 効能又は効果

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「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 本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。
5.3 本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性は確立していない。［17.1 参照］

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤の投与については、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。

海外第Ⅱ相試験（001試験）の休薬、減量又は投与中止基準

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

〈用量変更〉
投与量の減量は、下記に示した方法に従って実施する。
1回目の用量変更：1日1回300mg
2回目の用量変更：1日1回300mg 5日間投与後2日間休薬

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

7.3 軽度の肝障害患者に対する最大耐用量は300mg、中等度の肝障害患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されている。［9.3.2、16.6.1、17.3.1 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。［11.1.4 参照］
8.2 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。［9.1.2、11.1.5 参照］
8.3 血小板減少、貧血、腎機能障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に、血液検査（血球数算定、電解質／血清クレアチニンを含む血液生化学検査）を行うこと。［11.1.2、11.1.3、11.1.6 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 静脈血栓塞栓症を有する又は既往歴のある患者
肺塞栓症、深部静脈血栓症が発現、悪化するおそれがある。［11.1.1 参照］
9.1.2 糖尿病又はその疑いのある患者
糖尿病が悪化するおそれがある。［8.2、11.1.5 参照］

9.3 肝機能障害患者

本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。

9.3.1 重度の肝障害患者
投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。［2.2、16.6.1、17.3.1 参照］
9.3.2 軽度及び中等度の肝障害患者
［7.3、16.6.1、17.3.1 参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には本剤投与中は妊娠しないよう指導すること。［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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。動物実験では、ラット受胎能試験において本剤投与に関連した黄体数の増加が報告され、ラットの受胎能試験及び胚・胎児発生に関する試験において胚致死作用が報告されている。また、ウサギ及びラットの胚・胎児発生に関する試験及びトキシコキネティクス試験において、本剤の胎盤通過、生存胎児の平均体重の減少、骨化遅延及び骨格変異が報告されている[1)]。［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。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。

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
クマリン系抗凝血剤： ワルファリン	プロトロンビン時間（PT）延長及びINR上昇があらわれることがある。PT及びINRを注意深くモニターすること。	機序不明
バルプロ酸	消化管出血、血小板減少、貧血等の副作用が増強することがある。	機序不明

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 肺塞栓症（4.7%）、**深部静脈血栓症**（1.2%）

[9.1.1 参照]

11.1.2 血小板減少症（25.6%）

[8.3 参照]

11.1.3 貧血（12.8%）

[8.3 参照]

11.1.4 脱水症状（1.2%）

[8.1 参照]

11.1.5 高血糖（4.7%）

[8.2、9.1.2 参照]

11.1.6 腎不全（頻度不明*）

[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

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

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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

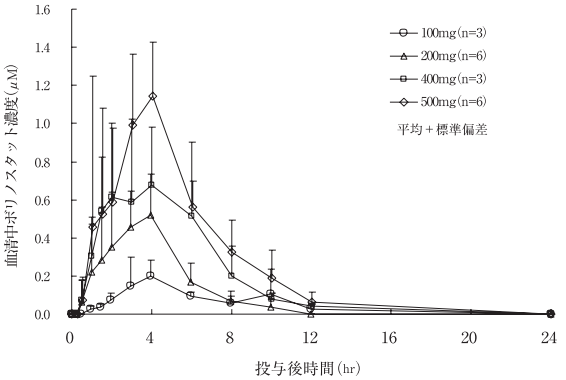


表1　固形がん患者におけるボリノスタット食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

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

平均±標準偏差、T_{max}：中央値（最小値, 最大値）、*：n=2

16.1.2 反復投与

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

16.1.3 食事の影響

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

16.4.1

固形がん患者におけるボリノスタット400mg反復経口投与後（定常状態）の主要代謝物はO-グルクロン酸抱合体及びヒドロキサム酸基の加水分解後のβ-酸化で生成する4-アニリノ-4-オキソブタン酸であり[注2)]、血清中曝露量はボリノスタットと比べ、それぞれ約2及び8倍高かった[3)、7)]。

16.4.2

ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、チトクロームP450（CYP）の関与を示唆するボリノスタットの代謝物は認められなかった。また、ボリノスタットはヒトcDNA発現系のUDP-グルク

ロン酸転移酵素（UGT）1A1、1A3、1A7、1A8、1A9、2B7及び2B17によりグルクロン酸抱合を受けた。ヒト肝細胞では、ボリノスタットは臨床血清中濃度より高い10μMにおいてCYP2C9とCYP3A4の代謝活性を抑制した[8]（*In vitro*）。

16.5 排泄

固形がん患者におけるボリノスタット400mg反復経口投与後（定常状態）24時間の未変化体及び代謝物であるO-グルクロン酸抱合体及び4-アニリノ-4-オキソブタン酸[注2]の尿中排泄率はそれぞれ投与量の1%未満、23%及び57%であった[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[注3]の異なる固形がん患者に本剤400mgを経口単回投与後の血清中薬物動態パラメータは、表2のとおりであった。なお、これらの患者間で統計的に有意な差はなかった[9]（外国人データ）。［2.2、7.3、9.3.1、9.3.2、17.3.1 参照］

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

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

平均±標準偏差、CL_{app}：みかけの血清クリアランス

注1）本剤の承認用法・用量は、通常、成人にはボリノスタットとして1日1回400mgを食後経口投与である。
注2）両代謝物は薬理活性を有さない。
注3）肝機能はNCI-ODWG基準により分類

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外後期第Ⅱ相試験（001試験）

CTCL患者を対象とした非盲検、非対照試験[10]において、本剤1日1回400mgが投与されたCTCL患者の有効性は表1のとおりであった。

表1　有効性成績（001試験）

	74例
治験実施計画書前治療規定数[注1]	2種類以上
対象病期（Stage）	StageⅡB以上[注2]
奏効率[注3]	
全体	29.5%（18/61）
菌状息肉症	25.8%（8/31）
セザリー症候群	33.3%（10/30）

注1）前治療は全身療法を対象とし、ステロイド外用や紫外線療法などの局所療法は除外
注2）試験に実際に組み入れられた患者はStageⅠB以上であったが、StageⅡB以上を主要解析対象とした。
注3）Modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）による評価で完全奏効（疾患のエビデンスが4週間以上持続して認められない）又は部分奏効（ベースラインと比較して50%以上のmSWAT皮膚評価スコア減少が4週間以上持続する）であった患者の占める割合

17.1.2 国内第Ⅰ相試験（089試験）

CTCL患者を対象とした非盲検、非対照試験[11]において、本剤1日1回400mgが投与されたCTCL患者の有効性は表2のとおりであった。

表2　有効性成績（089試験）

	10例
治験実施計画書前治療規定数[注4]	1種類以上[注5]
対象病期（Stage）	StageⅡB以上
奏効率[注6]	
全体	10%（1/10）[注7]
菌状息肉症	10%（1/10）[注7]
セザリー症候群	NA（0/0）

注4）前治療は全身療法を対象とし、ステロイド外用や紫外線療法などの局所療法は除外
注5）前治療として局所療法のみを施行した2例を含む。
注6）Modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）による評価で完全奏効（疾患のエビデンスが4週間以上持続して認められない）又は部分奏効（ベースラインと比較して50%以上のmSWAT皮膚評価スコア減少が4週間以上持続する）であった患者の占める割合
注7）奏効例は前治療として全身療法を施行した患者であった。

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

17.1.3 海外前期第Ⅱ相試験（005試験）

CTCL又は末梢T細胞性リンパ腫患者を対象とした非盲検、非対照試験において、本剤1日1回400mgが投与された患者の奏効率（評価方法：Physician's Global Assessment；PGA）は30.8%（4/13例）であった。なお、005試験の対象病期はStageⅠA以上であったが、実際に組み入れられた患者はStageⅠB以上であった。また各患者の全身投与による前治療は1種類以上であった[12]。

17.3 その他

17.3.1 肝機能障害患者［海外第Ⅰ相試験（075試験）］

肝機能[注8]の異なる固形がん患者57例（肝機能正常者16例、軽度肝障害患者15例、中等度肝障害患者15例、重度肝障害患者11例）に本剤を1日1回反復経口投与したときの安全性について評価した。400mgコホートの軽度肝障害患者2/7例で用量制限毒性（Grade 3の脱水及び下痢1例、Grade 3の脱水及びGrade 4の血小板減少症1例）が認められ、軽度の肝障害患者での最大耐用量は300mgであった。300mgコホートの中等度肝障害患者2/4例で用量制限毒性（Grade 4の血小板減少症2例）が認められ、中等度の肝障害患者での最大耐用量は200mgであった。200mgコホートの重度肝障害患者2/3例で用量制限毒性（Grade 4の血小板減少症2例）が認められ、重度の肝障害患者での最大耐用量は100mgであった[9]。［2.2、7.3、9.3.1、9.3.2、16.6.1 参照］
注8）肝機能はNCI-ODWG基準により分類

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボリノスタットは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）であるHDAC1、HDAC2及びHDAC3（クラスⅠ）、並びにHDAC6（クラスⅡb）の酵素活性を阻害する[13]。HDACの阻害によりヒストン等のアセチル化が増加すると、クロマチン構造の弛緩等を介して、がん抑制遺伝子を含む遺伝子発現が増加し、分化やアポトーシスが誘導され、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない[14]。

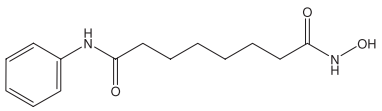
18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*試験において、ボリノスタットは、ヒト皮膚T細胞性リンパ腫由来HH細胞株に対して、細胞増殖抑制作用を示した[15]。

18.2.2 ヒト皮膚T細胞性リンパ腫由来HH細胞株を皮下移植したマウスにおいて、ボリノスタット投与により腫瘍の増殖を遅延させる傾向が認められた[16]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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



