エザルミア錠 50 mg、100 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

1. 背景 2
2. 開発の経緯 2
2.1 経緯 2
2.2 試験成績の概略 2
2.2.1 非臨床試験 2
2.2.2 臨床試験 2
3. 申請する効能・効果、及び用法・用量 3
4. 特徴及び有用性 3

図一覧

図 1.5.2-1 本申請に関する開発経緯図 2

1. 背景

バレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）は、がんの悪性形質・正常幹細胞性の維持に重要な役割を果たすエピジェネティックモジュレーターである enhancer of zeste homolog（EZH）1 と EZH2 の選択的阻害薬であり、第一三共株式会社が経口抗悪性腫瘍薬として創製した。

本邦では、再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 I 相 first in human 試験（DS3201-A-J101 試験）、及び再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした第 II 相試験（DS3201-A-J201 試験）の成績をもとに 2022 年 9 月に「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果で第一三共株式会社が製造販売承認を取得し、エザルミア®錠 50 mg、100 mg として同年 12 月から販売している。

今般、上記 DS3201-A-J101 試験に加え、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした第 II 相試験（DS3201-A-U202 試験）で再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）に対する本薬の良好なベネフィット・リスクバランスが確認されたことから、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」の効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行うものである。

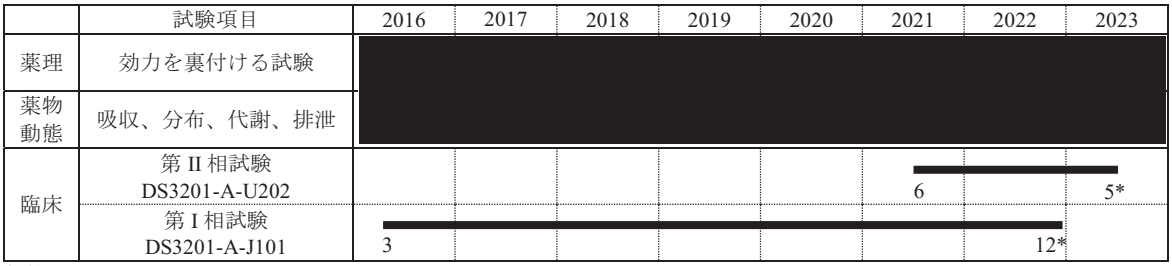
本薬の起原又は発見の経緯は「2.5 臨床に関する概括評価」を参照のこと。

2. 開発の経緯

2.1 経緯

本申請に関する非臨床試験、臨床試験の開発経緯を図 1.5.2-1 に示す。

図 1.5.2-1　本申請に関する開発経緯図



数値は月を示す
*: データカットオフ月

2.2 試験成績の概略

2.2.1 非臨床試験

非臨床試験の概括評価（2.4 項）に示す。

2.2.2 臨床試験

臨床に関する概括評価（2.5 項）に示す。

3. 申請する効能・効果、及び用法・用量

効能又は効果：再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

用法及び用量：通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 特徴及び有用性

本薬は以下の特徴を有することが示されている。

- EZH1 と EZH2 の選択的阻害薬であり、既存の薬剤とは異なる新規の作用機序を有する。
- 既存薬による前治療歴のある再発又は難治性の PTCL 患者に対して高い奏効率を示し、その効果は長期にわたり持続した。
- 本薬投与により生じるリスクは、定期的なモニタリング及び有害事象発現時に適切な処置を実施することにより、臨床的に許容可能であった。

以上より、本薬は、再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢の一つとなり得る。

本薬は外国で承認されていない。

同種同効品として、「ダルビアス®点滴静注用 135 mg」、「ハイヤスタ®錠 10 mg」、「レミトロ®点滴静注用 300 μg」、「アレセンサ®カプセル 150 mg」、「アドセトリス®点滴静注 50 mg」、「ジフォルタ®注射液 20 mg」、「イストダックス®点滴静注用 10 mg」、「ムンデシン®カプセル 100 mg」、「ポテリジオ®点滴静注 20 mg」の一般的名称、販売名、会社名、効能又は効果、及び添付文書改訂日を、本剤と対比して表 1.7 に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

表 1.7　同種同効品一覧表（1/2）

一般的名称	バレメトスタットトシル酸塩	ダリナパルシン	ツシジノスタット	デニロイキンジフチトクス（遺伝子組換え）	アレクチニブ塩酸塩
販売名	エザルミア®錠 50 mg エザルミア®錠 100 mg	ダルビアス®点滴静注用 135 mg	ハイヤスタ®錠 10 mg	レミトロ®点滴静注用 300 μg	アレセンサ®カプセル 150 mg
会社名	第一三共株式会社	日本化薬株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社	エーザイ株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫	*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫
添付文書改訂年月	2022 年 12 月	2022 年 8 月	2022 年 11 月	2023 年 7 月	2020 年 2 月

表 1.7　同種同効品一覧表（2/2）

一般的名称	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）	プララトレキサート	ロミデプシン	フォロデシン塩酸塩	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アドセトリス®点滴静注用 50 mg	ジフォルタ®注射液 20 mg	イストダックス®点滴静注用 10 mg	ムンデシン®カプセル 100 mg	ポテリジオ®点滴静注 20 mg
会社名	武田薬品工業株式会社	ムンディファーマ株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	ムンディファーマ株式会社	協和キリン株式会社
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	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫
添付文書改訂年月	2023 年 7 月	2022 年 1 月	2022 年 7 月	2022 年 7 月	2020 年 9 月

＊2022年８月改訂（第２版）
2022年６月作成

貯　　法：冷所（２～８℃）
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30400AMX00208000
＊販売開始	2022年８月

抗悪性腫瘍剤／有機ヒ素製剤　劇薬・処方箋医薬品注）

ダルビアス®点滴静注用135mg

ダリナパルシン注射剤

DARVIAS® Injection 135mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	１バイアル中 ダリナパルシン 150mg注）
添加剤	１バイアル中 pH調節剤

注）本剤は調製時の損失を考慮し、１バイアルから135mgを注射可能な量として確保するために過量充填されており、1.8mLで溶解したときに75mg/mLとなる。

3.2 製剤の性状

性状	白色～灰白色の塊（凍結乾燥ケーキ） 本剤を注射用水で溶解するとき、無色澄明の液となる。
pH※	4.5～6.0
浸透圧比※	約1.4（生理食塩液に対する比）

※：本剤１バイアルを注射用水1.8mLに溶解したとき

4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能・効果に関連する注意

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

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

6. 用法・用量

通常、成人にはダリナパルシンとして１日１回300mg/m^2（体表面積）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サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法・用量に関連する注意

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

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

副作用発現時の休薬、減量又は中止の目安

副作用	処置
Grade1又は2※のせん妄、錯乱等の精神障害、中枢神経障害	症状が回復するまで休薬する。回復後は同量で投与を再開することができる。
Grade3※の副作用（悪心・嘔吐、下痢及び臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）	Grade1又は開始前のGradeに回復するまで休薬する。回復後は200mg/m^{2}に減量して投与を再開することができる。200mg/m^{2}に減量後に再発した場合には、投与を中止する。
Grade3※の悪心・嘔吐、下痢	対症療法で症状が改善しない場合には、回復するまで休薬する。回復後は200mg/m^{2}に減量して投与を再開することができる。200mg/m^{2}に減量後に再発した場合には、投与を中止する。
Grade4※の副作用（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）	投与を中止する。

※：GradeはNCI-CTCAE v4.0による

8. 重要な基本的注意

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

8.2 せん妄、錯乱等の精神障害があらわれることがあるので、症状について患者等に説明をし、異常が認められた場合には医師等に連絡するように指導すること。［11.1.3 参照］

8.3 QT間隔延長があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。［9.1.1、10.2、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 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。［8.3、11.1.5 参照］

9.2 腎機能障害患者

本剤は主に腎臓から排泄されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

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

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［15.2.1 参照］

9.4.3 生殖可能な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（マウス、ラット、イヌ）において、精巣精細管の変性・萎縮、伸長精子細胞の変性、精巣上体中の精子数減少等が報告されている。

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。動物実験（ウサギ）において、胚致死及び生存胎児数減少が認められた。また、ヒトへのヒ素の過剰な長期摂取により、自然流産及び死産のリスク増加等の生殖発生に対する有害性を示す可能性が報告されている。［2.2、9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

本剤投与中及び投与終了後一定期間は授乳を避けさせること。本剤のヒト乳汁中への移行は確認していないが、無機ヒ素において乳汁への移行が報告されている。また、ヒ素化合物が混入したミルクを摂取した乳児において死亡例や皮膚症状の発生が報告されている。

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。

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
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、ベプリジル等［8.3、11.1.5 参照］	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用によりQT間隔延長作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

貧血（12.3%）、好中球減少（12.3%）、血小板減少（12.3%）、白血球減少（4.6%）、リンパ球減少（4.6%）、発熱性好中球減少症（1.5%）等があらわれることがある。［8.1 参照］

11.1.2 感染症

肺炎（1.5%）、敗血症性ショック（1.5%）、帯状疱疹（1.5%）等があらわれることがある。

11.1.3 精神障害

せん妄（9.2%）、錯乱（3.1%）、幻覚（3.1%）、不眠症（3.1%）、不安（1.5%）、失見当識（1.5%）等があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.4 中枢神経障害

傾眠（3.1%）、浮動性めまい（3.1%）、脳梗塞（1.5%）、回転性めまい（1.5%）、認知障害（1.5%）等があらわれることがある。

11.1.5 QT間隔延長（3.1%）

［8.3、9.1.1、10.2 参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
神経系障害	味覚障害、末梢性感覚ニューロパチー	感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、頭痛
心臓		心筋炎、心電図PR延長
血管系		血管痛
耳		聴力低下
消化器	嘔吐	便秘、悪心、下痢、口内炎、腹痛、消化不良、口腔障害
皮膚		発疹、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、爪線状隆起
泌尿器		血中クレアチニン増加
代謝	食欲減退	高カリウム血症、低カリウム血症、脱水、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症
肝臓	AST増加、ALT増加	肝障害、γ-GTP増加
全身	疲労（倦怠感）、発熱	異常感、歩行障害、低体温、末梢性浮腫
その他		注入に伴う反応、血中ALP増加、LDH増加、CRP増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1
調製時には、防護具（眼鏡、手袋、マスク等）を着用すること。薬液が皮膚に付着した場合は直ちに石鹸及び流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合は直ちに流水で洗い流すこと。

14.1.2
本剤1バイアルに注射用水1.8mLを注入後、澄明で均一になるまでバイアルを振り混ぜ、75mg/mLの溶解液を調製する。

14.1.3
溶解液調製後は速やかに希釈液を調製すること。なお、溶解後やむを得ず保存する場合は、室温では6時間以内、2～8℃では24時間以内に希釈すること。

14.1.4
必要な投与量を含有する溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液250mLに加えて混和し、希釈液を調製する。

14.1.5
希釈液調製後は速やかに投与すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は室温で保存し、24時間以内に投与すること。

14.1.6
他の注射剤と配合又は混注しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1
投与前に溶液を目視により確認すること。異物又は変色が確認された場合は使用しないこと。

14.2.2
中心静脈から投与することが望ましい。末梢静脈から投与する場合には、血管外への薬液の漏出に注意して慎重に投与すること。末梢静脈からの投与により投与部位の異常が発現することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1
遺伝毒性試験において、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果で変異原性が認められた。［9.4.2 参照］

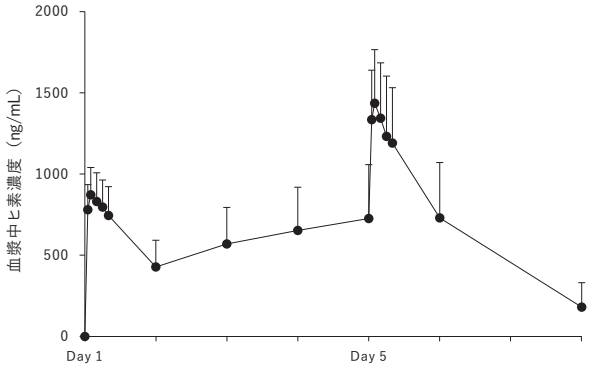
15.2.2
イヌを用いた反復投与毒性試験において、投与直後に過剰興奮、不快感、跳躍、転倒、異常運動、虚脱、嗜眠、嘔吐・嘔気、線維束性収縮等のヒ素曝露の急性症状に類似した一般状態の異常が認められた。

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細胞リンパ腫患者18例に本剤300mg/m^{2}を約1時間かけて5日間静脈内投与したときの血漿中ヒ素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[1)]。なお、血漿中ヒ素濃度は、本剤投与後のヒ素を含有する化合物の総濃度を表している。



血漿中ヒ素濃度推移（平均値±標準偏差、N=18）

5日間静脈内投与したときのDay1及びDay5の血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Day1 (N=18)	906.3±167.0	2.0 (1-8)	15475.6±3425.2	NC
Day5 (N=18)	1450.6±322.8	2.0 (1-4)	25559.8±7987.4	22.64±6.31

平均値±標準偏差。T_{max}は中央値（範囲）として示した。
NC：算出しなかった。

16.3 分布

ダリナパルシン（ヒ素濃度：0.5～10μg/mL）添加時のヒト血漿タンパク結合率は78.3～82.9%であり、ダリナパルシン（ヒ素濃度：1～10μg/mL）添加時のヒト血液/血漿中濃度比は5.53～7.00であった。なお、ダリナパルシンは血漿中で不安定なため、複数のヒ素含有化合物が含まれた値である。ジメチルアルシン酸（ヒ素濃度：0.1～10μg/mL）はヒト血漿タンパクに結合しなかった[2)、3)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

日本人を含む再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者に本剤300mg/m^{2}を5日間静脈内投与したとき、Day5の投与1～4時間後の血漿中での主成分はジメチルアルシン酸であった（試料中総ヒ素に対する割合は91.8%）[1)]。ダリナパルシンからジメチルアルシン酸への変換は主に非酵素的な分解であることが示唆された（*in vitro*）。

16.5 排泄

日本人を含む再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者に本剤300mg/m^{2}を5日間静脈内投与したとき、Day5の投与24時間後までの尿中ヒ素排泄率は67.7%であり、尿中での主成分はジメチルアルシン酸であった（試料中総ヒ素に対する割合は99%超）[1)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

ジメチルアルシン酸はCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4を誘導した[4)]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（SP-02L02試験）

再発又は難治性のPTCL患者[注)] 65例（日本人37例を含む）を対象に、本剤300mg/m^{2}を5日間静脈内投与した後に16日間休薬する21日間を1サイクルとして投与を繰り返した。有効性評価対象57例における奏効率は、19.3%（11/57例）（90%信頼区間：11.2～29.9%）であった。病理組織型別の奏効率は下表のとおりであった[1)]。

注）対象とされた病理組織型は、末梢性T細胞リンパ腫・非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、未分化大細胞リンパ腫・ALK陽性型及び未分化大細胞リンパ腫・ALK陰性型（ALK陰性ALCL）

病理組織型	例数	完全奏効	部分奏効	安定	病勢進行	奏効 (奏効率 (%))
合計	57	5	6	15	31	11 (19.3)
PTCL-NOS	37	2	4	12	19	6 (16.2)
AITL	17	3	2	3	9	5 (29.4)
ALK陰性ALCL	3	0	0	0	3	0

安全性評価対象65例中45例（69.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（16.9%）、発熱（15.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（15.4%）、倦怠感（13.8%）、貧血（12.3%）、食欲減退（10.8%）、血小板数減少（10.8%）、せん妄（9.2%）、好中球減少症（6.2%）、味覚不全（6.2%）、嘔吐（6.2%）、疲労（6.2%）、好中球数減少（6.2%）及び末梢性感覚ニューロパチー（6.2%）であった。[5.2 参照]

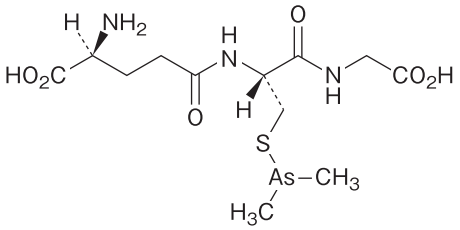
18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダリナパルシンは、生体内における無機ヒ素化合物の代謝過程で生じる中間代謝物の一つであり、グルタチオン抱合体構造を有する有機ヒ素化合物である。ダリナパルシンは、ミトコンドリアの機能障害（膜電位の低下等）、細胞内活性酸素種の産生促進等を引き起こすことにより、アポトーシス及び細胞周期停止を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[5)、6)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダリナパルシン（JAN）（Darinaparsin）
化　学　名：L-γ-Glutamyl-*S*-(dimethylarsanyl)-L-cysteinylglycine
分　子　式：$C_{12}H_{22}AsN_3O_6S$
分　子　量：411.31
性　　状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。
化学構造式：