22. 包装

28カプセル［14カプセル（PTP）×2］

23. 主要文献

1）社内資料：生殖発生毒性試験（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.6）
2）社内資料：遺伝毒性試験（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.4）
3）Fujiwara Y, et al. Cancer Sci. 2009；100：1728-34.
4）社内資料：国内第Ⅰ相試験（089試験）：薬物動態成績（2011年7月1日承認、CTD 2.7.2.2）
5）Rubin EH, et al. Clin Cancer Res. 2006；12：7039-45.
6）社内資料：*In vitro*における血漿蛋白結合（2011年7月1日承認、CTD 2.6.4.4）
7）社内資料：国内第Ⅰ相試験（029試験）：薬物動態成績（2011年7月1日承認、CTD 2.7.2.2）
8）社内資料：ヒト試料による*in vitro*代謝（2011年7月1日承認、CTD 2.6.4.5）
9）Ramalingam SS, et al. J Clin Oncol. 2010；28：4507-12.
10）Olsen EA, et al. J Clin Oncol. 2007；25：3109-15.
11）社内資料：国内第Ⅰ相試験（089試験）：臨床成績（2011年7月1日承認、CTD 2.7.6.2）
12）Duvic M, et al. Blood. 2007；109：31-9.
13）社内資料：ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用（2011年7月1日承認、CTD 2.6.2.2）
14）社内資料：ボリノスタットの作用機序（2011年7月1日承認、CTD 2.6.2.2）
15）社内資料：*In vitro*増殖阻害作用（2011年7月1日承認、CTD 2.6.2.2）
16）社内資料：*In vivo*有効性試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

26.2 販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

7004991302

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 17
1.8.2.1 効能又は効果（案） 17
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 17
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 20
1.8.3.1 用法及び用量（案） 20
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 20
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 23
1.8.4.1 警告 23
1.8.4.2 禁忌 23
1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意 23
1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意 24
1.8.4.5 重要な基本的注意 26
1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意 26
1.8.4.7 相互作用 28
1.8.4.8 副作用 28
1.8.4.9 適用上の注意 30
1.8.4.10 その他の注意 31

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

アドセトリス点滴静注用 50mg 添付文書 2023 年 7 月改訂（第 3 版）からの効能・効果及び用法・用量に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に係る変更箇所を「下線」で表示

** 20XX 年 XX 月改訂（第 X 版、効能又は効果変更）

＊ 2023 年 7 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
874291

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

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

ADCetris® for I.V. Infusion 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存。

有効期間：4 年

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、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。[9.3、16.6.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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 ブ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）
浸透比圧[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

○再発又は難治性の皮膚 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。

［17.1.1-17.1.11 参照］

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、ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を 2 週間に 1 回、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。

・成人には、1 回 1.2mg/kg（体重）

・小児には、1 回 48mg/m^2（体表面積）

〈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プ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。

〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫〉

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)	処置	
	成人	小児
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。	36mg/m^{2}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、各電子添文を参照し、減量を考慮する。	Grade2 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、36mg/m^{2}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、各電子添文を参照し、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)	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	投与中止する。

をきたす運動ニューロパチー）	

〈再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫及び皮膚 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)	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）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 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［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、又は本剤とシクロ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、成人に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（クレアチニンクリアランス値＜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タチン 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

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児、乳児又は 5 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈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〉

低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児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)]）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）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 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} 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ので、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（56.2%）

末梢性感覚ニューロパチー（31.9%）、末梢性ニューロパチー（14.0%）、錯感覚（8.0%）、末梢性運動ニューロパチー（5.8%）、感覚鈍麻（3.2%）、筋力低下（2.3%）、脱髄性多発ニューロパチー（0.3%）、神経痛（0.8%）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（23.8%）

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3.6%）、敗血症（2.0%）等）があらわれることがある。また、ニューモシスティス、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（58.2%）

好中球減少（49.4%）、発熱性好中球減少症（13.3%）、貧血（12.9%）、白血球減少（11.5%）、血小板減少（4.3%）、リンパ球減少（3.2%）があらわれることがある。[7.2、8.2、8.6 参照]

11.1.5 Infusion reaction（8.1%）

アナフィラキシー（0.1%）、悪心（2.1%）、悪寒（1.0%）、そう痒症（0.7%）、咳嗽（0.4%）、じん麻疹（0.4%）、呼吸困難（0.6%）、低酸素症（0.2%）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（0.4%）

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 急性膵炎（0.1%）

腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.9 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（9.4%）

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（1.1%）

呼吸不全（0.3%）、肺浸潤（0.3%）、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 その他の副作用

	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（42.2%）、	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
		便秘、嘔吐、下痢、口内炎	
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、筋痙縮、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジダ症、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、AL-P 増加、粘膜の炎症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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＞

体重から換算した投与量

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。

体表面積から換算した投与量[注 2)]

必要量（mL）=用量（mg/m^2）×体表面積（m^2）/5（mg/mL）

注 2)未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫の小児患者に対して適用される。

(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 薬剤投与時の注意

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。

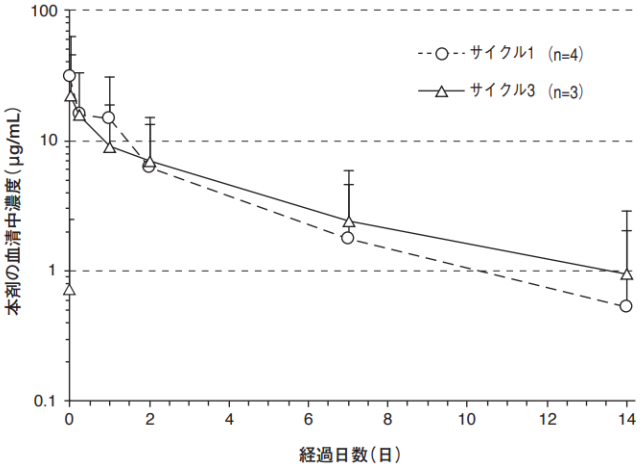
15.2.2 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法（エームズ試験）において変異原性が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

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、ドキソルビシン塩酸塩、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 $AUC_{0-\tau}$ 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)]。



本剤の血清中濃度推移

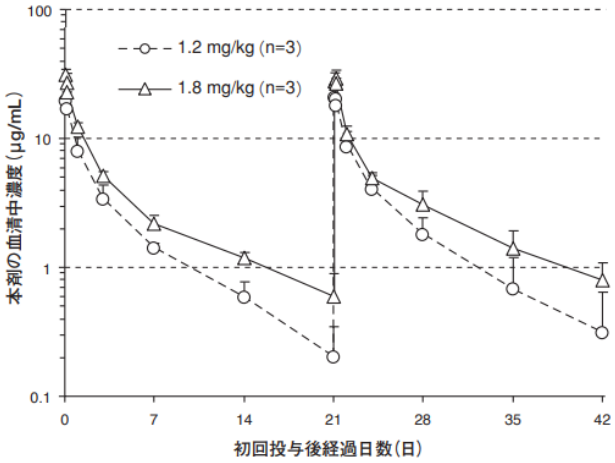
本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (day·μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
1.2 mg/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）

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

16.1.2 日本人患者に 3 週間に 1 回本剤 1.2mg/kg 又は 1.8mg/kg[注)] 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 $AUC_{0-\tau}$ 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)]。



本剤の血清中濃度推移

本剤の薬物動態パラメータ

投与量[注)]	投与回数	C_{max}(μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$(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）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 $AUC_{0-\infty}$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)	
$AUC_{0-\infty}$	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 $AUC_{0-\infty}$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)	
$AUC_{0-\infty}$	3.51	2.21	1.77	2.29
C_{max}	2.79	1.63	1.21	1.68

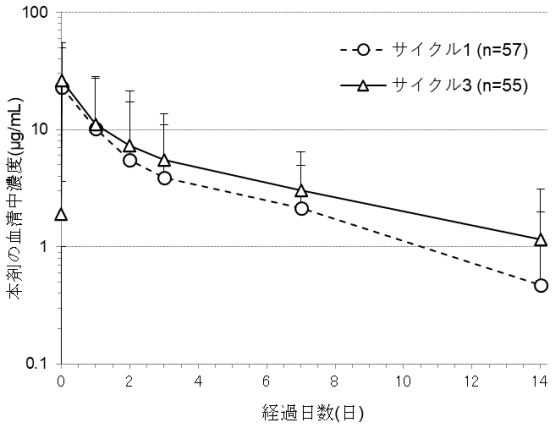
肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

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

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

(1) 5 歳以上 18 歳未満の小児患者（日本人患者 2 例を含む）に 4 週間を 1 サイクルとした 1 及び 15 日目に、ドキソルビシン塩酸塩、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 48mg/m^2 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 $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均比は 1.3 であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった。C1D1 における半減期は 3.78 日であった[10]。



本剤の血清中濃度推移

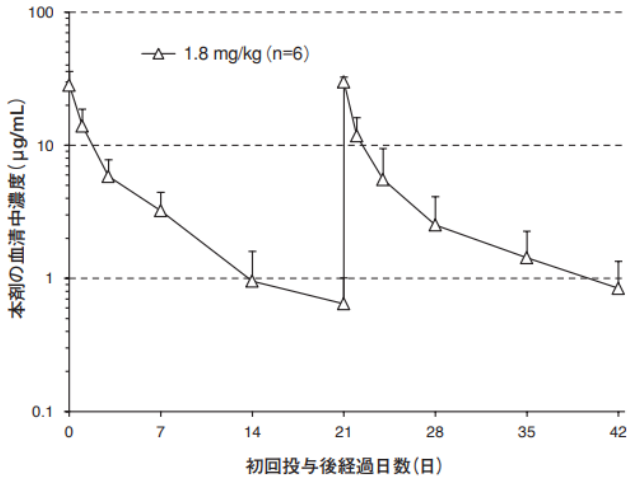
本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C_{max}(μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$(day・μg/mL)
48mg/m^2	C1D1	22.5（22.6）(n=57)	46.7（33.5）(n=57)
	C3D1	26.4（21.3）(n=55)	61.1（29.2）(n=54)

幾何平均（%変動係数）

〈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〉

(2) 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 1.8 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。1 回目に対する 2 回目投与時の $AUC_{0-\tau}$ 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[11]。



本剤の血清中濃度推移

本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与回数	C_{max}(μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$(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

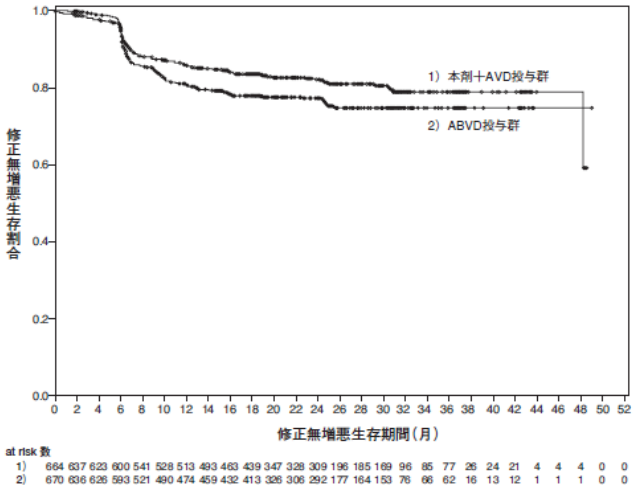
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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]。



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 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 及び 15 日目に、ドキソルビシン塩酸塩 25mg/m^2、ビンブラスチン硫酸塩 6mg/m^2、ダカルバジン 375mg/m^2、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 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 及び 15 日目に、ドキソルビシン塩酸塩 25mg/m^2、ブレオマイシン塩酸塩 10 単位/m^2、ビンブラスチン硫酸塩 6mg/m^2、ダカルバジン 375mg/m^2 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グランク検定、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。［5.1 参照］

17.1.2 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（非盲検試験）

5 歳以上 18 歳未満の未治療の CD30 陽性の進行期（Ann Arbor 分類Ⅲ又はⅣ期）古典的ホジキンリンパ腫患者を対象に、第Ⅱ相パートでは、51 例（日本人患者 2 例を含む）に AVD との併用において本剤 48mg/m^2 を投与[注 7)]した。有効性は下表のとおりであった[10)]。

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験成績（第Ⅱ相パート、試験治療終了時）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫(n＝51)
完全寛解（CR）例数（%）	38（75）
部分寛解（PR）例数（%）	6（12）
奏効率（CR＋PR）（95%信頼区間）	86%(73.7, 94.3)

注 7）4 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 及び 15 日目に、ドキソルビシン塩酸塩 25mg/m^2、ビンブラスチン硫酸塩 6mg/m^2、ダカルバジン 375mg/m^2、本剤 48mg/m^2 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。

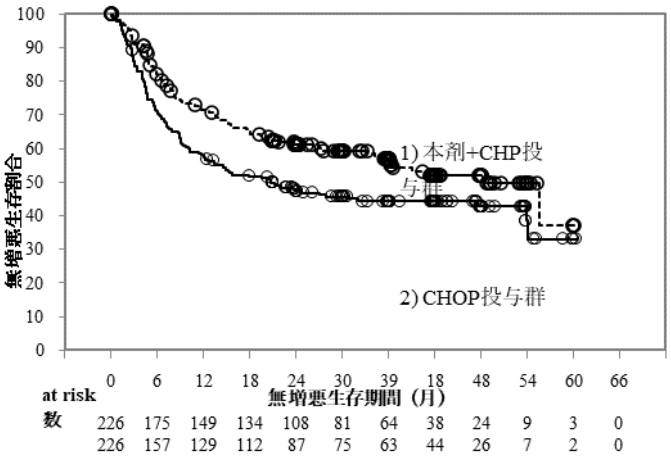
副作用発現頻度は、96%（49/51 例）であった。主な副作用は、嘔吐 75%（38 例）、悪心 67%（34 例）、好中球減少症 55%（28 例）、白血球数減少 37%（19 例）、好中球数減少 35%（18 例）、口内炎、腹痛〔以上、27%（14 例）〕、便秘 25%（13 例）、貧血 22%（11 例）及び脱毛症 20%（10 例）であった。［5.1 参照］

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

17.1.3 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 8)] 452 例（日本人患者 43 例を含む。本剤＋CHP 投与群[注 9)]及び CHOP 投与群[注 10)]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 11)]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）[12)]。



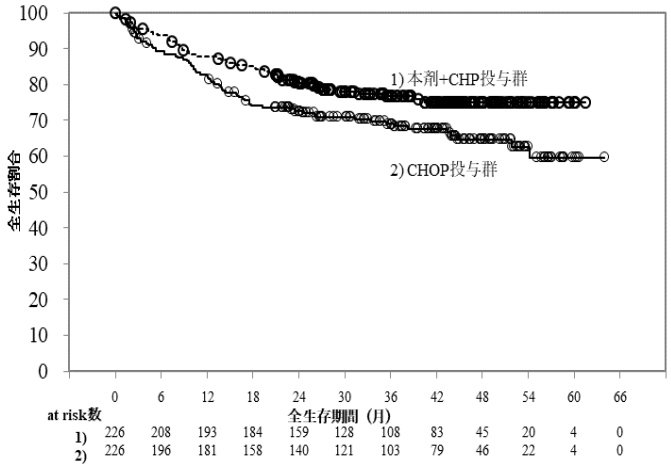
中央判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線
（2018 年 8 月 15 日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤+CHP 投与群[注 9)] (n=226)	CHOP 投与群[注 10)] (n=226)
PFS イベント数（件）	95	124
ハザード比（95%信頼区間）	0.71（0.54, 0.93）	

注 12)		
p 値[注 13)]	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）[12)]。



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 9)] (n=226)	CHOP 投与群[注 10)] (n=226)
OS イベント数（件）	51	73
ハザード比（95%信頼区間） 注 12)	0.66（0.46,0.95）	
p 値[注 13)]	0.0244	
OS の中央値（月） （95%信頼区間）	NE[注 14)] （NE, NE）	NE （54.2, NE）

注 8）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)、腸症関連 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 9）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/m^2、ドキソルビシン塩酸塩 50mg/m^2、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 10）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/m^2、ドキソルビシン塩酸塩 50mg/m^2、ビンクリスチン硫酸塩 1.4mg/m^2（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 11）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 12）無作為化の層別因子による層別 Cox 回帰モデル

注 13）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 14）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。[5.1 参照]

〈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〉

17.1.4 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）を対象に、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。［5.1 参照］

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[13]。

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。［5.1 参照］

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[14]。

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。［5.1 参照］

17.1.7 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[15]。

海外第Ⅱ相試験成績（治験責任医師判定）

	合計(n=34)	血管免疫芽球性 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)
完全寛解（CR）例数（%）	8（24）	5（38）	3（14）
部分寛解（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）及び疲労 20%（7 例）であった。［5.1 参照］

17.1.8 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（皮膚に限局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[11]。

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)
完全寛解(CR)例数(%)	1（25）	1（100）
部分寛解(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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、体重減少〔以上、33%（2 例）〕であった。［5.1 参照］

17.1.9 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（非盲検試験）

2 歳以上 18 歳未満[注15)] 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）を対象に、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[16)]。

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)
完全寛解(CR)例数(%)	2（22）	6（40）
部分寛解(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 15）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。[5.1 参照]

〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫〉

17.1.10 国内第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者 16 例（コホート 1[注16)] 13 例、コホート 2[注17)]3 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[17)]。

国内第Ⅱ相試験成績（中央判定）

		コホート 1[注16)] (n＝13)	コホート 1[注16)] ＋ コホート 2[注17)] (n＝16)
ORR4[注18)]	例数（%）	9（69.2）	10（62.5）
	（95%信頼区間）	(38.6，90.9)	(35.4，84.8)

注 16）菌状息肉症（MF）又は原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）の患者を対象とし、いずれの患者も組み入れられた。

注 17）MF 及び pcALCL 以外のリンパ増殖性疾患の患者を対象とし、リンパ腫様丘疹症及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫の患者が組み入れられた。

注 18）4 ヵ月以上持続する奏効（CR+PR）

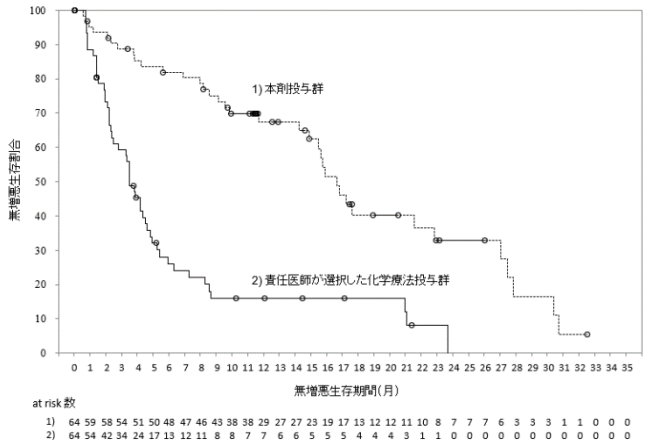
副作用発現頻度は、100%（16/16 例）であった。主な副作用は、末梢性ニューロパチー56%（9 例）、発熱、好酸球増加症〔以上、25%（4 例）〕、倦怠感、下痢、薬疹、肝機能異常〔以上、19%（3 例）〕であった。[5.1 参照]

17.1.11 海外第Ⅲ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者[注19)] 131 例（本剤投与群[注20)] 66 例、治験責任医師が選択した化学療法投与群[注21)] 65 例）を対象に、治験責任医師が選択した化学療法投与を対照として本剤投与の有効性及び安全性を評価した。有効性は下表及び下図のとおりであった（2016 年 5 月 31 日データカットオフ）[18)]。

海外第Ⅲ相試験成績（中央判定）

		本剤投与群[注20)] (n＝64)	治験責任医師が選択した化学療法投与群[注21)] (n＝64)
ORR4[注22)]	例数（%）	36（56.3）	8（12.5）
	（95%信頼区間）	(44.1，68.4)	(4.4，20.6)
	群間差（95%信頼区間）[注23)]	43.5（27.6，56.5）	
	p 値[注24)]	＜0.001	
無増悪生存期間（PFS）[注25)]	イベント数（件）	36	50
	ハザード比（95%信頼区間）[注26)]	0.270（0.169，0.430）	
	p 値[注27)]	＜0.001	
	中央値（月）	16.7	3.5
	（95%信頼区間）	(14.9，22.8)	(2.4，4.6)