融　　点：約196℃（分解）
溶　解　性：ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 使用後の残液及び薬液に触れた器具等は適用法令等に従って廃棄すること。

21. 承認条件

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

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（SP-02L02試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.6.7及び2.7.2.2.2.4）
2）ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸のタンパク結合率（175048B及び202905試験）（2022年6月20日承認、CTD2.6.4.4.2）
3）ダリナパルシンの血球移行性（202908試験）（2022年6月20日承認、CTD2.6.4.4.3）
4）ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸のCYP誘導試験（PBC473-003試験）（2022年6月20日承認、CTD2.6.4.7.2）
5）Garnier N et al. Mol Pharmacol. 2014; 85: 576-85
6）ダリナパルシンの作用機序（SP02-PD-01、SP02-PD-06及びRES-1002試験）（2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目１番１号
TEL. 0120-505-282

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ソレイジア・ファーマ 株式会社
東京都港区芝公園二丁目 11 番１号

26.2 販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目１番１号

**2022年11月改訂（第7版）
*2022年 9月改訂（第6版、保険給付上の注意の項削除）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬
処方箋医薬品注）

承認番号	販売開始
30300AMX00293000	2021年10月

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

ハイヤスタ®錠10mg

Hiyasta® tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
ハイヤスタ錠10mg	フィルムコーティング錠	白色			
			直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
			9.7	3.9	257.5

4. 効能・効果

〇再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
〇再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能・効果に関連する注意

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉
5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］
〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉
5.2 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2参照］

6. 用法・用量

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

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。［8.1、9.1.1参照］

本剤の減量ステップ

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

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

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

注）GradeはNCI-CTCAEに基づく

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、9.1.1、11.1.1参照］
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。［11.1.2参照］
8.3 QT間隔延長、不整脈等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中に、必要に応じて心機能検査（心電図、心エコー検査等）及び電解質検査（カリウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、カルシウム等）を補正すること。［9.1.2、9.1.3、11.1.4参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能低下のある患者

好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等を増悪させるお

それがある。[7.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

不整脈を悪化又は再発させるおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.1.3 QT間隔延長又はその既往歴のある患者

QT間隔延長を起こすおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

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

11.1.2 間質性肺疾患

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

11.1.3 感染症

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

11.1.4 不整脈、QT間隔延長

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

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

表　本剤のPKパラメータ

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

平均値±標準偏差、*：中央値(範囲)

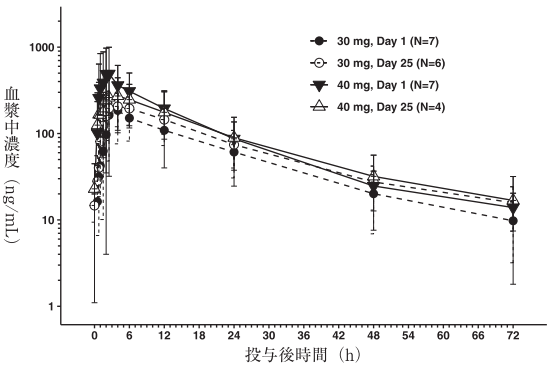


図　本剤の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

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

16.7.2 その他

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

注）本剤の承認用法・用量は「1回40mgを週2回経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.1 国内第IIb相試験（HBI-8000-210試験）

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

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

安全性評価症例23例中23例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少18例（78.3%）、好中球減少12例（52.2%）、白血球減少10例（43.5%）、貧血9例（39.1%）、食欲減退8例（34.8%）及び倦怠感7例（30.4%）であった[10)]。［5.1参照］

注1）HBI-8000-210試験対象患者の詳細

・モガムリズマブ（遺伝子組換え）治療歴がある又はモガムリズマブ（遺伝子組換え）に不耐容の患者

・急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型

〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.2 国際共同第IIb相試験（HBI-8000-203試験）

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

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

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

安全性評価症例55例中51例（92.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少42例（76.4%）、好中球減少31例（56.4%）、白血球減少21例（38.2%）、貧血12例（21.8%）、食欲減退12例（21.8%）及び悪心11例（20.0%）であった[11)]。［5.3参照］

注2）HBI-8000-203試験対象患者の病理組織型

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ツシジノスタットは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の活性を阻害する[12)]。HDAC活性阻害によりヒストン等の脱アセチル化が阻害され、細胞周期停止及びアポトーシス誘導が生じることにより、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

18.2 抗腫瘍作用

ツシジノスタットは、*in vitro* において、成人T細胞白血病リンパ腫由来初代細胞に対して、増殖抑制作用を示した[13)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ツシジノスタット（Tucidinostat）

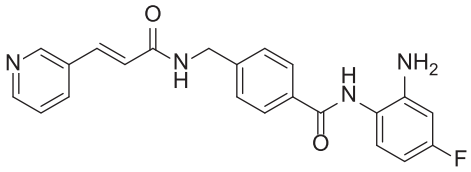
化学名：*N*-(2-Amino-4-fluorophenyl)-4-｛[(2*E*)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamido]methyl｝benzamide

分子式：$C_{22}H_{19}FN_4O_2$

分子量：390.42

性　状：ツシジノスタットは白色の結晶性の固体である。

化学構造式：



融　点：235～240℃

分配係数：2.3

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

PTP包装　8錠（8錠×1）

23. 主要文献

1）社内資料：反復経口投与毒性試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6）
2）Eikel, D., et al.：Chem. Res. Toxicol. 2006；19(2)：272-278.
3）Wise, L. D., et al.：Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol. 2007；80(1)：57-68.
4）社内資料：国内第I相試験（HBI-8000-201試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）
5）社内資料：食事の影響試験（HBI-8000-304試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.3.1）
6）社内資料：血漿タンパク結合（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.3）
7）社内資料：代謝に関与するCYPフェノタイプの特定（2021年6月23日承認、CTD2.6.4.5.1）
8）社内資料：薬物相互作用試験（HBI-8000-304試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.3.2）
9）社内資料：トランスポータへの影響（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.8）
10）社内資料：国内第IIb相試験（HBI-8000-210試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.3.3.2.1、2.7.4.2.1.2.1）
11）社内資料：国際共同第IIb相試験（HBI-8000-203試験）（2021年11月25日承認、CTD2.7.3.3.2.1、2.7.4.2.1.2.1）
12）Ning, Z.-Q., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. 2012；69：901-

909.
13) Hasegawa, H., et al.：Cancer Sci. 2016；107：1124-1133.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

**26.1 製造販売元

Meiji Seikaファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

＊＊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

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 9 1

承認番号	30300AMX00247000
販売開始	2021年 5 月

抗悪性腫瘍剤
デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）製剤

劇薬、処方箋医薬品注）

レミトロ®点滴静注用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)]。

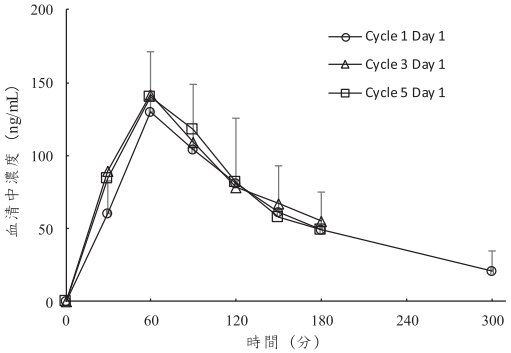


図1　日本人患者に本剤9μg/kgを反復投与したときの各サイクルの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）

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 2 月改訂（第 1 版、効能変更）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22700AMX00997
販売開始	2015年12月

抗悪性腫瘍剤／ALK[注1)]阻害剤
アレクチニブ塩酸塩カプセル
劇薬、処方箋医薬品[注2)]

アレセンサ®カプセル150mg
ALECENSA® Capsules

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）ALK：Anaplastic Lymphoma Kinase（未分化リンパ腫キナーゼ）
注2）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、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法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 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アレセンサカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 アレクチニブ塩酸塩161.33mg （アレクチニブとして150mg）
添加剤	内容物：乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン

3.2 製剤の性状

販売名	アレセンサカプセル150mg
剤形	硬カプセル
色調	白色～黄みの白色
外形	
号数	1号
質量	400mg
識別コード	ALE／150mg

＊4．効能又は効果

○*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

5．効能又は効果に関連する注意

〈*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

＊5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いて測定すること。

5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

＊5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。

＊6．用法及び用量

〈*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。

〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。

8．重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与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。[9.3、11.1.2 参照]

8.3 好中球減少、白血球減少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、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 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 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]
本剤の血漿中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。

＊9.7 小児等

〈*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

低体重児、新生児、乳児又は6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、チトクロームP450（主にCYP3A4）によって代謝される。また、*in vitro*試験においてP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害が認められた。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから、CYP3A阻害作用のない又は弱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、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。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン等 [16.7.1 参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

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 間質性肺疾患**(5.3%)

[1.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2、9.3 参照]

＊**11.1.3 好中球減少**(11.1%)、**白血球減少**(8.2%)

[8.3 参照]

11.1.4 消化管穿孔(頻度不明)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 血栓塞栓症(頻度不明)

肺塞栓症等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
＊精神神経系	味覚異常(23.4%)	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠	
＊消化器	便秘(29.8%)	口内炎、悪心、下痢	胃腸炎、嘔吐、歯周病、腹痛	
循環器			徐脈、心電図T波逆転	
＊呼吸器		上気道感染	気管支炎、咳嗽、肺炎、肺感染、気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少	血小板数減少
＊皮膚	発疹(24.6%)		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、爪の障害、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、湿疹、光線過敏症	
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙縮	
肝臓	血中ビリルビン増加、AST増加	ALT増加、血中Al-P増加	硬化性胆管炎、LDH増加	
腎臓	血中クレアチニン増加		腎機能障害	
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症	
＊その他	血中CK増加	倦怠感、浮腫	発熱、血中トリグリセリド増加、高尿酸血症、疲労、中耳炎、膀胱炎、回転性めまい、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、細菌性前立腺炎、腫瘍出血、高リン酸塩血症	

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

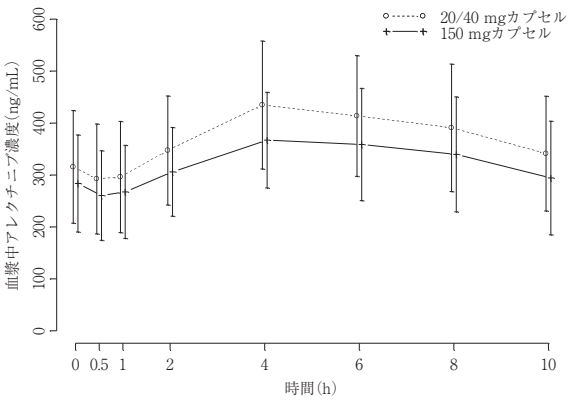
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった[1)]。ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯への影響(白色化及び短縮)並びに大腿骨及び胸骨への影響(活性化破骨細胞の増加及び骨梁の減少)が認められたが、臨床推奨用量での曝露量の1.9倍相当では認められなかった[2)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

150mgカプセル又は20/40mgカプセル[注1)]を用いて*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者34例に1回300mgを空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に1日2回10日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移と薬物動態パラメータ、20/40mgカプセル[注1)]に対する150mgカプセルのC_{max}、AUC_{last}の幾何平均値の比及びその90%信頼区間を以下に示した[3)]。



150mgカプセル又は20/40mgカプセルを300mg1日2回反復経口投与時(空腹時)の血漿中アレクチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

300mg1日2回反復経口投与時(空腹時)の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
150mgカプセル	34	4.54 ±1.87	390±103	3230±914	13.4 ±8.15[a]
20/40mgカプセル	34	4.20 ±1.77	460±122	3710±1040	12.6 ±4.94[b]

[a]N=21, [b]N=23

20/40mgカプセルに対する150mgカプセルのAUC_{last}及びC_{max}の幾何平均値の比及びその90%信頼区間

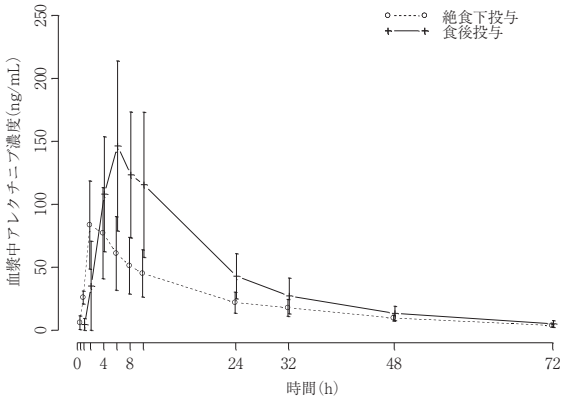
薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC_{last}	0.868	0.801-0.941
C_{max}	0.846	0.784-0.913

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

(1) 150mgカプセルを用いて*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者31例に1回300mgを空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)又は食後に1日2回10日間反復経口投与したとき、T_{max}は食事の影響を受けなかったが、AUC、C_{max}は空腹時投与に比べて食後投与でおよそ1.2倍に増加した[3]。

(2) 20/40mgカプセル[注1]を用いて、*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に300mgを絶食下(投与前10時間、投与後2時間絶食)又は食後に単回経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移を以下の図に示した。また、20/40mgカプセル[注1]を用いて20～300mg[注2]を単回、1日2回21日間反復投与時の食事条件別の薬物動態パラメータを以下に示した。単回投与時は、食後投与でAUCとC_{max}はともに、絶食下投与のおよそ1.8倍に増加し、T_{max}の平均値も食後投与で5.89時間に延長した。なお、反復投与開始から8日目までに血漿中アレクチニブ濃度は定常状態に達することが示され、反復投与時のアレクチニブの体内動態では1回20mg1日2回投与から1回300mg1日2回投与の範囲で線形性が認められた[4, 5]。



300mg単回経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

単回経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与量	食事条件	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20mg	絶食下	1	5.97	4.52	143	42.4
40mg	絶食下	1	3.97	12.3	248	26.6
80mg	絶食下	1	3.98	41.4	670	16.1
160mg	絶食下	3	2.62 ±1.18	60.3 ±42.2	1030±717	22.3 ±6.88
240mg	絶食下	3	2.69 ±1.21	58.6 ±15.6	920±341	17.7 ±5.14
	食直後	3	4.63 ±1.08	118 ±52.2	2200±804	17.1 ±2.06
300mg	絶食下	6	2.38 ±0.799	84.1 ±35.8	1540±560	19.3 ±1.95
	食直後	6	5.89 ±2.07	162 ±63.6	2700±1030	16.4 ±4.14

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

1回投与量	食事条件	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20mg	空腹時	1	4.00	25.5	220	39.1
40mg	空腹時	1	3.83	63.9	479	9.37
80mg	空腹時	1	2.00	150	1310	14.1
160mg	空腹時	3	4.61 ±1.15	300 ±104	2310±598	15.1 ±2.04[a]
240mg	空腹時	3	3.33 ±1.15	385 ±100	2970±937	20.9 ±15.8
	食直後	3	5.24 ±1.13	380 ±82.8	3300±838	18.5[b]
300mg	空腹時	6	3.99 ±2.17	575 ±322	4970±3260	12.4 ±3.17[c]
	食直後	6	5.32 ±1.58	528 ±138	4220±1190	16.5 ±3.83[d]

[a]N=2, [b]N=1, [c]N=5, [d]N=3

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人6例を対象にアレクチニブ600mg[注2]を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約37%であった[6](外国人データ)。

16.3 分布

*In vitro*試験の結果、アレクチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であり、主にアルブミンに結合し、α_1-酸性糖蛋白への結合はほとんど認められなかった[7]。また、ヒトにおける血球移行率は約80%であった[8]。

白色ラットに^{14}C標識アレクチニブを1mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は各組織に速やかに分布し、ハーダー腺、副腎、肺、褐色脂肪組織及び肝臓に高い分布を示し、大脳、小脳、脊髄への分布も確認された。有色ラットに^{14}C標識アレクチニブを10mg/kgの用量で単回経口投与したときメラニン含有組織であるブドウ膜及び有色皮膚に高い放射能が検出された[9]。

16.4 代謝

*In vitro*代謝試験の結果、アレクチニブはヒト肝臓において、主にCYP3A4により代謝されて主要代謝物(M-4、モルフォリン部の開環後、脱アルキル化した化合物)を生成することが示された[10]。また、M-4は、アレクチニブと同程度のALKチロシンキナーゼ阻害活性が示された[11]。20/40mgカプセル[注1]を用いて*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に1回300mgを空腹時又は食直後に1日2回21日間反復経口投与したときのM-4のAUC_{0-10}(平均値±標準偏差)は、それぞれ1980±596ng・h/mL及び2030±563ng・h/mLであった。未変化体に対するM-4のAUC_{0-10}の比率(平均値±標準偏差)は空腹時及び食直後投与時でそれぞれ47.2±15.8%及び49.8±13.1%であった[4]。