中央判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

（2016 年 5 月 31 日データカットオフ）

注 19）MF 又は pcALCL の患者を対象とし、いずれの患者も組み入れられた。

注 20）3 週間に 1 回を 1 サイクルとし、本剤 1.8mg/kg を最大 16 サイクル静脈内投与した。

注 21）治験責任医師の選択により、メトトレキサート 5～50 mg を週 1 回又はベキサロテン 300 mg/m^{2}を 1 日 1 回、最大 48 週間経口投与した。

注 22）4 ヵ月以上持続する奏効（CR+PR）

注 23）ベースライン時の病理組織型（MF 又は pcALCL）を層別因子とした Newcombe の方法により調整

注 24）ベースライン時の病理組織型（MF 又は pcALCL）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 0.05

注 25）主要評価項目である ORR4 に続き、階層的な検定手順により副次評価項目について仮説検定を実施した。p 値は副次評価項目を重み付き Holm 法により調整

注 26）ベースライン時の病理組織型（MF 又は pcALCL）を層別因子とした層別 Cox 回帰モデル

注 27）ベースライン時の病理組織型（MF 又は pcALCL）を層別因子とした層別ログランク検定、有意水準両側 0.05

副作用発現頻度は、本剤投与群で 86%（57/66 例）及び治験責任医師が選択した化学療法投与群で 71%（44/62 例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー〔本剤投与群 44%（29 例）、治験責任医師が選択した化学療法投与群 0%（0 例）、以下同順〕、悪心〔32%（21 例）、8%（5 例）〕、疲労〔27%（18 例）、23%（14 例）〕及び下痢〔18%（12 例）、5%（3 例）〕であった。［5.1 参照］

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 CD30IgG1 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、蛋白質分解反応によって 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[19]。

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[20]。

18.2.2 *In vivo* 試験

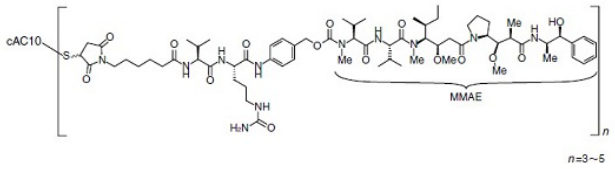
本剤は、CD30 陽性ホジキンリンパ腫由来 L428 細胞株及び L540cy 細胞株、又は Karpas 299 細胞株を皮下移植した異種移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制し、また、Karpas 299 細胞株を静脈内に注入したマウスにおいて生存期間を延長した[21]。

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-{［(2*S*)-1-（{（(2*S*)-5-カルバモイルアミノ-1-［(4-{［(2*S*)-{［(2*S*)-1-{［(3*R*, 4*S*, 5*S*)-1-{(2*S*)-2-［(1*R*, 2*R*)-3-{［(1*S*, 2*R*)-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；$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；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 抗体の可変部及びヒト 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　ベドチンの国際共同第 I/II 相試験成績（2022 年 5 月 26 日承認，CTD 2.7.2.2、2.7.6.1）

11) 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）

12) 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）

13) 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）

14) 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）

15) 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）

16) 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）

17) ブレンツキシマブ　ベドチンの国内第 II 相試験成績（20XX 年 XX 月 XX 日承認，CTD2.7.6.2）

18) ブレンツキシマブ　ベドチンの海外臨床試験成績⑤（20XX 年 XX 月 XX 日承認，CTD2.7.6.1）

19) Katz J et al.： Clin Cancer Res., 17 (20)：6428-6436, 2011.

20) 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）

21) 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　大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

効能・効果の記載について、アドセトリス点滴静注用 50 mg 添付文書 2022 年 5 月改訂（第 2 版）の記載内容からの変更箇所を下線で示し、変更箇所に関して設定根拠を記載した。

1.8.2.1 効能又は効果（案）

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
<u>○再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫</u>

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

ブレンツキシマブ　ベドチン（以下、本剤）は、CD30 の抗体薬物複合体（ADC）であり、細胞表面に CD30 抗原を提示している腫瘍細胞に対して、腫瘍障害性薬物であるモノメチルアウリスタチン E（MMAE）を特異的に腫瘍細胞内に到達させるよう設計された分子標的薬である。CD30 は、細胞死及び細胞増殖の両方に関与しているものと考えられている。CD30 抗原は、T 細胞性リンパ増殖性疾患の細胞表面に発現が認められるが、正常細胞での発現はごくわずかである。

CTCL 患者の腫瘍細胞には CD30 発現が報告されている。皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）のうち、菌状息肉症（MF）における CD30 発現は多様かつ不均一ではあるが、既報のデータからは多くの症例で発現していることが示唆される。また、原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症は CTCL の 15%程度を占める 2 番目に多い病型である。その他のまれな病型でも、2/3 以上の症例で CD30 発現が検出されたという報告もある。

本剤は CD30 の発現が認められる CTCL の腫瘍細胞に MMAE を特異的に作用することにより、CTCL に対して優れた治療効果を発揮するとともに、非選択的な細胞障害性薬剤が標的細胞以外に及ぼす毒性を抑えることが期待される。現在、国内で CTCL に対して承認を取得している CD30 を標的とする薬剤はない。

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL に対する本剤の有効性及び安全性を、海外第 3 相国際共同治験（以下、C25001 試験）及び国内第 2 相医師主導治験（以下、SGN-35-OU 試験）の 2 試験の結果に基づき評価した。

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者〔MF 及び原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）〕を対象とした海外第 3 相ランダム化非盲検比較試験である C25001 試験において、本剤投与により対照薬（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して統計的に有意に高い 4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合（ORR4）及び完全奏効（CR）率、並びに無増悪生存期間（PFS）の延長が示された。

主要評価項目である ORR4 の結果から、CTCL の治療目標である持続的な客観的奏効が示された。最終解析時点の ORR4〔独立評価委員会（IRF）判定〕は、本剤群で 56.3%、治験責任医師が選択した化学療法群で 12.5%、投与群間差は 43.8%（95% CI [29.1, 58.4]）であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた〔p<0.001、Cochran–Mantel–Haenszel（CMH）検定〕。

この結果は、全ての解析対象集団及び治験責任医師判定による ORR4 でも示され、客観的な原疾患の治療効果判定基準（OPDREC）を用いた評価を含む全ての感度分析でも確認された。

また、重要な副次評価項目である CR 率、PFS 及び Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量でも本剤群で統計学的に有意な差がみられた。最終解析時点で、本剤群では CR 率（IRF 判定）15.6%、PFS（IRF 判定）中央値 16.7 ヵ月、Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量の平均値-27.96 ポイントであり、治験責任医師が選択した化学療法群（メトトレキサート又はベキサロテン）では CR 率（IRF 判定）1.6%、PFS（IRF 判定）中央値 3.5 ヵ月、Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量の平均値-8.62 ポイントであった。このように、本剤投与は化学療法（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して高い CR 率を示し、PFS を有意に延長した。被験者が自己申告する Skindex-29（症状ドメイン）スコアから、本剤群で健康関連 quality of life（QOL）の有意な改善が示された。

さらに、客観的奏効率（ORR）は本剤群で 67.2%、治験責任医師が選択した化学療法群で 20.3%であった。その他の有効性評価項目の結果も本剤群で一貫して良好であり、これらの結果を裏付けるものであった。

C25001 試験で再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 21 日間サイクルの Day 1 に最大 16 サイクルを投与したときの毒性は忍容可能であった。安全性プロファイルは、本剤単剤投与時の既知の安全性プロファイルと概ね一致しており、新たな安全性シグナルはみられなかった。本剤群の被験者は、治験責任医師が選択した化学療法群（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して長期にわたり投与を継続したが（最終解析時点の投与サイクルの中央値：本剤群 12.0 サイクル、ベキサロテン投与被験者 5.5 サイクル、メトトレキサート投与被験者 3.0 サイクル）、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は増加しなかった（いずれも両投与群ともに 29%）。また、総人年曝露量あたりの有害事象の発現頻度は、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群よりも全体的に低かった（本剤群 13.15 件／人年、治験責任医師が選択した化学療法群 14.90 件／人年）。本剤群で最も高頻度にみられた有害事象は末梢性感覚ニューロパチー（45%）であった。CTCL 患者は一般に中高年に多いが、CTCL 患者に本剤を投与したときの安全性プロファイルは、比較的若年の既承認適応疾患〔ホジキンリンパ腫（HL）又は全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）〕の患者に投与したときの安全性プロファイルと同様であった。本剤の既知の毒性である末梢性ニューロパチーや血液毒性及びそれに伴う感染症は、管理可能であった。過去に観察された比較的頻度の低い有害事象はみられなかった。

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 21 日間サイクルの Day 1 に最大 16 サイクルを投与したときの有効性及び安全性は、日本人 CTCL 患者を対象とした SGN-35-OU 試験でも確認された。SGN-35-OU 試験でみられた有効性の結果は、C25001 試験で外国人 CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与したときの結果と同様であった。主要評価項目である ORR4（IRF 判定）は、最大の解析対象集団である FAS1（MF 及び pcALCL）で 69.2%、FAS2（登録された全ての病型）で 62.5%であり、いずれも統計学的に有意な改善が示された（$p<0.0001$）。また、副次評価項目である CR 率（IRF 判定）は FAS1 で 31%、FAS2 で 38%、PFS（IRF 判定）の中央値は FAS1 及び FAS2 ともに推定不

能、ORR（IRF 判定）は FAS1 及び FAS2 ともに 69%であり、その他の有効性評価項目とともに主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

SGN-35-OU 試験でみられた安全性の結果も C25001 試験の結果と概ね一致していた。また、SGN-35-OU 試験の安全性の結果は、国内で承認されている適応で本剤を単剤投与した臨床試験の安全性の結果と大きな違いはなく、日本人 CTCL 患者で新たな安全性シグナルは認められなかった。

既承認の疾患における本剤の単剤投与時の薬物動態に明確な人種間の差は認められていないこと、C25001 試験に参加した地域（米国、欧州等）と日本の CTCL の診断及び治療体系に大きな差がないと考えられることに加え、SGN-35-OU 試験でみられた有効性及び安全性の結果は C25001 試験の結果と同様であったことから、外国人 CTCL 患者を対象とした C25001 試験で検証された本剤の有効性の結果は日本人 CTCL 患者に外挿可能であると判断した。