16.5 排泄

健康成人6例を対象に^{14}C-標識アレクチニブ600mg[注2]を単回経口投与したとき、投与から168時間までに投与放射能の98.3%が回収され、糞中に97.8%、尿中に0.467%の放射能が排泄された。また、糞中及び尿中に排泄されたアレクチニブの未変化体は、それぞれ投与量の84.0%及び0.1%未満であった[6](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者各8例を対象に、アレクチニブ300mgを単回経口投与したときの薬物動態を健康成人各8例と比較し、肝機能障害がアレクチニブの薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[12](外国人データ)。[9.3 参照]

健康成人に対する中等度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	1.60	1.05-2.43
	代謝物(M-4)	0.806	0.502-1.30
	未変化体+M-4[注3)]	1.36	0.947-1.96
C_{max}	未変化体	1.28	0.865-1.88
	代謝物(M-4)	0.646	0.362-1.15
	未変化体+M-4[注3)]	1.16	0.786-1.72

健康成人に対する重度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	2.20	1.31-3.69
	代謝物(M-4)	0.656	0.269-1.60
	未変化体+M-4[注3)]	1.76	0.984-3.15
C_{max}	未変化体	1.00	0.551-1.83
	代謝物(M-4)	0.608	0.266-1.39
	未変化体+M-4[注3)]	0.981	0.517-1.86

＊16.6.2 小児等

再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫小児患者(6歳以上15歳未満)4例を対象に、アレクチニブ1回300mg(体重35kg以上)あるいは150mg(体重35kg未満)を1日2回21日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータを以下に示した[13)]。

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与群	1回投与量	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng・h/mL)
体重35kg未満	150mg	2	3.96±0.0589	507±234	3500±1680
体重35kg以上	300mg	2	4.93±1.47	713±317	5820±2260

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A誘導剤

健康成人24例を対象にCYP3A誘導剤であるリファンピシンの併用がアレクチニブ600mg[注2)]単回投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[14)](外国人データ)。[10.2 参照]

CYP3A誘導剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	24	0.268	0.238-0.301
	代謝物(M-4)		1.79	1.58-2.02
	未変化体+M-4[注3)]		0.816	0.740-0.901
C_{max}	未変化体	24	0.486	0.435-0.543
	M-4		2.20	1.90-2.55
	未変化体+M-4[注3)]		0.961	0.877-1.05

16.7.2 その他の薬剤

健康成人16例を対象にCYP3A阻害剤であるポサコナゾール(国内未承認)の併用がアレクチニブ300mg単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[14)](外国人データ)。[10.2 参照]

CYP3A阻害剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	16	1.75	1.57-1.95
	代謝物(M-4)		0.751	0.644-0.877
	未変化体+M-4[注3)]		1.36	1.24-1.49
C_{max}	未変化体	16	1.18	1.02-1.37
	M-4		0.287	0.231-0.355
	未変化体+M-4[注3)]		0.933	0.808-1.08

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者10例を対象に、アレクチニブ600mg[注2)]を1日2回反復投与時にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したときのミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した。その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラム(未変化体)のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.919[0.648,1.31]及び0.971[0.717,1.32]であった[14)](外国人データ)。

健康成人24例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールの併用がアレクチニブ600mg[注2)]単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した。その結果、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時における本剤(未変化体)のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ1.16[1.03,1.32]及び1.22[1.09,1.36]であった[15)](外国人データ)。

注1)アレセンサカプセル20/40mgは販売中止。

注2)承認された用法・用量は1回300mg(ただし、体重35kg未満の未分化大細胞リンパ腫は1回150mg)を1日2回経口投与である。

注3)モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(AF-001JP試験)

1レジメン以上の化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性[注1)]の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分(46例)で本剤を1回300mg1日2回空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に連日経口投与された患者における奏効率は93.5%(95%信頼区間:82.1～98.6%)であった[16)]。

副作用発現頻度は、96.6%(56/58例)であった。主な副作用は、血中ビリルビン増加36.2%(21/58例)、味覚異常34.5%(20/58例)、AST増加32.8%(19/58例)、血中クレアチニン増加31.0%(18/58例)、便秘、発疹各29.3%(17/58例)であった。

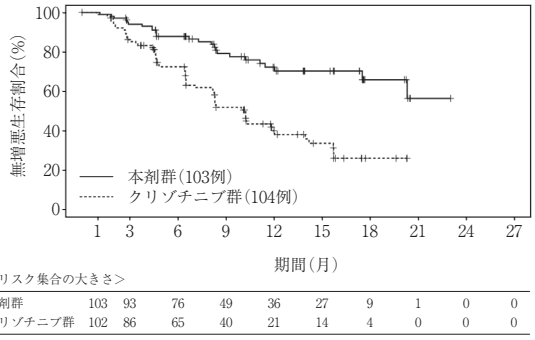
注1）免疫組織化学染色（IHC）法及び蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション（FISH）法を用いて、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法を用いて検査された。

IHC法としてヒストファインALK iAEP®キットが使用され、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている。また、FISH法として研究機関で確立された検査法が使用され、当該検査法との同等性が確認されたVysis® ALK Break Apart FISHプローブキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（JO28928試験）

化学療法未治療又は1レジメンの化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性[注2)]進行・再発非小細胞肺癌患者207例を対象に、クリゾチニブ1回250mgを1日2回連日経口投与する群と、本剤1回300mgを1日2回連日経口投与する群を比較した第Ⅲ相非盲検ランダム化試験を実施した。主要評価項目である独立判定機関評価による無増悪生存期間は以下のとおりであった[17)]。

注2）ヒストファインALK iAEP®キット（IHC法）及びVysis® ALK Break Apart FISHプローブキット（FISH法）を用いて、又はRT-PCR法を用いて検査された。ヒストファインALK iAEP®キット及びVysis® ALK Break Apart FISHプローブキットはコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。



＜リスク集合の大きさ＞

本剤群	103	93	76	49	36	27	9	1	0	0
クリゾチニブ群	102	86	65	40	21	14	4	0	0	0

独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

無増悪生存期間

無増悪生存期間中央値（月）［95%信頼区間］		ハザード比
本剤群	クリゾチニブ群	
推定不能［20.3-推定不能］（N=103）	10.2［8.2-12.0］（N=104）	0.34［99.6826%信頼区間：0.17-0.71］[注3)] p＜0.0001[注4)]

注3）非劣性マージン：1.2

注4）層別Log-rank検定、非劣性検証後に階層手順で実施した優越性検定

副作用発現頻度は、88.3%（91/103例）であった。主な副作用は、便秘31.1%（32/103例）、味覚異常18.4%（19/103例）、血中CK増加16.5%（17/103例）、血中ビリルビン増加、発疹各10.7%（11/103例）、AST増加、筋肉痛各9.7%（10/103例）であった。

〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

＊17.1.3 国内第Ⅱ相試験（ALC-ALCL試験）

6歳以上の再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性[注5)]の未分化大細胞リンパ腫患者10例を対象に、本剤を体重35kg以上の患者には1回300mg、体重35kg未満の患者には1回150mgをそれぞれ1日2回連日経口投与した。主要評価項目である中央判定委員会による奏効率は80.0%（両側90%信頼区間：56.2～95.9%）[注6)]であった[18)]。なお、事前に設定された閾値は50%であった。

副作用発現頻度は、100.0%（10/10例）であった。主な副作用は、斑状丘疹状皮疹40.0%（4/10例）、上気道感染、気管支炎、血中Al-P増加各30.0%（3/10例）であった。

注5）IHC法により、*ALK*融合遺伝子陽性であることが組織学的に確定診断されている未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした。

注6）逆正弦変換に基づく方法で算出した信頼区間。一方、二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson法）で算出した90%信頼区間は49.3%～96.3%であった。

18．薬効薬理

＊18.1 作用機序

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌及び未分化大細胞リンパ腫では、ALKチロシンキナーゼ活性が異常に亢進しており、癌化及び腫瘍増殖に関与している。アレクチニブは、ALKチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、*ALK*融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する[19)]。

18.2 抗腫瘍効果

アレクチニブ及び主要代謝物（M-4）は、*ALK*融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の細胞増殖を抑制した[11)]。また、アレクチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[19)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アレクチニブ塩酸塩
（Alectinib Hydrochloride）（JAN）

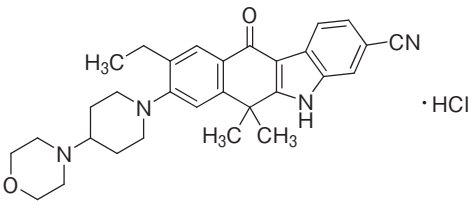
化学名：9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5*H*-benzo[*b*]carbazole-3-carbonitrile monohydrochloride

分子式：$C_{30}H_{34}N_4O_2$・HCl

分子量：519.08

性　状：白色～黄赤みの白色の粉末又は塊のある粉末である。2,2,2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水、アセトニトリル及びアセトンにはほとんど溶けない。

構造式：



融　点：約302℃（分解）

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

28カプセル（PTP14カプセル×2）

＊23．主要文献

1）遺伝毒性試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.4）
2）反復投与毒性試験（2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3）
3）Hida T, et al. Cancer Sci. 2016；107：1642-6.
4）AF-001JP試験の薬物動態の成績（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
5）食事の影響（2014年7月4日承認、CTD 2.7.1.2.1）
6）Marcos PN, et al. Xenobiotica. 2017；47：217-29.
7）*In vitro*血漿蛋白結合（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
8）*In vitro*血球移行（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
9）組織分布（2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.4.1）
10）ヒト推定代謝経路（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.3）

11）ヒト主要代謝物のALKに対する阻害活性（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2.3）
12）Morcos PN, et al. J Clin Pharmacol. 2018；58：1618-28.
13）ALC-ALCL試験の薬物動態の成績（2020年2月21日承認、CTD 2.7.2.2.2）
14）Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017；6：280-91.
15）Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017；6：388-97.
16）Seto T, et al. Lancet Oncol. 2013；14：590-8.
17）Hida T, et al. Lancet. 2017；390：29-39.
18）ALC-ALCL試験の有効性の成績（2020年2月21日承認、CTD 2.5.4.3）
19）Sakamoto H, et al. Cancer Cell. 2011；19：679-90.

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https：//www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

84014242

＊＊2023年7月改訂（第3版）
＊2022年5月改訂（第2版、用量変更）

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

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存。
有効期間：4年

ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注
アドセトリス®点滴静注用50mg
ADCETRIS® for I.V. Infusion 50mg

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

承認番号	22600AMX00031
販売開始	2014年4月

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）
浸透圧比[注3)]	約1（日局注射用水10.5mLにて溶解時）

注3）日局生理食塩液に対する比

4．効能又は効果

CD30陽性の下記疾患：
○ホジキンリンパ腫
○末梢性T細胞リンパ腫

5．効能又は効果に関連する注意

＊5.1「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.9参照］

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1.8 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1.8mg/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。

Grade[注)]	処置	
	成人	小児
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及び末梢性T細胞リンパ腫〉

7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

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

Grade[注)]	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） Grade3（日常生活に支障がある）	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。
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〉

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（55.6%）

末梢性感覚ニューロパチー（31.5%）、末梢性ニューロパチー（13.9%）、錯感覚（8.2%）、末梢性運動ニューロパチー（5.8%）、感覚鈍麻（3.0%）、筋力低下（2.4%）、脱髄性多発ニューロパチー（0.3%）、神経痛（0.7%）等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。［7.3、7.4、7.6、9.1.2参照］

＊11.1.2 感染症（24.4%）

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3.8%）、敗血症（2.1%）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（61.5%）

好中球減少（52.3%）、発熱性好中球減少症（14.3%）、貧血（13.7%）、白血球減少（12.0%）、血小板減少（4.5%）、リンパ球減少（3.4%）があらわれることがある。［7.2、8.2、8.6参照］

＊11.1.5 Infusion reaction（7.8%）

アナフィラキシー（0.1%）、悪心（2.1%）、悪寒（0.9%）、そう痒症（0.5%）、咳嗽（0.4%）、じん麻疹（0.3%）、呼吸困難（0.5%）、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**（9.2%）

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（43.2%）、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

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。

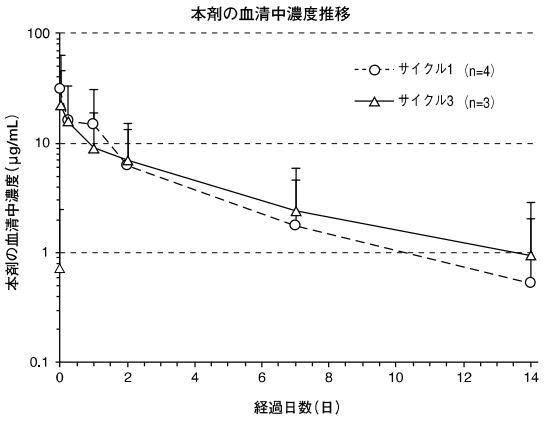
15.2.2 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法（エームズ試験）において変異原性が認められた。

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1.2mg/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]。



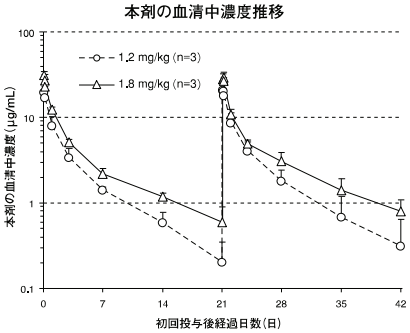
本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (day･μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
1.2mg/kg	C1D1 (n=4)	30.6 (18.7)	48.0 (24.9)	3.75 (18.3)
	C3D1 (n=3)	21.7 (24.0)	53.5 (24.2)	4.54 (10.7)

幾何平均（%変動係数）

〈再発又は難治性の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
	軽度（n=4）	中等度（n=3）	重度（n=3）	(n=10)
$AUC_{0-\infty}$	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

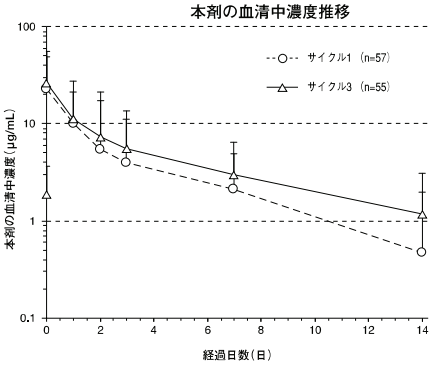
パラメータ	肝機能障害			総計
	軽度（n=1）	中等度（n=5）	重度（n=1）	（n=7）
$AUC_{0-\infty}$	3.51	2.21	1.77	2.29
C_{max}	2.79	1.63	1.21	1.68

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/m²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]。



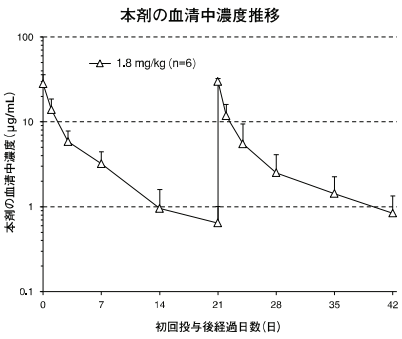
本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\tau}$（day･μg/mL）
48mg/m²	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1.8mg/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

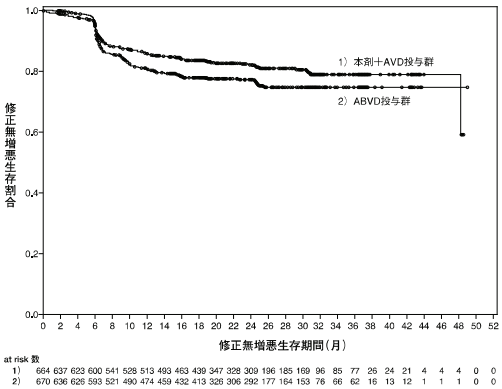
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²、本剤1.2mg/kgの順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注2）ABVD投与：4週間を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/m²、ブレオマイシン塩酸塩10単位/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

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

注4）無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注5）無作為化の層別因子による層別ログランク検定、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。

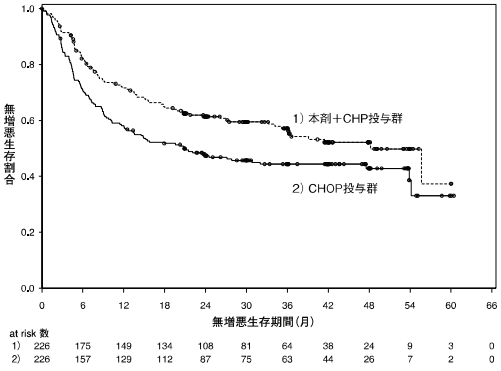
副作用発現頻度は、96%（49/51例）であった。主な副作用は、嘔吐75%（38例)、悪心67%（34例)、好中球減少症55%（28例)、白血球数減少37%（19例)、好中球数減少35%（18例)、口内炎、腹痛〔以上、27%（14例)〕、便秘25%（13例)、貧血22%（11例)、脱毛症20%（10例）であった。[5.1参照]

〈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)]。

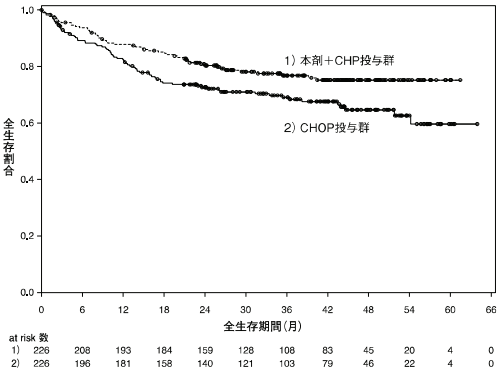


中央判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

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）[注12)]	0.71（0.54,0.93）	
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）

	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）
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）、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、ALT増加、AST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]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ブレンツキシマブ　ベドチンは、細胞障害活性を有するMMAEと抗CD30 IgG1型キメラ抗体をプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まずCD30発現細胞にADCが結合し、ADC-CD30複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分解反応によって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[17]。

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[18]。

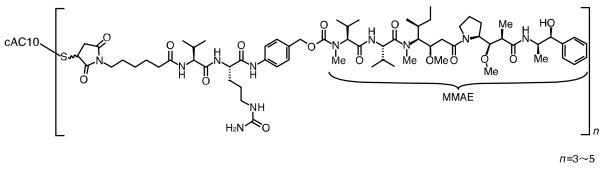
18.2.2 *In vivo*試験

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[19]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）

（Brentuximab Vedotin（Genetical Recombination））〔JAN〕
化学構造式：



本質：ブレンツキシマブ ベドチン（分子量：約153,000）は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約148,000）の平均3～5個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン（1-（6-｛［(2S）-1-（｛(2S）-5-カルバモイルアミノ-1-［(4-｛［(2S）-｛［(2S）-1-｛［(3R，4S，5S）-1-｛(2S）-2-［(1R，2R）-3-｛［(1S，2R）-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル］アミノ｝-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル］ピロリジン-1-イル｝-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル］（メチル）アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル］アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル］メチルカルバモイルオキシ｝メチルフェニル）アミノ］-1-オキソペンタン-2-イル｝アミノ）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル］アミノ｝-6-オキソヘキシル）-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基；$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；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）Katz J et al.：Clin Cancer Res.，17（20）：6428-6436，2011.
18）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）
19）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

R1

＊2022年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874229

抗悪性腫瘍剤
プララトレキサート注射液

ジフォルタ®注射液20mg
DIFOLTA® Injection 20mg

承認番号	22900AMX00585000
販売開始	2017年8月

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：5年

劇薬
処方箋医薬品注1)

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

性状	本剤は黄色澄明の液である。
pH	7.5 ～ 8.5
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

5. 効能・効果に関連する注意

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

6. 用法・用量

通常、成人には、プララトレキサートとして、1 日 1 回 30mg/m^2（体表面積）を 3 ～ 5 分間かけて、週 1 回、静脈内投与する。これを 6 週連続で行い、7 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与前に患者が以下の基準を満たすことを確認すること。

投与可能条件

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

＊：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

7.3 本剤の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は投与中止すること。なお、減量後、再度増量はしないこと。

休薬、減量又は中止基準

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

＊：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

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

＊7.5 本剤によると思われる口内炎等の副作用を軽減するため、ホリナートの経口投与を考慮すること。ホリナートを経口投与する場合、葉酸及びビタミン B_{12} の投与は本剤初回投与日の 7 日以上前からとすることができる。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、日和見感染等の発現に注意すること。[9.1.1、11.1.2参照]

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能低下患者

骨髄機能低下が悪化し、重篤化するおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）において胚・胎児毒性（胚・胎児死亡数及び着床後胚損失率の高値等）が認められている。[2.2、9.4、15.2参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床成績は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド[16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用を避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が必要な場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	機序は不明である。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 口内炎（65.8%）

＊11.1.2 骨髄抑制

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

＊11.1.3 感染症

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

＊11.1.4 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）、皮膚潰瘍（4.7%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（0.7%）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.2参照]

11.1.6 間質性肺疾患（0.7%）

＊11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	味覚異常、不眠症、錯感覚、浮動性めまい、うつ病、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、蟻走感、記憶障害、神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、感覚消失、失神、不安、激越、錯乱状態、妄想
血液・リンパ系			リンパ節痛、脾腫、好酸球増加症、白血球数増加
循環器（心・血管系）			頻脈、心肺停止、心拡大、駆出率減少、低血圧、頚静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症、血圧上昇
呼吸器	鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、呼吸困難	発声障害、咽頭の炎症、咽喉乾燥、胸水、湿性咳嗽、しゃっくり、低酸素症、肺硬化、鼻閉、胸膜痛、肺うっ血、肺塞栓症、逆流性喉頭炎、鼻漏、頻呼吸、咽喉絞扼感、鼻の炎症、上気道の炎症
消化器	悪心、嘔吐、下痢、便秘	上腹部痛	口腔内痛、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、口唇炎、肛門の炎症、口の感覚鈍麻、腹痛、口渇、消化不良、痔核、鼓腸、胃炎、食道炎、口唇症、口唇乾燥、嚥下障害、歯肉浮腫、歯肉痛、痔出血、口唇障害、口唇痛、口唇潰瘍、嚥下痛、食道痛、口腔障害、口腔粘膜紅斑、膵炎、口の錯感覚、肛門周囲紅斑、直腸出血、舌変色、歯痛、早期満腹、腹部膨満、口角口唇炎、心窩部不快感、軟便、齲歯
眼			眼刺激、眼充血、流涙増加、結膜充血、霧視、結膜炎、眼乾燥、眼瞼紅斑、眼そう痒症、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、眼瞼そう痒症、光視症、強膜充血、ぶどう膜炎、視力低下
耳			耳鳴、難聴、聴力低下、回転性めまい
筋・骨格系		四肢痛	筋痙縮、筋肉痛、背部痛、関節痛、筋骨格痛、頚部痛、肋軟骨炎、関節硬直、関節腫脹、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格硬直、肉離れ
腎臓・泌尿器			腎不全、排尿躊躇、血中クレアチン増加、頻尿、腎機能障害、血中クレアチニン増加
乳房・生殖器			亀頭包皮炎、性器発疹、性器潰瘍形成、外陰腟そう痒症、包茎、精巣痛
代謝		食欲減退、低カリウム血症、体重減少	低マグネシウム血症、高カリウム血症、高尿酸血症、脱水、低リン酸血症、細胞死、高カルシウム血症、高血糖、低血糖、血中尿酸増加、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、血中リン増加、体重増加、低アルブミン血症

		10%以上	5%～10%未満	5%未満
*	肝臓	ALT増加、AST増加		高ビリルビン血症、胆管炎、肝脾腫大、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇
	投与部位			注入に伴う反応、注射部位反応
*	その他	末梢性浮腫、発熱、疲労	粘膜の炎症	無力症、顔面浮腫、寝汗、疼痛、腋窩痛、悪寒、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、局所腫脹、粘膜乾燥、挫傷、擦過傷、胸痛、肛門性器疣贅、倦怠感、浮腫、湿疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

14.1.3 本剤は細胞障害性抗がん剤である。投与前の調製の際は手袋を使用する等、注意すること。本剤が皮膚に接触した場合は直ちに石鹸及び水で完全に洗い流すこと。また、本剤が粘膜に接触した場合、水でしっかりと洗い流すこと。[14.2.2参照]

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 投与の際は手袋を使用する等、注意すること。本剤が皮膚に接触した場合は直ちに石鹸及び水で完全に洗い流すこと。また、本剤が粘膜に接触した場合、水でしっかりと洗い流すこと。[14.1.3参照]

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

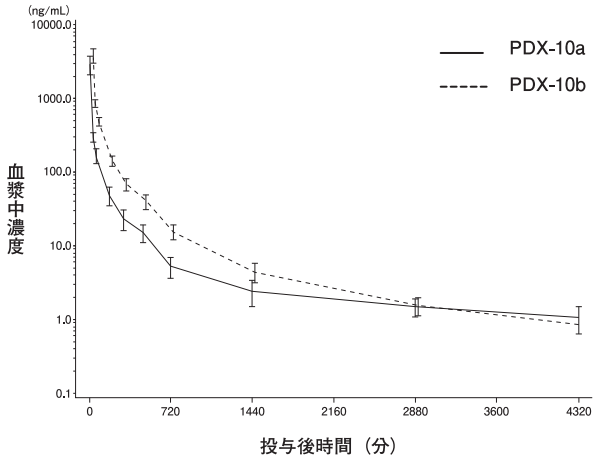
16.1.1 単回及び反復投与

日本人再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者6例に、ビタミンB_{12}及び葉酸併用下で、本剤30mg/m^{2}を3～5分間かけて静脈内投与したときの本剤（S-ジアステレオマー（PDX-10a）及びR-ジアステレオマー（PDX-10b））の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。いずれのジアステレオマーも、単回投与（第1サイクルVisit 1）及び反復投与（第1サイクルVisit 6）後の薬物動態パラメータに顕著な差はなく、本剤の週1回投与による蓄積はみられなかった。

静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差
$t_{1/2}^{term}$：終末相半減期



単回静脈内投与したときの血漿中薬物濃度推移
（平均±標準偏差、n=6）

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

16.5.1 日本人再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者6例に、ビタミンB_{12}及び葉酸併用下で本剤30mg/m^{2}を3～5分間かけて静脈内投与したとき、投与量に対する未変化体の投与後72時間累積尿中排泄率は、約22%（PDX-10a）及び約30%（PDX-10b）であった。

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

腎機能正常患者及び軽度から重度の腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差
$t_{1/2}^{term}$：終末相半減期
腎機能（推算糸球体濾過量）：正常（90mL/分/1.73m^{2}以上）、軽度（60mL/分/1.73m^{2}以上90mL/分/1.73m^{2}未満）、中等度（30mL/分/1.73m^{2}以上60mL/分/1.73m^{2}未満）、重度（15mL/分/1.73m^{2}以上30mL/分/1.73m^{2}未満）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 プロベネシド

外国人進行固形癌患者17例に本剤40mg/m²[注2)]とプロベネシド（70mg/m² ～ 233mg/m²）を併用したとき、プロベネシドの用量漸増に伴い、$t_{1/2}$は1.8時間から3.4時間に延長し、本剤のラセミ体のAUCは27%増大した。[10.2参照]

16.7.2 その他

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

注2）承認用法・用量は30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験[1)]

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

注3）対象とされた病理組織型は、末梢性T細胞リンパ腫、非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、ALK陽性ALCL、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型、形質転換菌状息肉症、腸管症関連T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫及び皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫。

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

注4）本剤初回投与日の10日以上前から投与することとされた。

安全性評価対象25例中、25例（100%）に副作用が認められた。主な副作用（30%以上）は、口内炎84.0%（21例）、血小板減少症64.0%（16例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加60.0%（15例）、貧血（ヘモグロビン減少を含む）60.0%（15例）、リンパ球減少症52.0%（13例）、好中球減少症44.0%（11例）、白血球減少症44.0%（11例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加40.0%（10例）であった。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験[2)]

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

安全性評価対象111例中、106例（95.5%）に副作用が認められた。主な副作用（25%以上）は、口内炎66.7%（74例）、血小板減少症39.6%（44例）、悪心33.3%（37例）、貧血（ヘモグロビン減少を含む）32.4%（36例）、疲労29.7%（33例）であった。

＊17.1.3 国内第Ⅱ相臨床試験[3)]

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者13例に、ビタミンB_{12}及び葉酸[注5)]併用下で、本剤30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週間を1サイクルとした。本試験における本剤及びホリナートの投与期間は第1サイクルまでとされた。本剤の初回投与時は本剤投与24時間後からホリナート1回25mgを8時間ごとに6回経口投与した。本剤の2回目投与以降は、ホリナート25mg（前回の本剤投与時に口内炎が発現した場合）又はホリナート15mg（前回の本剤投与時に口内炎が発現しなかった場合）を、本剤投与24時間後から8時間ごとに6回経口投与することとされ、ホリナート投与から次の本剤投与までの間隔は72時間以上あけることとされた。主要評価項目である第1サイクル中に発現したグレード2以上の口内炎の発現率は7.7%（1/13例）（90%信頼区間：0.4 ～ 31.6%）であった。副次評価項目である奏効率は38.5%（5/13例、完全奏効2例、部分奏効3例）（95%信頼区間：13.9 ～ 68.4%）であった。

安全性評価対象13例中、11例（84.6%）に副作用が認められた。主な副作用（30%以上）は、リンパ球減少症61.5%（8例）、白血球減少症38.5%（5例）、血小板減少症30.8%（4例）であった。

注5）本剤初回投与日の7日以上前から投与することとされた。

18．薬効薬理

18.1 作用機序[4)]

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

19．有効成分に関する理化学的知見

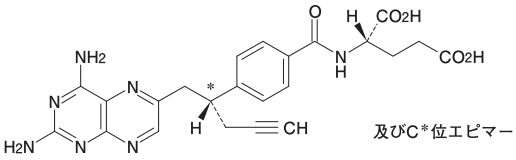
一般名：プララトレキサート（Pralatrexate）

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

分子式：$C_{23}H_{23}N_7O_5$

分子量：477.47

構造式：



性　状：微黄白色～黄色の固体

溶解性：水、クロロホルム及びエタノール（95）中に極めて溶けにくい。

融　点：216 ～ 220℃

分配係数：中性では0.025及びモノアニオン性では0.011である。

20．取扱い上の注意

本剤の包装を開封した後も、バイアルを箱に入れて保管すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

1バイアル

＊23．主要文献

1）社内資料（日本人再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたPDXの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、PDX-JP1試験）（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.2.1.1）

2）O' Connor OA., et al. :J Clin Oncol. 2011;29:1182-9

3）社内資料（再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたプララトレキサートとロイコボリン併用の第Ⅱ相臨床試験、PDX-LV試験）

4）Sirotnak FM., et al. :Cancer Chemother Pharmacol. 1998;42:313-8

24．文献請求先及び問い合わせ先

ムンディファーマ株式会社　お客様相談室

〒108-6019　東京都港区港南2-15-1

電話　0120-525-272

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

製造販売元

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019　東京都港区港南2-15-1

®：ジフォルタ及びDIFOLTAはムンディファーマの登録商標です。

F11G1004

＊＊2022年7月改訂（第2版）
＊2021年7月改訂

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	22900AMX00586000
販売開始	2018年4月

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

劇薬、処方箋医薬品[注)]

イストダックス®点滴静注用10mg

Istodax® Injection

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3．組成・性状

3.1 組成

イストダックス点滴静注用10mg

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

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

専用溶解用液[b]

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

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

3.2 製剤の性状

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

a：専用溶解用液で溶解後、生理食塩液500mLで希釈したとき
b：生理食塩液に対する比

4．効能又は効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5．効能又は効果に関連する注意

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

6．用法及び用量

通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m^2（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準

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

注）GradeはCTCAEに基づく

8．重要な基本的注意

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

で、本剤の投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意すること。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルスの感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[9.1.2、11.1.2参照]

8.2 節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型患者を対象とした外国臨床試験において、エプスタイン・バー（EB）ウイルスの再活性化による肝不全があらわれ、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.2参照]

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

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

8.5 本剤の投与により、腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

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

9.1.2 感染症を合併している患者

感染症が悪化するおそれがある。[8.1、8.2、11.1.2参照]

9.1.3 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長を起こすおそれがある。[8.4、11.1.3参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラット及びイヌにおいて、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、精巣の萎縮等が認められている。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいて、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児の死亡、催奇形性及び発育遅延が認められている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、クラリスロマイシン、アタザナビル硫酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	機序不明
抗不整脈剤 アミオダロン塩酸塩、ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ソタロール塩酸塩等 QT間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン、オンダンセトロン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、ベプリジル塩酸塩水和物、ピモジド等	QT間隔延長等の重篤な心電図異常を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用により増強する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

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

11.1.2 感染症

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

11.1.3 QT間隔延長（4.2%）

[8.4、9.1.3参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（6.3%）

異常が認められた場合には、生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5参照]