SGN-35-OU 試験では、MF 及び pcALCL のみならず、その他の CD30 陽性リンパ増殖性疾患であるリンパ腫様丘疹症及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫の被験者にも本剤が投与され、2 例で CR が認められ、うち 1 例では長期的な奏効が確認された。海外の複数の報告に基づくセザリー症候群、リンパ腫様丘疹症、原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫及び原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫の患者に対する本剤の投与報告も踏まえ、本剤は C25001 試験に含まれなかった MF 及び pcALCL 以外の CTCL の病型に対しても有効性が期待される。

以上から、C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の結果を踏まえて、本剤の「CD30 陽性の再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫」の適応を追加することは妥当であると判断した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

アドセトリス点滴静注用 50 mg 添付文書 2022 年 5 月改訂（第 2 版）の記載内容からの変更箇所を下線で示し、変更箇所に関して設定根拠を記載した。

1.8.3.1 用法及び用量（案）

〈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、ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を 2 週間に 1 回、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。

・成人には、1 回 1.2 mg/kg（体重）

・小児には、1 回 48 mg/m^2（体表面積）

〈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プ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 1.8 mg/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 1.8 mg/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。

〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫〉

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 1.8 mg/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。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

1.8.3.2.1 CD30 陽性 CTCL 成人患者に対する本剤の投与

C25001 試験では、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者を対象に、頑健な有効性、薬物動態（母集団薬物動態解析を含む）及び安全性解析結果に基づき承認された CD30 陽性の再発又は難治性 HL 又は sALCL 患者に対する承認用量と同一の用法・用量である本剤 1.8 mg/kg の 3 週間に 1 回投与を最大 16 サイクル投与したときの有効性及び安全性を評価した。

C25001 試験の計画時点（2012 年）で、再発又は難治性 HL 患者を対象とした海外第 2 相試験（SG035-0003 試験）及び再発又は難治性 sALCL 患者を対象とした海外第 2 相試験（SG035-0004 試験）の結果から、本剤単剤投与時の用量は 1.8 mg/kg の 3 週に 1 回投与が推奨されており、16 サイクルまでの投与経験があった。この結果をもとに、C25001 試験では、本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与することとした。

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団において、最終解析時点の ORR4（IRF 判定）は、本剤群で 56.3%、治験責任医師が選択した化学療法群で 12.5%、投与群間差は 43.8%（95% CI [29.1, 58.4]）であり、ベースライン時の診断疾患（MF 又は pcALCL）を層別因子とした CMH 検定の結果、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.001）。その他の有効性の結果は一貫して良好であり、安全性の結果は既知の安全性プロファイルと同様であった。なお、米国

及び欧州では、C25001 試験の結果を踏まえて既に CTCL の適応の承認を取得しており、その承認用法・用量は本剤 1.8 mg/kg の 3 週間に 1 回投与である。

1.8.3.2.2 曝露—反応解析

曝露—有効性解析として、ADC の曝露量（AUC/Time）と C25001 試験の有効性評価項目である ORR4（IRF 判定）及び PFS（IRF 判定）との関連を検討した。その結果、ADC の曝露量（AUC/Time）と ORR4（IRF 判定）又は PFS（IRF 判定）との間には統計学的に有意な相関は認められなかった。したがって、C25001 試験における本剤の曝露量範囲で十分な治療効果が達成されたことを裏付けるものと考えられた。

1.8.3.2.3 日本人 CTCL 患者への本剤の投与

日本人 CD30 陽性 CTCL 患者に対する本剤の有効性は、国内第 2 相医師主導治験である SGN-35-OU 試験で検討された。

SGN-35-OU 試験では、日本人 CD30 陽性 CTCL（MF、pcALCL 及びその他の CTCL）患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与した。主要評価項目である ORR4（IRF 判定）は、FAS1（MF 及び pcALCL）で 69.2%、FAS2（登録された全ての病型）で 62.5%であり、いずれも統計学的に有意な改善がみられた。副解析である mFAS（FAS から CD30 の中央病理判定で陰性と判定された被験者を除いた集団）の ORR4（IRF 判定）の結果も同様であり、結果の安定性が確認された。また、PFS（IRF 判定）、4 週間以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合（ORR1）、皮膚評価に基づく PFS や奏効期間などの副次評価項目でも一貫して本剤の有効性が示唆された。

また、SGN-35-OU 試験で日本人 CD30 陽性 CTCL 患者に本剤を投与したとき、本剤は忍容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを示した。新たな安全性シグナルは認められず。本剤投与の安全性は一般に既存の添付文書の内容及び既知の安全性プロファイルと整合していた。

SGN-35-OU 試験の主要評価項目である ORR4（IRF 判定）は、同じく ORR4（IRF 判定）を主要評価項目として評価した海外第 3 相国際共同治験である C25001 試験における本剤の ORR4（IRF 判定）（56.3%）と同程度であり、他の有効性評価項目の結果も同様であった。また、SGN-35-OU 試験の登録例数が少ないため正確な比較は困難であるが、両試験間の有害事象の発現頻度、発現事象及び重症度に大きな違いはなく、日本人で特徴的な安全性シグナルは認められなかった。このことから、外国人 CTCL 患者を対象とした C25001 試験で検証された本剤の有効性の結果は日本人 CTCL 患者に外挿可能であると判断した。

1.8.3.2.4 用量調節の必要性

C25001 試験の ORR4（IRF 判定）及び PFS（IRF 判定）の部分集団解析の結果、人種、年齢及びベースラインの診断疾患を含む検討した部分集団のほとんどで本剤の一貫したベネフィットが示された。

SGN-35-OU 試験の ORR4（IRF 判定）の部分集団解析の結果、いずれも部分集団の被験者数が少ないものの、部分集団ごとの ORR4 に基づく有効性に大きな違いはないと考えられ、本剤のベネフィットが示された。

FAS1（MF 及び pcALCL）及び FAS2（登録された全ての病型）の有効性の結果は同様であった。コホート 2 にはリンパ腫様丘疹症 2 例及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫 1 例が登録され、このうち 2 例は global response score（GRS）総合最良効果で CR を達成し、1 例では奏効が 4 ヵ月以上持続した。このように、例数は少ないものの MF 及び pcALCL 以外の病型の CTCL 被験者でも本剤投与による奏効が確認された。

母集団薬物動態解析で年齢、性別及び人種の影響を検討した結果、最終モデルでは有意な共変量とはみなされなかった。また、診断疾患別の検討では pcALCL は ADC の AUC の共変量であったが、その影響は大きなものではなく、ADC の全身曝露に対して臨床的に意味のある変動を及ぼさないと考えた。

以上から、年齢、性別、人種及び CTCL の病型などによる本剤の用量調節は不要と考えられた。

したがって、本剤 1.8 mg/kg の 3 週間に 1 回投与を日本人の再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に対する推奨用法・用量とすることは妥当であると判断した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

届出済みの最新の電子化された添付文書（以下、電子添文）の記載内容からの変更箇所を下線で示し、変更箇所に関して設定根拠を記載した。

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

1. 警告

1.1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。［9.3、16.6.2 参照］

1.8.4.1.2 警告の設定根拠

届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

1.8.4.2 禁忌

1.8.4.2.1 禁忌（案）

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 ブレオマイシン塩酸塩を投与中の患者［10.1 参照］

1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠

届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.3.1 効能又は効果に関連する注意（案）

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。［17.1.1-17.1.11 参照］

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。

1.8.4.3.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。なお、記載整備として参照先の項目番号を更新した。

1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.4.1 用法及び用量に関連する注意（案）

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)	処置	
	成人	小児
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。	36mg/m^2 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、各電子添文を参照し、減量を考慮する。	Grade2 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、36mg/m^2 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、各電子添文を参照し、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)	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、末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚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）	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）Grade は NCI-CTCAE に基づく。

1.8.4.4.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

7.2 届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 3 相試験（以下、C25001 試験）及び国内第 2 相試験（以下、SGN-35-OU 試験）における用量調整ガイダンス及び臨床試験成績から、好中球減少症に対して推奨される休薬基準は、既承認の効能又は効果における基準から変更不要と判断した。

7.3 届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

7.4 届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

7.5 届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。皮膚 T 細胞リンパ腫については、他の抗悪性腫瘍剤と併用した使用経験がないことから、〈　〉内に適応症として当該効能又は効果を追記した。

7.6 届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。C25001 試験及び SGN-35-OU 試験における用量調整ガイダンス及び臨床試験成績から、末梢神経障害に対して推奨される休薬基準は、既承認の効能又は効果における基準から変更不要と判断した。

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

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 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［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、又は本剤とシクロ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、成人に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］

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.6.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

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（クレアチニンクリアランス値＜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タチン 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

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫及び再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈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〉

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児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。

1.8.4.6.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1～9.6 届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

9.7 再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫については、小児等を対象とした臨床試験を実施していないため、〈 〉内に適応症として当該効能又は効果を追記した。

9.8 届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

1.8.4.7 相互作用

1.8.4.7.1 相互作用（案）

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)]）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）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 $AUC_{0-\infty}$ 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ので、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。

1.8.4.7.2 相互作用の設定根拠

届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

1.8.4.8 副作用

1.8.4.8.1 副作用（案）

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**（56.2%）

末梢性感覚ニューロパチー（31.9%）、末梢性ニューロパチー（14.0%）、錯感覚（8.0%）、末梢性運動ニューロパチー（5.8%）、感覚鈍麻（3.2%）、筋力低下（2.3%）、脱髄性多発ニューロパチー（0.3%）、神経痛（0.8%）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**（23.8%）

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3.6%）、敗血症（2.0%）等）があらわれることがある。また、ニューモシスティス、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**（58.2%）

好中球減少（49.4%）、発熱性好中球減少症（13.3%）、貧血（12.9%）、白血球減少（11.5%）、血小板減少（4.3%）、リンパ球減少（3.2%）があらわれることがある。［7.2、8.2、8.6 参照］