11.1.5 過敏症

呼吸困難（頻度不明）、低血圧（頻度不明）等の過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は専用溶解用液に溶解して使用すること。

14.1.2 溶解方法

本剤は専用溶解用液2.2mLで溶解したときに5mg/mLとなる。

(1) 専用溶解用液はシリンジを用いて無菌的に必ず2.2mL抜き取り、その全量をゆっくりとバイアル内に注入する。

(2) 専用溶解用液を注入した後、直ちにバイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように静かに円を描くように回して十分に溶解させる（振り混ぜないこと）。

(3) 専用溶解用液で溶解後、8時間以内に使用すること。

(4) 本剤投与時には投与量に合わせ、無菌的に必要量をシリンジで抜き取り、日局生理食塩液500mLで希釈し、希釈後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、24時間以内に使用すること。未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。

14.2.2 本剤は4時間かけて点滴静注すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

再発又は難治性のPTCL患者又は皮膚T細胞リンパ腫患者に本剤9又は14mg/m^{2}を1、8、15日目に4時間点滴静注したとき[注)]の投与1日目（単回投与時）及び15日目（反復投与時）の薬物動態パラメータを示す。また、本剤14mg/m^{2}単回及び反復投与時の血漿中濃度推移を示す。なお、反復投与による本剤の蓄積性は認められなかった[1)]。

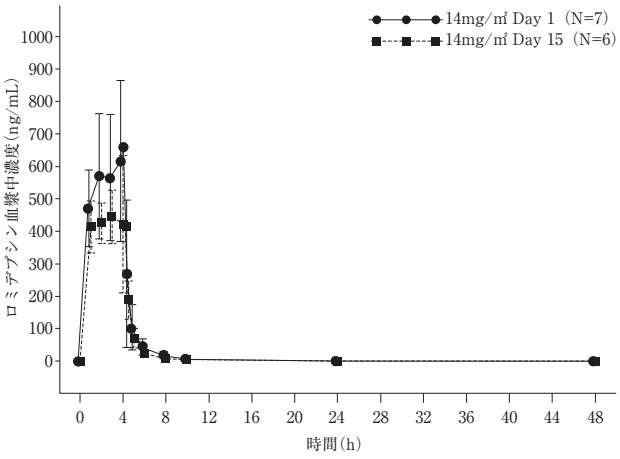
薬物動態パラメータ

用量	9mg/m^2		14mg/m^2	
	1日目（3例）	15日目（3例）	1日目（7例）	15日目（6例）
AUC_t（ng·h/mL）	1023.76（66.7）	1024.66（78.1）	2325.55（35.3）	1825.74（25.8）
AUC_∞（ng·h/mL）	1027.08（66.6）	NA	2330.91（35.2）	NA
C_{max}（ng/mL）	269.75（48.9）	250.05（63.3）	593.47（37.2）	489.47（31.2）
t_{max}（h）	4.02（1.9, 4.0）	1.95（1.9, 3.9）	2.00（1.0, 4.1）	2.94（1.0, 4.3）
$t_{1/2}$（h）	9.52（19.8）	8.77（18.6）	9.12（11.6）	9.01（15.8）
CL（L/h）	14.29（60.8）	NA	9.31（35.4）	NA
V_z（L）	196.24（86.8）	NA	122.47（40.4）	NA

幾何平均（%変動係数）

t_{max}は中央値（最小, 最大）

NA：Not Applicable（該当データなし）



血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

進行性悪性腫瘍患者に本剤14mg/m^{2}を4時間点滴静注したときの投与24時間後までの本剤の尿中排泄率は0.5%未満であった[4)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能正常患者、軽度障害患者、中等度障害患者、重度障害患者にそれぞれ本剤14mg/m^2、14mg/m^2、7mg/m^2、5mg/m^{2}を4時間点滴静注したとき[注)]の本剤の薬物動態パラメータを示す[5)]（外国人データ）。[9.3参照]

肝機能障害患者での薬物動態パラメータ

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

幾何平均（%変動係数）

t_{max}は中央値（最小, 最大）

a：評価患者数10例、b：評価患者数7例

肝機能障害の定義は以下のとおりとした。

・正常　　：ビリルビン値、AST値がともに正常範囲内

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A阻害剤

進行性悪性腫瘍患者15例に単独又はCYP3A阻害剤であるケトコナゾール（400mg、国内未承認の経口剤）との併用で本剤8mg/m^2[注)]を4時間点滴静注したとき、本剤のAUC∞及びC_{max}は単独投与時と比べて併用投与時でそれぞれ約25%及び約10%増加した[6)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

進行性悪性腫瘍患者14例に単独又はリファンピシン（600mg）との併用で本剤14mg/m^{2}を4時間点滴静注したとき、本剤のAUC∞及びC_{max}は単独投与時と比べて併用投与時でそれぞれ約80%及び約60%増加した[6)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

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

注）本剤の承認用法・用量は「14mg/m^{2}を4時間点滴静注」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

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

注1）1つ以上の化学療法歴を有し、①直近の化学療法で部分寛解以上の奏効が得られた後に病勢進行した再発患者、②部分寛解以上の奏効が得られず病勢進行した難治性患者又は③直近の化学療法の評価結果はないもののその後病勢進行した患者が対象とされた

注2）対象とされた病理組織型は、末梢性T細胞リンパ腫，非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型（ただし、試験途中で対象とする病理組織型から除外）、腸管症関連T細胞リンパ腫、皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫、皮膚原発γδT細胞リンパ腫（菌状息肉症、セザリー症候群を除く）、肝脾T細胞リンパ腫、ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、自家造血幹細胞移植後に再発したALK陽性ALCL、形質転換菌状息肉症

	病理組織型／例数		奏効	完全寛解	部分寛解	奏効率［95%信頼区間］
第Ⅰ相部分及び第Ⅱ相部分	合計	44	21	11	10	47.7%［33.0, 62.5］
	PTCL-NOS	20	9	5	4	45.0%［23.2, 66.8］
	AITL	20	9	5	4	45.0%［23.2, 66.8］
	ALK陰性ALCL	3	3	1	2	100%［100.0, 100.0］
	形質転換菌状息肉症	1	0	0	0	0%［0.0, 0.0］
第Ⅱ相部分	合計	38	17	10	7	44.7%［28.9, 60.5］
	PTCL-NOS	17	7	4	3	41.2%［17.8, 64.6］
	AITL	18	8	5	3	44.4%［21.5, 67.4］
	ALK陰性ALCL	2	2	1	1	100%［100.0, 100.0］
	形質転換菌状息肉症	1	0	0	0	0%［0.0, 0.0］

安全性評価症例48例中48例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症47例（97.9%）、リンパ球減少症40例（83.3%）、白血球減少症39例（81.3%）、好中球減少症39例（81.3%）、味覚異常29例（60.4%）、悪心26例（54.2%）、食欲減退23例（47.9%）、発熱22例（45.8%）、嘔吐19例（39.6%）、貧血16例（33.3%）、疲労15例（31.3%）であった[8)]。

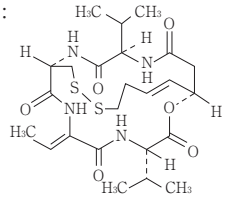
18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ロミデプシンは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の活性を阻害する。HDAC活性阻害によりヒストン等の脱アセチル化が阻害され、細胞周期停止及びアポトーシス誘導が生じることにより、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない[9)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ロミデプシン（Romidepsin）
化　学　名：(1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-Ethylidene]-4,21-bis(1-methylethyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone
分　子　式：$C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$
分　子　量：540.70
化学構造式：



性　　状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、クロロホルム、エタノール（99.5）又はアセトンにやや溶けにくく、水には極めて溶けにくい。
融　　点：約272℃

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル（専用溶解用液付）

23. 主要文献

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

＊＊＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

＊＊＊26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

Ⓡ：登録商標

＊2022年7月改訂（第2版）
2020年9月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

劇薬
処方箋医薬品[注1)]

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22900AMX00532000
販売開始	2017年5月

抗悪性腫瘍剤/PNP[注2)]阻害剤

ムンデシン®カプセル100mg

mundesine® Capsule 100mg

フォロデシン塩酸塩カプセル

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

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ムンデシンカプセル 100mg
有効成分・含量（1カプセル中）	フォロデシン塩酸塩 113.6mg（フォロデシンとして 100.0mg）
添加物	結晶セルロース，ヒプロメロース，クロスカルメロースナトリウム，ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，黄色三二酸化鉄を含有

3.2 製剤の性状

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

4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能・効果に関連する注意

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

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「17. 臨床成績」の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。

6. 用法・用量

通常，成人にはフォロデシンとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

7. 用法・用量に関連する注意

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

7.2 本剤の投与により副作用が発現した場合には，以下の基準を目安に，本剤の休薬等を考慮すること。

＜本剤の休薬・減量・中止の基準＞

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

＊ GradeはNCI-CTCAE v4.0による

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2，11.1.2参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

感染症が増悪するおそれがある。[8.2，11.1.1参照]

9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

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

9.2 腎機能障害患者

本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験では，臨床曝露量（AUC）の約12.1倍及び1.1倍で骨化遅延が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁中に移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床成績は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

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

11.1.2 骨髄抑制

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

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

11.2 その他の副作用

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

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16．薬物動態

16.1 血中濃度

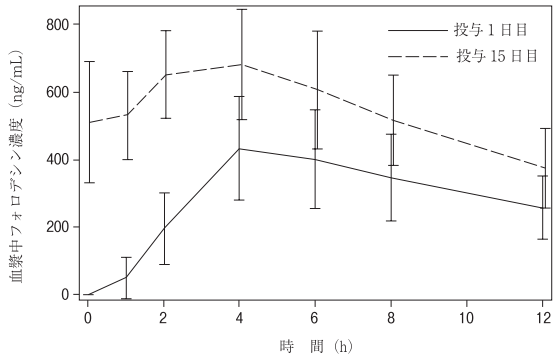
16.1.1 単回及び反復投与

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

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

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

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



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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

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

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

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

注 3）承認用法・用量は 300mg を 1 日 2 回反復経口投与

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験（FDS-J02 試験）[1)]

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

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

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

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

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

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：フォロデシン塩酸塩（JAN）forodesine（INN）

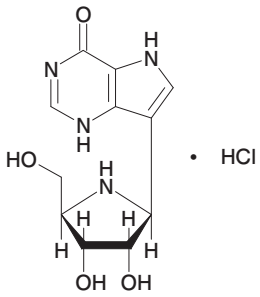
化学名：7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl) pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one monohydrochloride

分子式：$C_{11}H_{14}N_4O_4$・HCl

分子量：302.71

性　状：白色から微褐白色の粉末

構造式：



融　点：約 294℃（分解）

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

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

20．取扱い上の注意

小児の手の届かない，高温にならないところに保管すること。

＊21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

22．包装

ムンデシンカプセル 100mg：84 カプセル（PTP）

23．主要文献

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

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

24．文献請求先及び問い合わせ先

ムンディファーマ株式会社　お客様相談室

東京都港区港南 2-15-1

電話　0120-525-272

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ムンディファーマ株式会社

東京都港区港南2-15-1

®：**ムンデシン**及び mundesine はムンディファーマの登録商標です。

E11G1006

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

JI

日本標準商品分類番号
874291

生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品注）

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗CCケモカイン受容体4（CCR4）モノクローナル抗体
モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ポテリジオ®点滴静注20mg

POTELIGEO® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00660
販売開始	2012年5月

1．警告

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

1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、以下の事項に注意すること。[11.1.2参照]

・重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。

・皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ポテリジオ点滴静注20mg	
容量	1バイアル5mL	
有効成分	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	20mg
添加剤	グリシン	112.5mg
	ポリソルベート80	1mg
	塩酸	（適量）
	水酸化ナトリウム	（適量）
	クエン酸水和物	2.0～2.5mg

本剤の有効成分モガムリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

3.2 製剤の性状

販売名	ポテリジオ点滴静注20mg
色・性状	無色澄明の注射液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）

4．効能又は効果

○CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫
○再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫
○再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）、再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）〉

5.2 CCR4抗原は、フローサイトメトリー（FCM）又は免疫組織化学染色（IHC）法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。[17.1.1-17.1.3参照]

〈CCR4陽性のATL〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL、再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）〉

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3、17.1.4参照]

6．用法及び用量

〈CCR4陽性のATL〉

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを2週間間隔で8回点滴静注する。
なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL〉

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。

〈再発又は難治性のCTCL〉

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時にあらわれることがあるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。Infusion reactionを認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後にInfusion reactionが再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと。[8.1、11.1.1参照]

7.2 本剤は2時間かけて点滴静注すること。

〈化学療法未治療のCCR4陽性のATL〉

7.3 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.4 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.2参照]

®登録商標

〈再発又は難治性のCCR4陽性のATL又はPTCL、再発又は難治性のCTCL〉

7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与は、重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは初回投与時の投与後8時間以内に多く認められるが、それ以降や2回目投与以降の本剤投与時にもあらわれることがあり、また、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度のInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。[7.1、11.1.1参照]

8.2 本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。[9.1.4、11.1.4参照]

8.3 重度の血液毒性があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[11.1.6参照]

8.5 本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.6 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。[11.1.3、11.1.6参照]

9.1.2 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

本剤投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。

9.1.3 重篤な骨髄機能低下のある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.4 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた動物実験(サル)において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(40.9%：単、44.8%：併)

発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度のInfusion reactionを認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うこと。また、異常が認められた場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.1、8.1参照]

11.1.2 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明：単・併)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.4%：単)、薬疹(3.0%：単)、発疹(1.9%：単、3.4%：併)、丘疹性皮疹(0.4%：単、20.7%：併)、紅斑性皮疹(0.4%：単、6.9%：併)等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。[1.2参照]

11.1.3 感染症(23.9%：単、58.6%：併)

細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.4 B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎(頻度不明：単・併)、肝炎(0.4%：単)

異常が認められた場合は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.4参照]

11.1.5 腫瘍崩壊症候群(1.1%：単、20.7%：併)

異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5参照]

11.1.6 重度の血液毒性

リンパ球減少(71.3%：単、96.6%：併)、白血球減少(5.7%：単、100%：併)、好中球減少(5.7%：単、100%：併)、血小板減少(2.3%：単、89.7%：併)、発熱性好中球減少症(0.8%：単、89.7%：併)、貧血(1.1%：単、96.6%：併)及びヘモグロビン減少(0.4%：単)があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1、9.1.3参照]

11.1.7 肝機能障害

ALT上昇(12.9%：単、37.9%：併)、AST上昇(10.6%：単、27.6%：併)、Al-P上昇(9.1%：単、17.2%：併)、LDH上昇(5.3%：単、24.1%：併)、高ビリルビン血症(2.7%：単、13.8%：併)、γ-GTP上昇(1.9%：単、6.9%：併)及び肝機能異常(0.8%：単、13.8%：併)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.8 間質性肺疾患

間質性肺炎(0.4%：単、10.3%：併)、肺臓炎(0.4%：単、3.4%：併)等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 高血糖(2.3%：単、37.9%：併)

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

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

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

11.2.2 併用投与(VCAP/AMP/VECP療法)

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。

14.1.2 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液200～250mLに添加する。

14.1.3 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.4 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.6 他の薬剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている[1,2]。

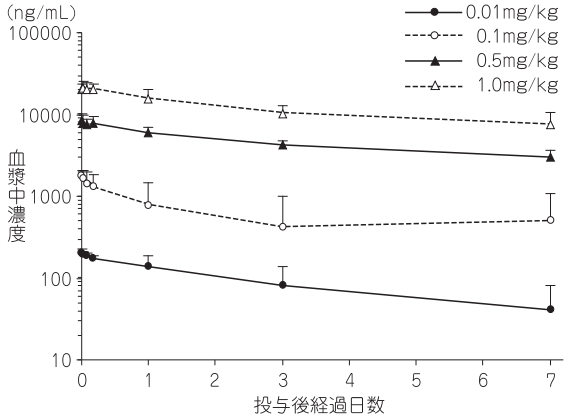
15.1.2 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある[3-6]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



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

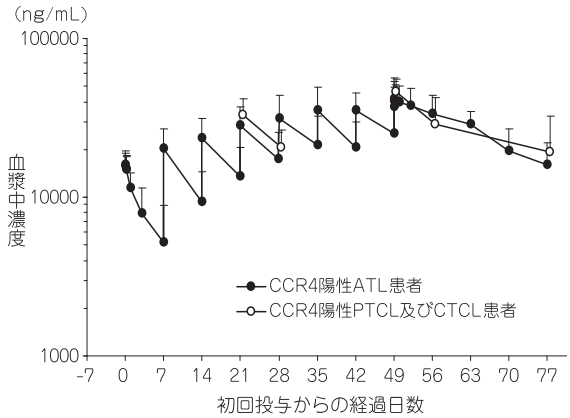
単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}7days}$ (μg・h/mL)
CCR4陽性ATL患者又はCCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者	0.01 (n=3)	206.0 ±23.1	41.0 ±39.0	14.9 ±7.7
	0.1 (n=4)	1831.7 ±334.1	254.9 ±447.4	87.6 ±93.7
	0.5 (n=3)	8353.2 ±1993.4	2985.0 ±605.8	761.9 ±130.8
	1 (n=6)	21758.0 ±3495.4	7544.2 ±3008.8	1901.2 ±466.6

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

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



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

1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}7days}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
CCR4陽性ATL患者	1 (n=5)	42943.2 ±14239.5	33638.3 ±10572.2[a)]	6297.4 ±1812.5[a)]	422 ±147
CCR4陽性PTCL患者又は CCR4陽性CTCL患者	1 (n=9)	45940.7 ±9251.2	29017.4 ±13328.6	−	−

平均値±標準偏差
a)n=4

注1)本剤の承認用量は1回量1mg/kgである。
注2)本剤のCTCLに対する承認用量は、1回量1mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注である。

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

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

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈CCR4陽性のATL〉
17.1.1 国内第Ⅱ相試験
前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子(LDH高値、BUN高値及びアルブミン低値)を有する慢性型のCCR4陽性[注1)]の再発・再燃ATL患者27例を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象26例を対象とした奏効率は50.0%(95%信頼区間：29.9～70.1%)であった。26例の内訳は、急性型14例、リンパ腫型6例、予後不良因子を有する慢性型6例であり、病型別での奏効率は、急性型42.9%(6/14例)、リンパ腫型33.3%(2/6例)、予後不良因子を有する慢性型83.3%(5/6例)であった[8)]。
副作用の発現は、27例全例に認められた。主な副作用は、リンパ球数減少96.3%(26/27例)、注入に伴う反応88.9%(24/27例)、発熱85.2%(23/27例)、白血球数減少66.7%(18/27例)、悪寒59.3%(16/27例)、好中球数減少、血小板数減少及び発疹 各51.9%(14/27例)、ALT増加40.7%(11/27例)、AST増加及び血中LDH増加 各37.0%(10/27例)、頻脈及びヘモグロビン減少 各29.6%(8/27例)、血圧上昇及び血中Al-P増加 各22.2%(6/27例)であった。

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

本試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再燃した1例に本剤が再投与され、部分寛解を認めた。また、副作用は、Infusion reaction、リンパ球減少、白血球減少、頻脈、AST上昇、ALT上昇、発熱及び体重増加であった。
なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外した。[5.2、5.3参照]

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

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

a)完全寛解被験者数：完全寛解＋不確定完全寛解

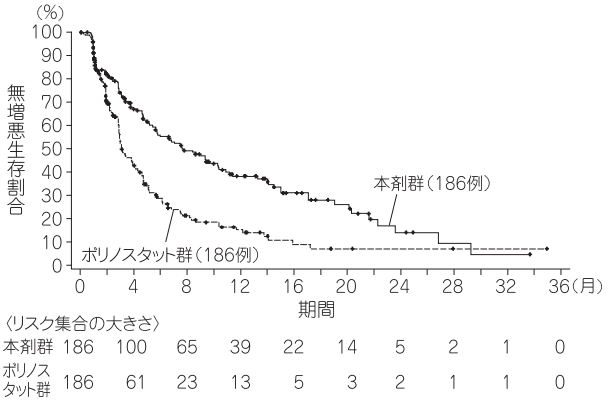
副作用の発現は、化学療法＋本剤において29例全例に認められた。主な副作用は、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少 各100%(29/29例)、貧血及びリンパ球数減少 各96.6%(28/29例)、発熱性好中球減少症89.7%(26/29例)、発熱82.8%(24/29例)、脱毛症79.3%(23/29例)、食欲減退72.4%(21/29例)、体重減少65.5%(19/29例)、悪心及び便秘 各62.1%(18/29例)、口内炎55.2%(16/29例)、嘔吐及び倦怠感 各44.8%(13/29例)、頭痛及び丘疹性皮疹 各41.4%(12/29例)、ALT増加、高血糖及び味覚異常 各37.9%(11/29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

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL及び再発又は難治性のCTCL〉
17.1.3 国内第Ⅱ相試験
前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除くCCR4陽性[注2)]の再発・再燃PTCL患者29例及びCTCL患者8例(合計37例)を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象37例を対象とした奏効率は35.1%(13/37例) (95%信頼区間：20.2～52.5%)であった[9,12)]。
副作用発現頻度は、97.3%(36/37例)であった。主な副作用は、リンパ球数減少81.1%(30/37例)、白血球数減少43.2%(16/37例)、血小板数減少及び好中球数減少 各37.8%(14/37例)、発熱29.7%(11/37例)、ALT増加及び血中Al-P増加 各21.6%(8/37例)であった。

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

本試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再発又は再燃した6例に本剤が再投与された。6例のうち3例(PTCL2例及びCTCL1例)は再投与を含め治験を完了し、うち2例に部分寛解を認めた。また、副作用は、リンパ球減少及び丘疹性皮疹(各2例)、Al-P上昇、そう痒症、電解質異常(カリウム)、多汗症、白血球減少、好中球減少、紅斑性皮疹及び血小板減少(各1例)であった[9)]。
なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外したが、化学療法後の自家造血幹細胞移植療法実施例は対象とし、該当症例は2例(いずれもPTCL)であった。[5.2、5.4参照]

〈再発又は難治性のCTCL〉
17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験
前治療として全身療法を1レジメン以上受けた菌状息肉腫患者及びセザリー症候群患者372例(うち日本人患者15例)を対象に、本剤とボリノスタットを比較する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。本剤は4週(Day 28)を1コースとして、1コース目は1mg/kgをDay 1、8、15、22、2コース目以降はDay 1、15に静脈内投与した。ボリノスタットは400mgを1日1回経口投与した。投与期間は、疾患進行、薬剤不耐性若しくは忍容できない有害事象が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまでとした。Intention-to-treat解析対象372例(本剤群：186例、ボリノスタット群：186例)における治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目とした。Kaplan-Meier法で推定されるPFS中央値は、本剤群が7.70ヵ月(95%信頼区間：5.67～10.33ヵ月)、ボリノスタット群が3.10ヵ月(95%信頼区間：2.87～4.07ヵ月)、ハザード比は0.53(95%信頼区間：0.41～0.69)、P<0.0001(層別ログランク検定)であり、本剤はボリノスタットと比較してPFSを有意に延長した[13)]。
副作用発現頻度は、本剤群において84.8%(156/184例)であった。主な副作用は、注入に伴う反応33.2%(61/184例)及び薬疹22.8%(42/184例)であった。[5.4参照]



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

目次

1. 添付文書（案）.....3
2. 添付文書（案）の設定根拠.....10
2.1 効能・効果の設定根拠.....10
2.1.1 申請する効能又は効果（案）.....10
2.1.2 設定根拠.....10
2.2 用法・用量の設定根拠.....11
2.2.1 申請する用法及び用量（案）.....11
2.2.2 設定根拠.....11
2.3 使用上の注意の設定根拠.....13

表一覧

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠 14

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

**2024年 XX 月改訂（第３版、効能変更）
*2022年12月改訂（第２版）

審査中の資料であるため、最新の添付文書を参照すること。

貯法：室温保存
*有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

	承認番号	販売開始
錠50mg	30400AMX00434	2022年12月
錠100mg	30400AMX00435	2022年12月

抗悪性腫瘍剤
EZH1/2阻害剤
劇薬、処方箋医薬品注）
バレメトスタットトシル酸塩錠

エザルミア®錠50mg
エザルミア®錠100mg
EZHARMIA® TABLETS

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

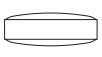
1. 警告
本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
エザルミア錠50mg	1錠中 バレメトスタットトシル酸塩 67.6mg （バレメトスタットとして50mg）	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン
エザルミア錠100mg	1錠中 バレメトスタットトシル酸塩 135mg （バレメトスタットとして100mg）	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			大きさ（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）	
エザルミア錠50mg	フィルムコーティング錠	白色				DSC531
			8.1（直径）	約4.4	約220	
エザルミア錠100mg	フィルムコーティング錠（楕円形）	赤白色				DSC532
			14.1（長径） 6.7（短径）	約5.0	約440	

**4. 効能又は効果
○ 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
○ 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意
〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉
5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］
〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉
**5.2 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
**5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2 参照］

6. 用法及び用量
通常、成人にはバレメトスタットとして200mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。［16.2.1 参照］
**7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。なお、副作用による減量は2用量レベルまでとすること。［8.、11.1.1 参照］
〈効能共通〉
7.3.1 減量・中止する場合の投与量

用量レベル	投与量
用量レベル1	200mg
用量レベル2	150mg
用量レベル3	100mg
用量レベル4	50mg
中止	50mgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉
7.3.2 副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数500/mm³未満が7日間を超えて継続	好中球数が1,000/mm³以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、好中球数が1,000/mm³以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。
血小板減少	血小板数25,000/mm³未満	血小板数が50,000/mm³以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が50,000/mm³以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。

®登録商標

副作用	程度	処置
貧血	ヘモグロビン値8.0g/dL未満で赤血球輸血を要する	ヘモグロビン値が8.0g/dL以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、ヘモグロビン値が8.0g/dL以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。
非血液毒性	Grade3注)以上	Grade1注)以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、Grade1注)以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。

注)GradeはNCI-CTCAEに準じる。

〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉

7.3.3 副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数500/mm³未満	好中球数が1,000/mm³以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する際、持続期間が7日以内の場合は休薬前の用量で再開する。7日間を超えて持続した場合は休薬前の用量から1用量レベル減量する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1用量レベル減量する。
血小板減少	血小板数50,000/mm³未満が7日間を超えて持続	血小板数が50,000/mm³以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が50,000/mm³以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。減量後再開した後に再び発現した場合は、中止する。
	血小板数50,000/mm³未満でGrade2注)以上の出血を伴う	血小板数が50,000/mm³以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。 再開した後に再び発現した場合は、中止する。
	血小板数25,000/mm³未満	血小板数が50,000/mm³以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。 さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1用量レベル減量する。
貧血	ヘモグロビン値8.0g/dL未満で赤血球輸血を要する	直近の輸血から7日以上経過してヘモグロビン値が8.0g/dL以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1用量レベル減量する。
非血液毒性	Grade3注)で治療を要するもの	Grade1注)以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。同一の副作用によりさらに休薬が必要な場合は、それ以降、1用量レベル減量する。
	Grade4注)	Grade1注)以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1用量レベル減量する。同一の副作用によりさらに休薬が必要な場合は、中止する。

注) GradeはNCI-CTCAEに準じる。

7.4 強いCYP3A阻害剤又はP糖蛋白(P-gp)阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。[10.2、16.7.1、16.7.4 参照]

CYP3A阻害剤又はP-gp阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	本剤の投与量		
	200mg	150mg又は100mg	50mg
強いCYP3A阻害剤	100mgに減量すること	50mgに減量すること	本剤を併用しないこと
P-gp阻害剤			
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤	50mgに減量すること	本剤を併用しないこと	

8. 重要な基本的注意

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

本剤は重度の肝機能障害を合併する患者注)を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。[16.4、16.6.1 参照]

注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

9.4 生殖能を有する者

**9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

**9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後2週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

9.4.3 生殖可能な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(イヌ、ラット)において、精巣への影響が報告されている。[15.2.2 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。動物実験(ラット)において、臨床曝露量の約0.05倍の曝露に相当する用量で胚・胎児毒性(着床後胚損失率の高値)及び催奇形性が報告されている[1)]。[9.4.1、9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が認められている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aによって代謝され、P-gpの基質である。また、P-gpの阻害作用を示す。[16.4 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル等 [7.4、16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、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。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP3A阻害剤 ポサコナゾール ボリコナゾール等 [7.4、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、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。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp阻害剤 キニジン ベラパミル カルベジロール等 [7.4、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、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。	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 フルコナゾール エリスロマイシン ジルチアゼム等 [16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン エファビレンツ等 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又はCYP3A誘導作用の弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ダビガトランエテキシレート ジゴキシン フェキソフェナジン等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

**11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少(48.4%)、貧血(28.4%)、好中球減少(21.8%)、白血球減少(13.3%)、リンパ球減少(6.2%)があらわれることがある。[7.3、8. 参照]

11.1.2 感染症(12.4%)

上気道感染(2.2%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎(1.3%)等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	20%以上	10～20%未満	10%未満
皮膚		脱毛症、発疹	皮膚乾燥
精神神経系	味覚不全(31.6%)		
呼吸器			咳嗽
消化器		悪心、下痢	
肝臓			AST増加、ALT増加
その他		疲労	食欲減退、発熱、末梢性浮腫

注)副作用発現頻度は、再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験、再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅰ相試験において本剤200mgを投与した再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者及び再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者、並びに再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験の末梢性T細胞リンパ腫患者の結果から算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。

14.1.2 本剤は吸湿性を有するため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

15. その他の注意

**15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、慢性骨髄単球性白血病、慢性白血病、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。また、小児の神経芽腫患者(承認外効能・効果)で前駆B細胞型急性白血病が発現したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験(若齢ラット)において、本剤の反復投与により臨床曝露量の0.14倍の曝露に相当する用量でT細胞リンパ腫の発生が報告されている[3)、4)]。

15.2.2 動物実験(雌雄ラット及び雄イヌ)において、本剤の反復投与によりそれぞれ臨床曝露量の2.0倍及び0.13倍の曝露に相当する用量で、精巣(精上皮の萎縮)、精巣上体(管腔内の精子数減少)、卵巣(萎縮)、子宮(萎縮)等の形態学的変化が報告されている[3)、5)]。なお、それぞれ臨床曝露量の2.0倍及び0.38倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精巣(ラットで精上皮の消失及び精巣上体管腔内の精子数減少、イヌで精上皮の萎縮及び精巣上体管腔内の精子数減少)、子宮(萎縮)の形態学的変化も報告されている[3)、6)]。[9.4.3 参照]

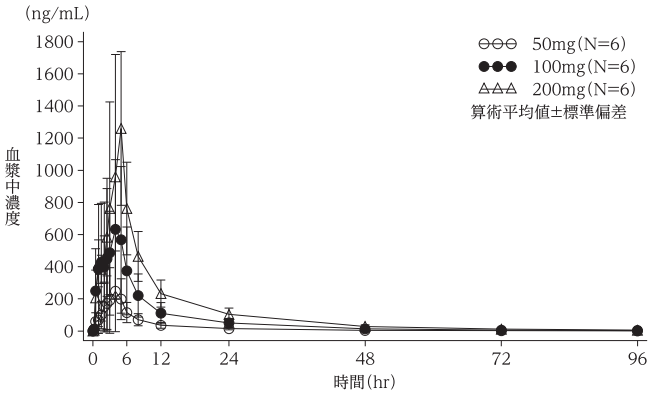
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤50mg、100mg又は200mg(各投与量6例)を空腹時に単回経口投与したときのバレメトスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[7)]。

単回経口投与時のバレメトスタットの血漿中濃度推移(健康成人)



単回経口投与時のバレメトスタットの薬物動態パラメータ(健康成人)

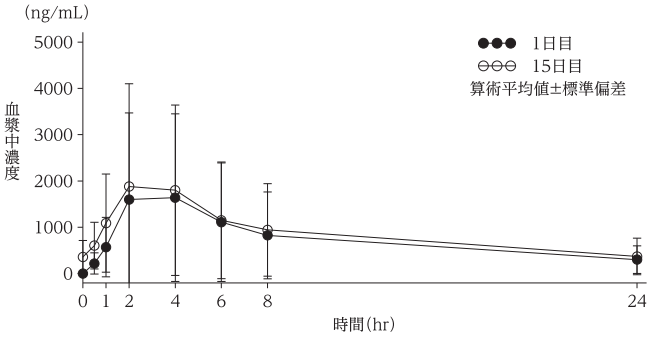
投与量(例数)	Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
50mg (N=6)	386 (236)	1,900 (968)	3.50 (1.50, 5.00)	23.1 (10.1)	35.8 (25.4)	1,410 (1,760)
100mg (N=6)	873 (486)	5,870 (3,220)	4.00 (2.50, 5.00)	20.8 (3.56)	45.7 (74.5)	1,110 (1,520)
200mg (N=6)	1,500 (615)	10,800 (3,740)	4.50 (2.50, 5.00)	20.4 (2.23)	20.5 (7.41)	592 (172)

算術平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値, 最大値)