11.1.5 Infusion reaction（8.1%）

アナフィラキシー（0.1%）、悪心（2.1%）、悪寒（1.0%）、そう痒症（0.7%）、咳嗽（0.4%）、じん麻疹（0.4%）、呼吸困難（0.6%）、低酸素症（0.2%）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**（0.4%）

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 **急性膵炎**（0.1%）

腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4 参照］

11.1.9 **劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害**（9.4%）

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**（1.1%）

呼吸不全（0.3%）、肺浸潤（0.3%）、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 **その他の副作用**

	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（42.2%）、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、筋痙縮、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジダ症、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、AL-P 増加、粘膜の炎症

1.8.4.8.2 副作用の設定根拠

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の副作用発現頻度を既承認の効能又は効果、用法及び用量における主要な臨床試験の結果と併合し副作用の発現頻度を更新した。また、副作用の発現状況を検討した結果、新たに追記すべき事象はないと判断した。

1.8.4.9 適用上の注意

1.8.4.9.1 適用上の注意（案）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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＞

体重から換算した投与量

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。

体表面積から換算した投与量[注 2)]

必要量（mL）=用量（mg/m^2）×体表面積（m^2）/5（mg/mL）

注 2）未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫の小児患者に対して適用される。

（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 薬剤投与時の注意

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。

1.8.4.9.2 適用上の注意の設定根拠

届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

1.8.4.10 その他の注意

1.8.4.10.1 その他の注意（案）

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。

1.8.4.10.2 その他の注意の設定根拠

届出済みの最新の電子添文の記載内容からの変更はない。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

成 24 年 6 月 18 日及び 10 月 1 日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 25 年 7 月 25 日付薬食審査発 0725 第 1 号により通知された。

（日本名）ブレンツキシマブ　ベドチン

（英　名）Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination)

（2）INN

INN：brentuximab vedotin

[Recommended INN List 65, WHO Drug Information, Vol.25, No.1, 2011]

[International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances, Names for radicals, groups & others Comprehensive list 2010]

薬食審査発 0725 第 1 号
平成 25 年 7 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

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

なお、「医薬品の一般的名称について」（平成 25 年 4 月 1 日薬食審査発 0401 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添中、登録番号 24-1-B2 の記載内容について、別紙のとおり訂正するので、併せて御留意願いたい。

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

登録番号　23-5-B8

JAN（日本名）：ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖のアミノ酸配列（Asp^{1} – Cys^{218}）

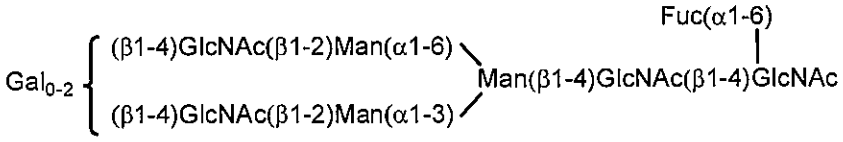
DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD FDGDSYMNWY QQKPGQPPKV
LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCQQSNEDPW
TFGGGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

H 鎖のアミノ酸配列（Gln^{1} – Lys^{447}）

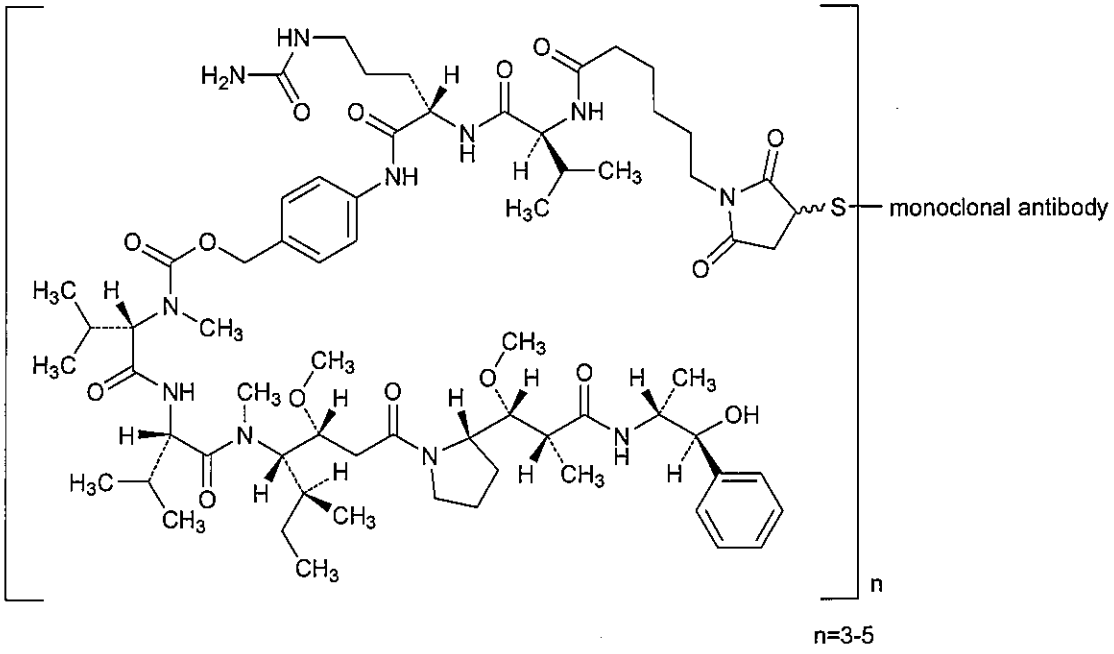
QIQLQQSGPE VVKPGASVKI SCKASGYTFT DYYITWVKQK PGQGLEWIGW
IYPGSGNTKY NEKFKGKATL TVDTSSSTAF MQLSSLTSED TAVYFCANYG
NYWFAYWGQG TQVTVSAAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG(K)

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸
L 鎖 C218，H 鎖 C220，H 鎖 C226，H 鎖 C229：薬物結合可能部位
H 鎖 N297：糖鎖結合
H 鎖 K447：部分的プロセシング
L 鎖 C218-H 鎖 C220，H 鎖 C226-H 鎖 C226，H 鎖 C229-H 鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖構造



ベドチンの構造式



$C_{6488}H_{9954}N_{1694}O_{2032}S_{40}$

H 鎖　$C_{2203}H_{3379}N_{569}O_{671}S_{14}$

L 鎖　$C_{1041}H_{1602}N_{278}O_{345}S_{6}$

ブレンツキシマブ　ベドチンは，抗体薬物複合体（分子量：約 153,000）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，モノメチルアウリスタチン E ({(*S*)-1-[((*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-((*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-3-[((1*S*,2*R*)-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)アミン) に 4-((*S*)-2-{(*S*)-2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル)ヘキサンアミド]-3-メチルブタンアミド}-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジルオキシカルボニル基がリンカーとして結合しているベドチン（1-(6-{[(2*S*)-1-({(2*S*)-5-カルバモイルアミノ-1-[(4-{[(2*S*)-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-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($C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；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で，マウス抗ヒトCD30抗体の可変部及びヒト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.
Brentuximab Vedotin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 153,000) consisting of Vedotin(1-(6-{[(2*S*)-1-({(2*S*)-5-carbamoylamino-1-[(4-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-5-methyl-1-oxoheptan-4-yl](methyl)amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]methylcarbamoyloxy}methylphenyl)amino]-1-oxopentan-2-yl}amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-6-oxohexyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$; molecular weight: 1317.63)) , which is composed of monomethyl auristatin E ({(*S*)-1-[((*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-((*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-3-[((1*S*,2*R*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)amino]-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl}pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-5-methyl-1-oxoheptan-4-yl][methyl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)amino]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}(methyl)amine) and 4-((*S*)-2-{(*S*)-2-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanamido]-3-methylbutanamido}-5-ureidopentanamido)benzyloxycarbonyl linker, attached to an average of 3-5 Cys residues of a recombinant monoclonal antibody (molecular weight: ca. 148,000).The monoclonal antibody moiety is a chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from a mouse anti-human CD30 monoclonal antibody and constant regions derived from a human IgG1 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein composed of 2 H-chain (γ1-chain) molecules consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chain (κ-chain) molecules consisting of 218 amino acid residues each.

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

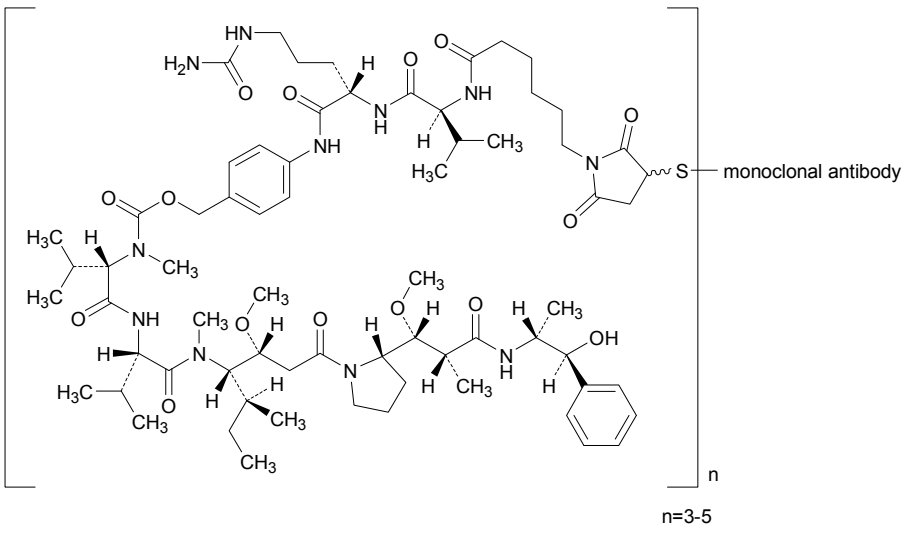
表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