16.1.2 反復投与

再発又は難治性成人T細胞白血病リンパ腫患者25例に本剤200mg[注1)]を空腹時に1日1回反復経口投与したときのバレメトスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[8)]。本剤200mgを空腹時に1日1回反復経口投与したときの投与15日目におけるバレメトスタットの累積係数は1.19であった。

反復経口投与時のバレメトスタットの血漿中濃度推移



反復経口投与時のバレメトスタットの薬物動態パラメータ

投与(例数)	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$(ng・hr/mL)
1日目(N=25)	2,230(1,880)	2.00(0.92, 6.07)	18,100(17,500)[a)]
15日目(N=22)	2,300(2,180)	3.79(0.50, 6.02)	20,800(20,600)[b)]

算術平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値, 最大値)
a)N=23、b)N=21

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人15例に本剤200mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.487及び0.703であった[7)]。また、健康成人28例に本剤200mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する低脂肪食後投与におけるバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.375及び0.466であった[9)]。[7.2 参照]

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

健康成人20例に本剤200mgを単回経口投与したとき、バレメトスタットのヒト血漿蛋白結合率は約94%～95%であった[10)]。バレメトスタットは主にヒトα1-酸性糖蛋白に結合した[11)](*in vitro*)。

16.3.2 血球移行率

ヒト血液/血漿濃度比は、低濃度(300ng/mL)で0.58、中濃度(1,500ng/mL)で0.61、高濃度(5,000ng/mL)で0.74であった[12)](*in vitro*)。

16.4 代謝

バレメトスタットは主にCYP3Aによって代謝される[13)](*in vitro*)。健康成人8例に^{14}Cで標識されたバレメトスタット200mgを単回経口投与したとき、血漿中に主として未変化体及び代謝物CALZ-1809a(酸化体)が検出された[14)]。血漿中総放射能のAUCinfに対する未変化体の割合は54.6%であった[15)]。未変化体に対するCALZ-1809aのAUCinfの割合は83.0%であった[15)](外国人データ)。[9.3.1、10. 参照]

16.5 排泄

健康成人8例に^{14}Cで標識されたバレメトスタット200mgを単回経口投与したとき、投与360時間後までに排泄された総放射能は、尿及び糞中でそれぞれ投与量の15.6%及び79.8%であった[15)]。また、未変化体は尿中に10.0%、糞中に64.9%が排泄された[16)](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能正常者、軽度及び中等度の肝機能障害患者[注2)](各8例)に本剤50mg[注3)]を単回経口投与したとき、肝機能正常者に対する軽度及び中等度の肝機能障害患者での非結合型バレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.701及び0.811、1.23及び1.15であった[17)](外国人データ)。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人16例にイトラコナゾール(強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤)200mg(投与1日目は1日2回、以降1日1回14日間)を反復経口投与し、本剤25mg[注3)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ2.92及び4.19であった[18)]。[7.4、10.2 参照]

16.7.2 フルコナゾール

健康成人13例にフルコナゾール(中程度のCYP3A阻害剤)200mg(投与1日目は400mgを1回、以降200mgを1日1回12日間)を反復経口投与し、本剤25mg[注3)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.61及び1.58であった[18)]。[10.2 参照]

16.7.3 リファンピシン

健康成人20例にリファンピシン(強いCYP3A誘導剤)600mgを1日1回15日間反復経口投与し、本剤200mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.417及び0.286であった[10)]。[10.2 参照]

16.7.4 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

(1) 本剤200mgの単独投与時に対する強いCYP3A阻害剤併用投与時のバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ2.13及び2.67と予測された[19)]。[7.4、10.2 参照]

(2) 本剤200mgの単独投与時に対するP-gp阻害剤併用投与時のバレメトスタットのCmax及び$AUC_{0\text{-}96h}$の幾何平均値の比は、最大でそれぞれ1.59及び2.58と予測された[19)]。[7.4、10.2 参照]

(3) エファビレンツ(中程度のCYP3A誘導剤)600mgを1日1回12日間反復投与し、本剤200mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するエファビレンツ併用投与時のバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.666及び0.575と予測された[19)]。[10.2 参照]

16.7.5 ジゴキシン

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者16例に本剤200mgを1日1回反復投与し、ジゴキシン(P-gpの基質)0.25mgを単回経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時に対する本剤併用投与時のジゴキシンのCmax及びAUClastの幾何平均値の比は、それぞれ1.30及び1.27であった[20)]。[10.2 参照]

**16.7.6 その他

(1) 再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者15例に本剤200mgを1日1回反復投与し、ミダゾラム(CYP3Aの基質)2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのCmax及びAUClastの幾何平均値の比は、それぞれ0.966及び0.874であった[20)]。

(2) バレメトスタットはMATE1及びMATE2-Kの基質であり、MATE1を阻害した(IC_{50}値は0.548μmol/L)[21)、22)](*in vitro*)。

注1)投与量を減量した1名を含む。
注2)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類
注3)本剤の承認された用法及び用量は「200mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者[注1)]を対象に、本剤200mgを1日1回空腹時に経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、奏効率は、次表のとおりであった。組み入れられた患者の病型別での奏効率は、急性型62.5%(10/16例)、リンパ腫型16.7%(1/6例)、予後不良因子を有する慢性型33.3%(1/3例)であった[8)]。

最良総合効果	例数(%) 25例
完全奏効	5(20.0)
不確定完全奏効	0(0)
部分奏効	7(28.0)
安定	10(40.0)
再発/病勢進行	3(12.0)
奏効(奏効率[95%信頼区間])	12(48.0[27.8, 68.7])

副作用発現頻度は96.0%(24/25例)であった。主な副作用は、血小板数減少80.0%(20/25例)、貧血44.0%(11/25例)、脱毛症40.0%(10/25例)、味覚不全36.0%(9/25例)、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少各20.0%(5/25例)等であった。[5.1 参照]

注1) 対象患者の詳細:「モガムリズマブ(遺伝子組換え)による治療歴を有する、若しくはモガムリズマブ(遺伝子組換え)に不耐容又は適応とならず1レジメン以上の全身化学療法が施行された患者」及び「急性型、リンパ腫型又は予後不良因子(血清アルブミン低値、乳酸脱水素酵素高値又は血中尿素窒素高値のいずれか)を有する慢性型」

〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉

**17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者[注2)]を対象に、本剤200mgを1日1回空腹時に経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、有効性評価対象症例119例(日本人15例を含む)での奏効率は、43.7%(52例)(95%信頼区間:34.6~53.1)であった。組み入れられた患者の病理組織型別の奏効率は、次表のとおりであった[23)]。

病理組織型	例数	最良総合効果				奏効(奏効率(%))
		完全奏効	部分奏効	安定	病勢進行	
合計[a)]	119	17	35	21	27	52(43.7)
AITL	42	8	15	10	5	23(54.8)
PTCL-NOS	41	4	9	8	10	13(31.7)
ALK陰性ALCL	7	1	2	1	2	3(42.9)
PTCL-TFH	8	1	3	1	2	4(50.0)
FTCL	3	2	0	0	1	2(66.7)
ALK陽性ALCL	2	0	0	0	1	0
MEITL	1	0	0	0	1	0
CD8陽性AECTCL	1	0	0	0	1	0
PCGDTCL	1	0	0	0	1	0
その他の末梢性T細胞リンパ腫[b)]	13	1	6	1	3	7(53.8)

AITL:血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、PTCL-NOS:末梢性T細胞リンパ腫・非特定型、ALK:未分化リンパ腫キナーゼ、ALCL:未分化大細胞リンパ腫、PTCL-TFH:濾胞ヘルパーT細胞形質を伴う節性末梢性T細胞リンパ腫、FTCL:濾胞T細胞リンパ腫、MEITL:単形性上皮向性腸管T細胞リンパ腫、CD8陽性AECTCL:原発性皮膚CD8陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫、PCGDTCL:原発性皮膚γδT細胞リンパ腫

a) うち1例の最良総合効果は「疾患の所見なし」と判定された。

b) 注2)に記載の病理組織型のいずれかであるが、中央病理判定で病理組織型が最終決定できなかったT細胞リンパ腫を含む。

安全性評価対象症例133例(日本人16例を含む)での副作用発現頻度は79.7%(106例)であった。主な副作用は、血小板減少44.4%(59例)、貧血27.1%(36例)、味覚不全24.8%(33例)、好中球減少21.1%(28例)等であった。[5.3 参照]

注2) 対象患者の病理組織型:AITL、PTCL-NOS、ALK陽性ALCL、ALK陰性ALCL、PTCL-TFH、FTCL、MEITL、CD8陽性AECTCL、PCGDTCL、EATL(腸症関連T細胞リンパ腫)、HSTL(肝脾T細胞リンパ腫)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

バレメトスタットは、ヒストン等のメチル基転移酵素であるEZH1/2の酵素活性に対する阻害作用を有する低分子化合物である。バレメトスタットは、EZH1/2のメチル化活性を阻害することで、ヒストンH3の27番目のリジン残基等のメチル化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている[24)、25)]。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

18.2 抗腫瘍作用

バレメトスタットは、*in vitro*において、ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来TL-Om1細胞株に対して増殖抑制作用を示した[26)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:バレメトスタットトシル酸塩
(Valemetostat Tosilate)

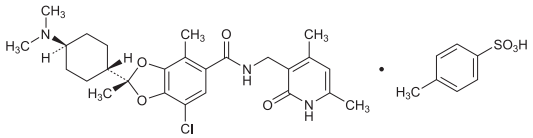
化学名:(2*R*)-7-Chloro-2-[*trans*-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-*N*-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxole-5-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

分子式:$C_{26}H_{34}ClN_3O_4$・$C_7H_8O_3S$

分子量:660.22

性　状:白色~微黄白色の粉末

構造式:



融　点:237℃

分配係数:1-オクタノール/水:4.3(水相のpH10.8)

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

〈エザルミア錠50mg〉
(PTP:乾燥剤入り)10錠(10錠×1)

〈エザルミア錠100mg〉
(PTP:乾燥剤入り)10錠(10錠×1)

23. 主要文献

1) 社内資料:ラットの胚・胎児発生に関する予備試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.6.6)

**2) 社内資料:^{14}C標識バレメトスタットを哺育中ラットに単回経口投与後の乳汁中及び血漿中放射能濃度測定(2024年X月X日承認、CTD2.6.4.6)

3) 社内資料:ラット13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.6.3)

4) 社内資料:ラット13週間反復経口投与毒性試験で観察されたリンパ腫及びリンパ芽球の免疫組織化学染色による検索(2022年9月26日承認、CTD2.6.6.8)

5) 社内資料:イヌ13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.6.3)

6) 社内資料:非臨床毒性試験に関する考察(2022年9月26日承認、CTD2.6.6.9)

7) 社内資料:健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び高脂肪食の影響評価試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.1)

8) 社内資料:再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相試験(DS3201-A-J201試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.8)

9) 社内資料:健康成人を対象とした低脂肪食の影響評価試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2)

10) 社内資料:健康成人を対象としたリファンピシンとの薬物相互作用試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.7)

11) 社内資料:ヒト血漿蛋白結合試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2)

12) 社内資料:ヒト血球移行性試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2)

13) 社内資料:CYP酵素による*in vitro*代謝(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2)

14) 社内資料:*In vivo*代謝プロファイル(血漿)(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2)

15) 社内資料:^{14}C標識体を用いたヒトマスバランス試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.3)

16) 社内資料:*In vivo*代謝プロファイル(尿及び糞)(2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2)

17) 社内資料:軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.5)

18) 社内資料：健康成人を対象としたイトラコナゾール又はフルコナゾールとの薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.6）
19) 社内資料：生理学的薬物速度論解析（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2）
**20) 社内資料：非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅰ相試験（DS3201-A-J101試験）（2024年X月XX日承認、CTD2.7.6.1）
21) 社内資料：トランスポーターを介した経細胞輸送評価試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2）
22) 社内資料：*In vitro*トランスポーター阻害作用（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2）
**23) 社内資料：再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（DS3201-A-U202試験）（2024年X月XX日承認、CTD2.7.6.2）
24) 社内資料：バレメトスタットトシル酸塩のEZH1及びEZH2酵素阻害活性の評価（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）
25) 社内資料：バレメトスタットトシル酸塩のH3K27トリメチル化阻害活性の評価（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）
26) 社内資料：バレメトスタットトシル酸塩の造血器腫瘍細胞株KARPAS-422、MV-4-11、MM.1S、及びTL-Om1に対する増殖抑制活性の評価（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2. 添付文書（案）の設定根拠

本申請に係る効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意は、エザルミア錠 50 mg、100 mg の最新の添付文書（2022 年 12 月改訂第 2 版）を基本として、国内外の臨床試験成績等に基づき設定した。

2.1 効能・効果の設定根拠

2.1.1 申請する効能又は効果（案）

最新の添付文書（第 2 版）からの変更箇所を下線で示す。

○再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 ○再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

2.1.2 設定根拠

バレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）は、がんの悪性形質・幹細胞性の維持に重要な役割を果たすエピジェネティックモジュレーターである enhancer of zeste homolog（EZH）1 と EZH2 の選択的阻害薬である。本薬は、EZH1 及び EZH2 の同時阻害によって末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）細胞を含む複数の造血器腫瘍細胞に対して強い増殖抑制活性を示し、抗腫瘍作用を発揮すると考えられる。

本薬の効能又は効果は、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）患者を対象とした第 II 相試験（DS3201-A-U202、以下 U202 試験）及び再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma: NHL）患者を対象とした第 I 相試験（DS3201-A-J101、以下 J101 試験）の成績に基づき、設定した。

U202 試験は、1 ライン以上の全身療法歴がある再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、本薬の有効性を、独立中央判定による奏効率により評価することを主目的として実施した。その結果、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与された被験者での独立中央判定による奏効率（95% CI）は 43.7（34.6～53.1）%であり、95% CI の下限値が被験者数の設定根拠において参照値として設定した 27%を上回ったことから、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の有効性が確認された。また、副次的評価項目として設定した独立中央判定による奏効期間の中央値（95% CI）は 11.9（7.8～推定不能）ヵ月であり、長期間にわたる有効性が認められた。PFS の中央値（95% CI）は 5.5（3.5～8.3）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 17.0（13.5～推定不能）ヵ月であった。

J101 試験は、U202 試験に先行して、再発又は難治性の NHL 患者（PTCL 患者を含む）を対象に、安全性及び薬物動態の評価を主目的、有効性の評価を副次目的として実施した。その結果、用量漸増パート／用量拡大パートでの PTCL 被験者のうち、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与された被験者での治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率（95% CI）は 52.8（38.6～66.7）%であった。また、奏効期間の中央値（95% CI）は 21.9（10.2～推定不能）ヵ月であった。J101 試験の有効性の結果は、U202 試験での本薬の有効性の結果と類似しており、本薬は再発又は難治性 PTCL 患者に対して一貫して高い有効性を示した。また、

両試験ともに、日本人での有効性の結果は全体の結果と類似していた。

再発又は難治性の PTCL 患者に対して本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したときの安全性プロファイルは、これまで明らかになっている本薬の安全性プロファイルと概ね一致しており、忍容性は良好であった。発現割合の高かった有害事象の多くは、血小板減少、貧血、好中球減少、リンパ球減少、及び白血球減少などの血液毒性に関わる有害事象であった。両試験で発現割合の高かった Grade 3 以上の有害事象も、多くが血液毒性に関わる有害事象であった。血液毒性に関わる有害事象の多くは可逆的であり、支持療法、あるいは本薬の休薬又は減量などにより重大な転帰に至ることなく管理可能であった。

再発又は難治性 PTCL は予後不良な疾患であり、本疾患に対する標準治療はいまだ確立していない。U202 試験及び J101 試験の成績から、本薬は再発又は難治性 PTCL 患者に対して臨床上のベネフィットを十分に示し、そのベネフィットはリスクを上回ると考え、添付文書での「効能又は効果」（案）を設定した。

2.2　用法・用量の設定根拠

2.2.1　申請する用法及び用量（案）

用法及び用量に変更はない。

通常、成人にはバレメトスタットとして 200mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2.2.2　設定根拠

再発又は難治性の PTCL に対する本薬の用法及び用量は、U202 試験及び J101 試験の有効性、安全性、及び薬物動態の成績、母集団薬物動態解析、並びに有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果に基づき設定した。

U202 試験及び J101 試験で確認された、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤の有効性及び安全性の結果を 2.1.2 に記載した。U202 試験で、再発又は難治性の PTCL 患者に対し 200 mg を 1 日 1 回、28 日間投与を 1 サイクルとするレジメンにて、有効性が確認された。さらに、J101 試験でも U202 試験の結果と類似した本薬の有効性が示され、本薬は再発又は難治性の PTCL 患者に対して一貫して高い有効性を示した。また、安全性の観点からも、U202 試験及び J101 試験ともに一貫して良好な安全性プロファイルが示された。