化学名・別名	ブレンツキシマブ　ベドチンは，抗体薬物複合体（分子量：約 153,000）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，モノメチルアウリスタチン E（{(*S*)-1-[((*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-((*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-3-[((1*S*,2*R*)-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)アミン）に 4-((*S*)-2-{(*S*)-2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル)ヘキサンアミド]-3-メチルブタンアミド}-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジルオキシカルボニル基がリンカーとして結合しているベドチン（1-(6-{[(2*S*)-1-({(2*S*)-5-カルバモイルアミノ-1-[(4-{[(2*S*)-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-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($C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；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で，マウス抗ヒト CD30 抗体の可変部及びヒト 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． 別名　ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）及びその製剤
構造式	 モノクローナル抗体のアミノ酸配列は別紙のとおり
効能・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
用法・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、ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を 2 週間に 1 回、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。 · 成人には、1 回 1.2 mg/kg（体重） · 小児には、1 回 48 mg/m^2（体表面積）

<table>
<tr><td></td><td>〈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プ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 1.8 mg/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 1.8 mg/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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原薬：ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
製剤：アドセトリス点滴静注用 50 mg
（1 バイアル中　ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）55 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量
(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>>15</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静脈内</td><td>>6</td></tr>
</table>
反復投与
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与
期間</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間
（1 週間隔で 4 回）</td><td>静脈内</td><td>0.5, 5, 10</td><td>0.5</td><td>骨髄（細胞減少）、胸腺（リンパ組織枯渇）、肝臓（壊死）及び精巣（精細管変性）</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>11 週間
（3 週間隔で 4 回）</td><td>静脈内</td><td>1, 3, 6</td><td>1</td><td>好中球数の減少、骨髄（巨核球と顆粒球の増加を伴った造血細胞の減少、壊死、出血）、胸腺及び脾臓（リンパ系の細胞減少）</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>26 週間
（3 週間隔で 9 回）</td><td>静脈内</td><td>1, 3</td><td>3</td><td>円背位、活動性の低下、顔面及び口腔粘膜の蒼白（一過性に観察）、好中球数の減少</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>〈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. 国内
本剤が単独投与された 20 例中 19 例（95%）に副作用が認められた。
副作用発現率　19/20=95%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>リンパ球減少症</td><td>15（75）</td></tr>
<tr><td>白血球減少症</td><td>12（60）</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>11（55）</td></tr>
<tr><td>末梢性感覚ニューロパチー</td><td>9（45）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>6（30）</td></tr>
<tr><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>5（25）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>5（25）</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>5（25）</td></tr>
</table>
2. 海外
本剤が単独投与された 160 例中 146 例（91%）に副作用が認められた。
副作用発現率　146/160=91%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>末梢性感覚ニューロパチー</td><td>67（42）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>51（32）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>48（30）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>29（18）</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>29（18）</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>21（13）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉
未治療の進行期古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験（C25003 試験）において、治験治療を 1 回以上受けた A＋AVD 群 662 例中、副作用（治験治療との因果関係が否定できない有害事象）は 641 例（97%）に認められた。
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　641/662=97%

副作用の種類	例数
好中球減少症	366
悪心	319
便秘	216
嘔吐	182
末梢性感覚ニューロパチー	180

〈小児：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. 国内：BV-HLALCL 試験（医師主導治験）
本剤 1.8 mg/kg を 21 日間に 1 回投与された 6 例中 6 例（100%）に副作用が認められた。
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　6/6=100%

副作用の種類	例数（%）
白血球数減少	5（83）
発熱	4（67）
好中球数減少	3（50）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2（33）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（33）
リンパ球数減少	2（33）
体重減少	2（33）

2. 海外：C25002 試験
本剤 1.8 mg/kg を 21 日間に 1 回投与された 33 例中 23 例（70%）に副作用が認められた。
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　23/33=70%

副作用の種類	例数（%）
悪心	8（24）
錯感覚	5（15）
発熱	5（15）
好中球減少症	4（12）
末梢性感覚ニューロパチー	4（12）

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉
未治療の CD30 陽性成熟 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験（SGN35-014 試験）において、治験治療を 1 回以上受けた本剤＋CHP 群 223 例中、副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）は 201 例（90%）に認められた。
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　201/223=90%

副作用の種類	例数（%）
末梢性感覚ニューロパチー	98（44）
好中球減少症	75（34）
悪心	71（32）
便秘	47（21）
脱毛症	38（17）

<table>
<tr><td></td><td>〈再発又は難治性の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉
再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫を対象とした海外第 2 相試験（SGN35-012 試験）において、本剤 1.8 mg/kg を 21 日間に 1 回投与された CD30 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫患者 35 例中、副作用は 28 例（80%）に認められた。
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　28/35=80%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>末梢性感覚ニューロパチー</td><td>13（37）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>7（20）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>5（14）</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>5（14）</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>4（11）</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>4（11）</td></tr>
</table>
〈小児：未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉
1. 国内及び海外：C25004 試験
未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（C25004 試験）において、治験治療を 1 回以上受けた本剤＋AVD 群 59 例中、副作用（治験治療との因果関係が否定できない有害事象）は 57 例（97%）に認められた。
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　57/59=97%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>46（78）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>42（71）</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>33（56）</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>24（41）</td></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>22（37）</td></tr>
<tr><td>口内炎</td><td>18（31）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>武田薬品工業株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

＜追加＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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
○再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫
（下線部：変更箇所）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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、ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を 2 週間に 1 回、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。
· 成人には、1 回 1.2 mg/kg（体重）
· 小児には、1 回 48 mg/m^2（体表面積）

〈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プ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 1.8 mg/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 1.8 mg/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。
〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫〉
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 1.8 mg/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。
（下線部：変更箇所）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
</table>

市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫〉 1. 国内：SGN-35-OU 試験（医師主導治験） 再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 2 相試験（SGN-35-OU 試験）において、本剤 1.8 mg/kg を 21 日間に 1 回投与された 16 例中、副作用は 16 例（100%）に認められた。 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　16/16=100% 副作用の種類　例数（%） 末梢性ニューロパチー　9（56） 発熱　4（25） 好酸球増加症　4（25） 倦怠感　3（19） 下痢　3（19） 薬疹　3（19） 肝機能異常　3（19） 2. 海外：C25001 試験 再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 3 相試験（C25001 試験）において、本剤 1.8 mg/kg を 21 日間に 1 回投与された 66 例中、副作用は 57 例（86%）に認められた。 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　57/66=86% 副作用の種類　例数（%） 末梢性感覚ニューロパチー　29（44） 悪心　21（32） 疲労　18（27） 下痢　12（18） 脱毛症　8（12） 嘔吐　8（12）

別紙

構造式

L 鎖のアミノ酸配列（Asp^{1} – Cys^{218}）

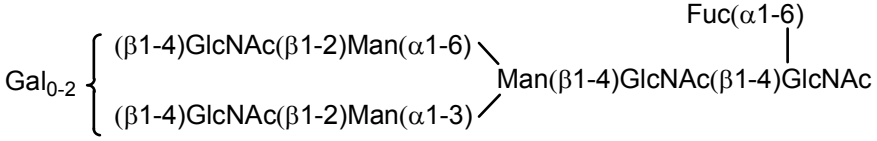
```
DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD FDGDSYMNWY QQKPGQPPKV
LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCQQSNEDPW
TFGGGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC
```

H 鎖のアミノ酸配列（Gln^{1} – Lys^{447}）

```
QIQLQQSGPE VVKPGASVKI SCKASGYTFT DYYITWVKQK PGQGLEWIGW
IYPGSGNTKY NEKFKGKATL TVDTSSSTAF MQLSSLTSED TAVYFCANYG
NYWFAYWGQG TQVTVSAAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG(K)
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；L 鎖 C218，H 鎖 C220，H 鎖 C226，H 鎖 C229：薬物結合可能部位；H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング；L 鎖 C218-H 鎖 C220, H 鎖 C226-H 鎖 C226, H 鎖 C229-H 鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖構造



第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2　全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3　臨床試験報告書									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
該当なし									
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
該当なし									
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-1	-	Population Pharmacokinetics of Brentuximab Vedotin in Patients with CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma and Hodgkin Lymphoma: Assessment for Studies C25001 and C25007	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	提出
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.2-1	-	Exposure-Response Assessment of Brentuximab Vedotin in Patients with CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma in Study C25001	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	提出
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	C25001	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma	Millennium	2012年6月～2018年7月	Millennium	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	SGN-35-OU	再発又は難治性のCD30陽性皮膚原発悪性リンパ腫を対象としたブレンツキシマブ ベドチンの有効性及び安全性を確認する多施設共同第II相医師主導治験	-	2019年2月～2021年12月	岡山大学病院	国内	-	評価	提出
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
該当なし									

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.4　その他の試験報告書									
該当なし									
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	-	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for Brentuximab Vedotin (Brentuximab vedotin–12M–18AUG2022, 07 October 2022)	武田薬品工業株式会社	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録									
5.3.7.1　症例一覧表									
5.3.7.1-1	C25001	症例一覧表	-	-	-	海外	社内資料	評価	-
5.3.7.1-2	SGN-35-OU	症例一覧表	-	-	-	国内	社内資料	評価	-
5.3.7.2　臨床検査値変動図									
5.3.7.2-1	C25001	臨床検査値変動図	-	-	-	海外	社内資料	評価	-
5.3.7.2-2	SGN-35-OU	臨床検査値変動図	-	-	-	国内	社内資料	評価	-
5.4　参考文献									
5.4-1	-	Brentuximab Vedotin (SGN-35)	Katz J, Janik JE, Younes A	-	-	-	Clin Cancer Res.	参考	-
5.4-2	-	Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases	Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR	-	-	-	Blood	参考	-
5.4-3	-	Cutaneous lymphoma in Japan, 2012–2017: A nationwide study	Fujii K, Hamada T, Shimauchi T, Asai J, Fujisawa Y, Ihn H, et al.	-	-	-	J Dermatol Sci.	参考	-
5.4-4	-	皮膚リンパ腫と皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫	濱田利久	-	-	-	日本臨床	参考	-
5.4-5	-	皮膚リンパ腫	菅谷誠	-	-	-	医学と薬学	参考	-
5.4-6	-	WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas	Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al.	-	-	-	Blood	参考	-
5.4-7	-	Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal	Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchel TJ, Cox M, Ferreira S, et al.	-	-	-	J Clin Oncol.	参考	-
5.4-8	-	Cutaneous lymphoma international consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: Effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model	Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al.	-	-	-	J Clin Oncol.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-9	-	Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: Definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis, A European multicenter study of 47 patients.	Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, Gianotti R, Neumann C, Rosso R, et al.	-	-	-	Cancer	参考	-
5.4-10	-	TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lyphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)	Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al.	-	-	-	Blood	参考	-
5.4-11	-	Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome	Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, Kohler S, Reddy S, Advani R, et al.	-	-	-	Arch Dermatol.	参考	-
5.4-12	-	Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	Benner MF, Willemze R	-	-	-	Arch Dermatol.	参考	-
5.4-13	-	Outcome of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a 20-year British Columbia Cancer Agency experience	Hapgood G, Pickles T, Sehn LH, Villa D, Klasa R, Scott DW, et al.	-	-	-	Br J Haematol.	参考	-
5.4-14	-	Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach	Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH.	-	-	-	J Natl Compr Canc Netw.	参考	-
5.4-15	-	Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma	Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hönigsmann H	-	-	-	Hematol Oncol Clin North Am.	参考	-
5.4-16	-	ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma	Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al.	-	-	-	Ann Oncol.	参考	-
5.4-17	-	Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium	Quaglino P, Maule M, Prince HM, Porcu P, Horwitz S, Duvic M, et al.	-	-	-	Ann Oncol.	参考	-
5.4-18	-	皮膚リンパ腫の診断と治療　菌状息肉症　進行期菌状息肉症の治療戦略	宮垣朝光	-	-	-	日本臨床	参考	-
5.4-19	-	New drugs in cutaneous T-cell lymphomas.	Scarisbrick JJ.	-	-	-	Curr Opin Oncol.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-20	-	Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial	Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al.	-	-	-	Lancet Oncol.	参考	-
5.4-21	-	Patient characteristics of long-term responders to mogamulizumab: results from the MAVORIC study	Kim YH, Khodadoust M, de Masson A, Moins-Teisserenc H, Ito T, Dwyer K, et al.	-	-	-	Eur J Cancer	参考	-
5.4-22	-	Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides	Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, et al.	-	-	-	J Dermatol.	参考	-
5.4-23	-	Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients	Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A	-	-	-	J Am Acad Dermatol.	参考	-
5.4-24	-	Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients	Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E, et al.	-	-	-	Cancer	参考	-
5.4-25	-	Combination chemotherapy for mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study	Grozea PN, Jones SE, McKelvey EM, Coltman CA, Fisher R, Haskins CL	-	-	-	Cancer Treat Rep.	参考	-
5.4-26	-	Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma	Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al.	-	-	-	J Clin Oncol.	参考	-
5.4-27	-	Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma	Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al.	-	-	-	J Clin Oncol.	参考	-
5.4-28	-	Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results	Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al.	-	-	-	J Clin Oncol.	参考	-
5.4-29	-	Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma	Kawai H, Ando K, Maruyama D, Yamamoto K, Kiyohara E, Terui Y, et al.	-	-	-	Cancer Sci.	参考	-
5.4-30	-	Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients	Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, et al.	-	-	-	Clin Oncol.	参考	-
5.4-31	-	Etoposide as a single agent in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective analysis	Purnak S, Azar J, Mark LA.	-	-	-	Dermatol Ther.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-32	-	CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides.	Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH.	-	-	-	Am J Surg Pathol.	参考	-
5.4-33	-	Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States.	Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ.	-	-	-	Leuk Lymphoma	参考	-
5.4-34	-	Most rare subtypes of cutaneous lymphoma display variable CD30 expression: analysis of the German Cutaneous Lymphoma Network.	Wehkamp U, Mitteldorf C, Stendel S, Stranzenbach R, Nicolay JP, Wobser M, et al.	-	-	-	Br J Dermatol.	参考	-
5.4-35	-	Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma.	Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al.	-	-	-	J Clin Oncol.	参考	-
5.4-36	-	A simple sequentially rejective multiple test procedure.	Holm S.	-	-	-	Scand J Statist.	参考	-
5.4-37	-	Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project.	Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al.	-	-	-	J Clin Oncol.	参考	-
5.4-38	-	Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis.	Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R.	-	-	-	J Clin Oncol.	参考	-
5.4-39	-	Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer.	Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR.	-	-	-	J Clin Oncol.	参考	-
5.4-40	-	A case of refractory Sezary syndrome with large-cell transformation responsive to brentuximab vedotin.	Corey K, Cook D, Bekker J, Mugnaini E, Lin JH.	-	-	-	JAMA Dermatol.	参考	-
5.4-41	-	Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sezary syndrome.	Mehra T, Ikenberg K, Moos RM, Benz R, Nair G, Schanz U, et al.	-	-	-	JAMA Dermatol.	参考	-
5.4-42	-	Dramatic efficacy of brentuximab vedotin in two patients with epidermotropic cutaneous T-cell lymphomas after treatment failure despite variable CD30 expression.	Saintes C, Saint-Jean M, Renaut JJ, Dreno B, Quereux G.	-	-	-	Br J Dermatol.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-43	-	Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients.	Lamarque M, Bossard C, Contejean A, Brice P, Parrens M, Le Gouill S, et al.	-	-	-	Haematologica	参考	-
5.4-44	-	Cutaneous Gamma-Delta T-Cell Lymphoma Successfully Treated With Brentuximab Vedotin.	Rubio-Gonzalez B, Zain J, Garcia L, Rosen ST, Querfeld C.	-	-	-	JAMA Dermatol.	参考	-
5.4-45	-	A Single-Center Experience With Brentuximab Vedotin in Gamma Delta T-Cell Lymphoma.	Talpur R, Chockalingam R, Wang C, Tetzlaff MT, Duvic M. A	-	-	-	Clin Lymphoma Myeloma Leuk.	参考	-
5.4-46	-	Complete remission with brentuximab vedotin in a case of primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma relapsed after allogeneic stem cell transplantation.	Lastrucci I, Grandi V, Gozzini A, Vannucchi M, Kovalchuk S, Santucci M, et.al.	-	-	-	Int J Dermatol.	参考	-
5.4-47	-	Morillo-Andújar M, et al. Brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas: data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry 2022.	Muniesa C, Gallardo F, García-Doval I, Estrach MT, Combalia A.	-	-	-	J Eur Acad Dermatol.	参考	-
5.4-48	-	Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients.	Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M.	-	-	-	J Am Acad Dermatol.	参考	-
5.4-49	-	Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8+ T-cell lymphoma: long-term remission after brentuximab vedotin.	Cyrenne BM, Subtil A, Girardi M, Foss F.	-	-	-	Int J Dermatol.	参考	-
5.4-50	-	Brentuximab Vedotin for relapsed or refractory Sézary syndrome.	Lewis DJ, Haun PL, Samimi SS, Vittorio CC, Villasenor-Park J, Barta SK, et al.	-	-	-	JAMA Dermatol.	参考	-
5.4-51	-	Multicentric EORTC retrospective study shows efficacy of brentuximab vedotin in patients who have mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 positivity.	Papadavid E, Kapniari E, Pappa V, Nikolaou V, Iliakis T, Dalamaga M, et al.	-	-	-	Br J Dermatol.	参考	-
5.4-52	-	Real-world effectiveness of brentuximab vedotin in the treatment of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a single-centre retrospective review.	Henderson Berg MH, Davison K, Popradi G	-	-	-	Br J Dermatol.	参考	-
5.4-53	-	Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Cutaneous T-cell lymphomas.	Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, Lutes R, Chi A, Pileri S.	-	-	-	Crit Rev Oncol Hematol.	参考	-
5.4-54	-	Treatment considerations for elderly and frail patients with neuropathic pain.	Schmader KE, Baron R, Haanpaa ML, Mayer J, O'Connor AB, Rice AS, et al.	-	-	-	Mayo Clin Proc.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-55	-	Causes of neuropathy in the elderly: A retrospective study with 785 patients.	Mathis S, Vallat J, Ingrand P, Neau J, Bouche P	-	-	-	European Geriatric Medicine	参考	-
5.4-56	-	Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer.	Repetto L.	-	-	-	J Support Oncol.	参考	-
5.4-57	-	Targretin (bexarotene) [US Package Insert]-2016	Ligand Pharmaceuticals Incorporated	-	-	-	-	参考	-
5.4-58	-	Targretin (bexarotene) [Summary of Product Characteristics]-2015	Eisai Ltd UK	-	-	-	-	参考	-
5.4-59	-	Methotrexate (prescribing information) - 2016.	DAVA Pharmaceuticals	-	-	-	-	参考	-
5.4-60	-	Methotrexate (Summary of Product Characteristics-2016	Hospira UK Ltd	-	-	-	-	参考	-
5.4-61	-	Radiation-induced neuropathy in cancer survivors.	Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF	-	-	-	Radiotherapy & Oncology	参考	-
5.4-62	-	Effects of lymphoma on the peripheral nervous system.	Hughes RA, Britton T, Richards M.	-	-	-	JR Soc Med	参考	-
5.4-63	-	Muscle and nerve involvement in granulomatous mycosis fungoides.	Hazrati LN, Bril V, Nag S.	-	-	-	Muscle & Nerve	参考	-
5.4-64	-	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) and United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma.	Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al.	-	-	-	Blood	参考	-
5.4-65	-	CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy.	Falini B, Pileri S, Pizzolo G, Durkop H, Flenghi L, Stirpe F, et al.	-	-	-	Blood	参考	-
5.4-66	-	Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders.	Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME.	-	-	-	J Am Acad Dermatol.	参考	-
5.4-67	-	Phase 2 and 3 Clinical Trial of Oral Bexarotene (Targretin Capsules) for the Treatment of Refractory or Persistent Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma.	Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al.	-	-	-	Arch Dermatol.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-68	-	Critical Review of Generic and Dermatology-Specific Health-Related Quality of Life Instruments.	Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T.	-	-	-	J Invest Dermatol.	参考	-
5.4-69	-	Stratified Wilson and Newcombe Confidence Intervals for Multiple Binomial Proportions	Yan X, Su X G.	-	-	-	Stat. Biopharm. Res.	参考	-
5.4-70	-	Mantel-Haenszel法により調整したリスク差の信頼区間に関する一考察	佐々木 英麿、舟尾 暢男	-	-	-	2017年SASユーザー総会	参考	-