U202 試験及び J101 試験を含むデータセットを用いた母集団薬物動態解析の結果から、バレメトスタットはα1-酸性糖蛋白（alpha1-acid glycoprotein: AAG）に結合し、AAG によってバレメトスタット総濃度の曝露量は影響を受ける一方で、血漿中バレメトスタット非結合型濃度の曝露量はほとんど影響を受けないことが示された。また、AAG 以外にバレメトスタットの曝露量へ影響を及ぼすものとして National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準に基づく肝機能及び NHL の病型があるが、臨床的な重要性は低いと考えられた。

有効性に対する曝露-反応解析では、U202 試験の独立中央判定による奏効率とバレメトス

タットの曝露量の間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった。この結果から、本薬200 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量範囲で、いずれの被験者でも有効性のベネフィットが得られることが示唆された。また、安全性に対する曝露-反応解析では Grade 3 以上の血小板減少、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象で、バレメトスタットの曝露量の増加に伴い有害事象の発現割合が上昇する傾向にあることが示され、治療中にこれらの有害事象が発現した患者に対して本薬の休薬又は減量を推奨する注意喚起を支持するものであった。

以上、U202 試験及び J101 試験で、再発又は難治性の PTCL 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、高い有効性が認められ、リスクも許容可能であったこと、並びに母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析の結果からも、再発又は難治性の PTCL 患者での用法・用量として 200 mg の 1 日 1 回経口投与を推奨できることが裏付けられ、本薬の 1 日用量は 200 mg と設定した。

したがって、「再発又は難治性の PTCL」に対する本薬の用法・用量は、再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫の用法・用量と同一とした。

2.3　使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2-1 に本薬の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す（添付文書第 2 版からの変更箇所を下線で示す）。

本薬の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課）、「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、並びに類薬の情報を参考に設定した。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>1. 警告
本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</td><td>1. 変更箇所なし</td></tr>
<tr><td>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</td><td>2. 変更箇所なし</td></tr>
<tr><td>5. 効能又は効果に関連する注意
<u>＜再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫＞</u>
<u>5.1</u> 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］
<u>＜再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫＞</u>
<u>5.2 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。</u>
<u>5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2 参照］</u></td><td>＜再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫＞に対する効能又は効果に関連する注意を追加した。

5.2
本薬の期待される効果を得るためには、検査を適切に実施し、対象患者が PTCL であることを確認することが重要であると考え設定した。
5.3
これまで U202 試験及び J101 試験に組み入れられた PTCL の患者数では、PTCL の病理組織型による本薬の有効性及び安全性の情報が限定的であることから設定した。</td></tr>
<tr><td>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 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。［16.2.1 参照］
7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。なお、<u>~~同一~~</u>副作用による減量は 2 <u>~~段階~~用量レベル</u>までとすること。［8.、11.1.1 参照］</td><td>7.1、7.2
変更箇所なし

7.3
U202 試験のプロトコール設定に基づき変更した。</td></tr>
<tr><td><u>＜効能共通＞</u>
<u>7.3.1 減量・中止する場合の投与量~~本剤の減量段階~~</u>
<table><tr><th><u>~~段階~~用量レベル</u></th><th>投与量</th></tr><tr><td><u>~~通常投与量~~用量レベル 1</u></td><td>200mg</td></tr><tr><td><u>~~1 段階減量~~用量レベル 2</u></td><td>150mg</td></tr><tr><td><u>~~2 段階減量~~用量レベル 3</u></td><td>100mg</td></tr><tr><td><u>~~3 段階減量~~用量レベル 4</u></td><td>50mg</td></tr><tr><td><u>~~4 段階減量~~中止</u></td><td><u>50mg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。</u></td></tr></table></td><td>7.3.1
理解しやすい表現に変更した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<u>〈再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫〉</u>
<u>7.3.2 副作用発現時の本剤の用量調節基準</u>
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>好中球数 500/mm³ 未満が 7 日間を超えて継続</td><td>好中球数が 1,000/mm³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、好中球数が 1,000/mm³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 <s>段階</s><u>用量レベル</u>減量する。</td></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>血小板数 25,000/mm³ 未満</td><td>血小板数が 50,000/mm³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が 50,000/mm³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 <s>段階</s><u>用量レベル</u>減量する。</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満で赤血球輸血を要する</td><td>ヘモグロビン値が 8.0g/dL 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、ヘモグロビン値が 8.0g/dL 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 <s>段階</s><u>用量レベル</u>減量する。</td></tr>
<tr><td>非血液毒性</td><td>Grade 3 注)以上</td><td>Grade1 注) 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、Grade1 注) 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 <s>段階</s><u>用量レベル</u>減量する。</td></tr>
</table>
注）Grade は NCI-CTCAE に準じる。
</td><td>7.3.2
再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者での用量調節基準とし、7.3.1 項の変更に合わせて表現を修正した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）

〈再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

7.3.3 副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数 500/mm³ 未満	好中球数が 1,000/mm³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する際、持続期間が 7 日以内の場合は休薬前の用量で再開する。7 日間を超えて持続した場合は休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
血小板減少	血小板数 50,000/mm³ 未満が 7 日間を超えて持続	血小板数が 50,000/mm³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が 50,000/mm³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。 減量後再開した後に再び発現した場合は、中止する。
	血小板数 50,000/mm³ 未満で Grade 2 注)以上の出血を伴う	血小板数が 50,000/mm³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。 再開した後に再び発現した場合は、中止する。
	血小板数 25,000/mm³ 未満	血小板数が 50,000/mm³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。 さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
貧血	ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満で赤血球輸血を要する	直近の輸血から 7 日以上経過してヘモグロビン値が 8.0g/dL 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。 さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
非血液毒性	Grade 3 注)で治療を要するもの	Grade1 注) 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。同一の副作用によりさらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
	Grade 4 注)	Grade1 注) 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。同一の副作用によりさらに休薬が必要な場合は、中止する。

注）Grade は NCI-CTCAE に準じる。

設定根拠

7.3.3
再発又は難治性の PTCL 患者を対象として本薬の有効性及び安全性を評価した U202 試験では、治験期間中に一定レベルの有害事象が発現した場合には治験薬の休薬・減量などの用量調節を行う規定を設けていた。再発又は難治性の PTCL 患者に本薬を投与し、血小板減少、好中球減少などの有害事象が発現した場合に、その程度に応じて本薬を休薬又は減量し症状をコントロールすることで治療継続が可能になると考えられたため、U202 試験で用いた用量調節基準と同様の注意喚起を行うこととした。

使用上の注意（案）	設定根拠
7.4 強い CYP3A 阻害剤又は P 糖蛋白（P-gp）阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。［10.2、16.7.1、16.7.4 参照］ CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用時の用量調節基準 （下表）	7.4 変更箇所なし
8. 重要な基本的注意 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.3、11.1.1 参照］	8. 変更箇所なし
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重度の肝機能障害のある患者** 本剤は重度の肝機能障害を合併する患者注）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。［16.4、16.6.1 参照］ 注）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類 **9.4 生殖能を有する者** 9.4.1 妊娠する可能性のある~~な~~女性には、本剤投与中及び最終投与後~~一定期間は~~2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について~~を行うよう指導~~説明すること。［9.5 参照］ 9.4.2 ~~パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある~~男性には、本剤投与中及び最終投与後~~一定期間は~~2 週間においてバリア法（コンドーム）~~による~~を用いて避妊する必要性について~~を指導~~説明すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。［9.5 参照］ 9.4.3 生殖可能な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（イヌ、ラット）において、精巣への影響が報告されている。［15.2.2 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。動物実験（ラット）において、臨床曝露量の約 0.05 倍の曝露に相当する用量で胚・胎児毒性（着床後胚損失率の高値）及び催奇形性が報告されている[1]。 ［9.4.1、9.4.2 参照］ **9.6 授乳婦** 授乳しないことが望ましい。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が認められている[2]。 **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. 9.3.1 変更箇所なし 9.4.1、9.4.2 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスに係る「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q＆A）」の一部改正等について」に基づき、具体的な避妊期間を設定することが妥当と考え、変更した。また、当該Q＆Aに基づき、記載整備した。 9.4.3 9.4.1 及び 9.4.2 項の記載整備に伴い、他社製品の記載を踏まえて修正した。 9.5～9.7 変更箇所なし

CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	本剤の投与量		
	200mg	150mg 又は 100mg	50mg
強い CYP3A 阻害剤	100mg に減量すること	50mg に減量すること	本剤を併用しないこと
P-gp 阻害剤			
強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤	50mg に減量すること	本剤を併用しないこと	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
10. 相互作用
本剤は主に CYP3A によって代謝され、P-gp の基質である。また、P-gp の阻害作用を示す。［16.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤
イトラコナゾール
クラリスロマイシン
リトナビル等
［7.4、16.7.1 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、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。</td><td>これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害剤
ポサコナゾール
ボリコナゾール等
［7.4、16.7.4 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、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。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>P-gp 阻害剤
キニジン
ベラパミル
カルベジロール等
［7.4、16.7.4 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、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。</td><td>これらの薬剤が P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>中程度の CYP3A 阻害剤
フルコナゾール
エリスロマイシン
ジルチアゼム等
［16.7.2 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤
リファンピシン
フェニトイン
エファビレンツ等
［16.7.3、16.7.4 参照］</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は CYP3A 誘導作用の弱い薬剤への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>P-gp の基質となる薬剤
ダビガトランエテキシレート
ジゴキシン
フェキソフェナジン等
［16.7.5 参照］</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。</td><td>本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>10. 変更箇所なし</td></tr>
<tr><td>
11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 骨髄抑制
血小板減少（~~73.0~~48.4%）、貧血（~~40.5~~28.4%）、好中球減少（~~27.0~~21.8%）、白血球減少（~~21.6~~13.3%）、リンパ球減少（~~16.2~~6.2%）があらわれることがある。［7.3、8.参照］
11.1.2 感染症（~~24.3~~12.4%）
上気道感染（~~5.4~~2.2%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1.3%）等があらわれることがある。
</td><td>11. U202 試験、J201 試験、及び J101 試験で認められた副作用の結果に基づき、現行の発現割合に記載を改訂した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.2 その他の副作用

	20%以上	10～20%未満	10%未満
皮膚	~~脱毛症 (40.5%)~~	脱毛症、~~皮膚乾燥、~~発疹	皮膚乾燥
精神神経系	味覚不全 (~~40.5~~31.6%)		
呼吸器			咳嗽
消化器		悪心、下痢	~~下痢~~
肝臓		~~ALT 増加~~	AST 増加、ALT 増加
その他		~~食欲減退~~疲労	~~疲労~~食欲減退、発熱、末梢性浮腫

注） 副作用発現頻度は、再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験、~~並びに~~再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 I 相試験において本剤 200 mg を投与した再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者~~集団~~及び再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者、並びに再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第 II 相試験の末梢性 T 細胞リンパ腫患者の結果から算出した。

</td><td></td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。

14.1.2 本剤は吸湿性を有するため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

</td><td>14. 変更箇所なし</td></tr>
<tr><td>

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、慢性骨髄単球性白血病、慢性白血病、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。また、小児の神経芽腫患者（承認外効能・効果）で前駆 B 細胞型急性白血病が発現したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（若齢ラット）において、本剤の反復投与により臨床曝露量の 0.14 倍の曝露に相当する用量で T 細胞リンパ腫の発生が報告されている[3)、4)]。

15.2.2 動物実験（雌雄ラット及び雄イヌ）において、本剤の反復投与によりそれぞれ臨床曝露量の 2.0 倍及び 0.13 倍の曝露に相当する用量で、精巣（精上皮の萎縮）、精巣上体（管腔内の精子数減少）、卵巣（萎縮）、子宮（萎縮）等の形態学的変化が報告されている[3)、5)]。なお、それぞれ臨床曝露量の 2.0 倍及び 0.38 倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精巣（ラットで精上皮の消失及び精巣上体管腔内の精子数減少、イヌで精上皮の萎縮及び精巣上体管腔内の精子数減少）、子宮（萎縮）の形態学的変化も報告されている[3)、6)]。［9.4.3 参照］

</td><td>15.

15.1 U202 試験及び J101 試験で、骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病の発現が報告されていることから、情報を更新した。

15.2 変更箇所なし</td></tr>
</table>

1. 一般的名称に係る文書

本剤の一般名称（JAN）は、バレメトスタットトシル酸塩（Valemetostat Tosilate）と決定され、「医薬品の一般名称について」（令和元年 10 月 16 日付、薬生薬審発 1016 第 1 号）にて通知された。

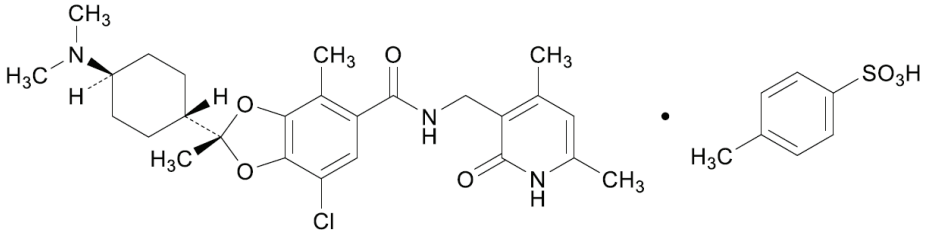
国際一般名（INN）は Recommended INN：List 80（Vol. 32, No. 3, 2018）に valemetostat として掲載された。

JAN	日本名	バレメトスタットトシル酸塩
	英名	Valemetostat Tosilate
	化学名（日本名）	(2*R*)-7-クロロ-2-[*trans*-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-*N*-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシアミド 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)
	化学名（英名）	(2*R*)-7-Chloro-2-[*trans*-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-*N*-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxole-5-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)
INN		valemetostat
		(2*R*)-7-chloro-2-[*trans*-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-*N*-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxole-5-carboxamide

添付資料

1. 医薬品の一般的名称について，薬生薬審発 1016 第 1 号（令和元年 10 月 16 日）.
2. Recommended INN: List 80, WHO Drug Information, Vol. 32, No. 3, 2018

（現行）

化学名・別名	(2*R*)-7-Chloro-2-[*trans*-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-*N*-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxole-5-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)　（別名バレメトスタットトシル酸塩）及びその製剤
構造式	
効能・効果	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
用法・用量	通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	劇薬
市販名及び有効成分・分量	原体：バレメトスタットトシル酸塩 製剤： エザルミア錠 50 mg：1 錠中バレメトスタットトシル酸塩 67.6 mg（バレメトスタットとして 50 mg）含有 エザルミア錠 100 mg：1 錠中バレメトスタットトシル酸塩 135 mg（バレメトスタットとして 100 mg）含有
毒性	【毒性試験成績】 急性毒性：ラット及びイヌに単回投与し、拡張型単回投与試験を実施した。ラット、イヌの無毒性量はそれぞれ 200 mg/kg、15 mg/kg と判断した。 亜急性毒性、慢性毒性：ラット及びイヌ反復投与毒性試験の要約を以下に示す。

ラット反復投与毒性試験の要約

投与期間	投与経路	投与量（mg/kg／日）	主な所見
14 日間	経口	10, 100, 1000	1000 mg/kg／日：投与 5 日目に 2 例死亡、体重及び摂餌量の減少 最大耐量：100 mg/kg／日
4 週間	経口	60, 200, 600	600 mg/kg／日：重度の一般状態の悪化、体重及び摂餌量の減少、血液学的検査、凝固系検査、及び血液化学的検査値の変化、骨髄、リンパ細網組織、消化管、及び腎臓の病理組織学的変化 200 mg/kg／日：一過性の体重増加量減少 60 又は 200 mg/kg／日：赤血球系パラメータ及び白血球数の減少、胸腺の病理組織学的変化 STD_{10}[a]：200 mg/kg／日より大
13 週間	経口	20, 60, 200	20 及び 200 mg/kg／日：早期安楽殺に至る重篤な一般状態変化 20 mg/kg／日群：早期に安楽殺された動物で胸腺リンパ腫

a: 供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する用量

毒　　性

イヌ反復投与毒性試験の要約

投与期間	投与経路	投与量（mg/kg／日）	主な所見
14 日間	経口	30, 100/15, 300/60 [a]	100 及び 300 mg/kg／日（単回投与後）：重篤な一般状態変化又は死亡 60 mg/kg／日：小腸及び骨髄の毒性変化、体重及び摂餌量の減少、白血球数及び血小板数の減少 30、100、又は 300 mg/kg／日（単回投与後）：一過性のヒスタミン濃度上昇に関連する四肢（耳介を含む）の発赤、又は眼周囲の腫脹 最大耐量：60 mg/kg／日
4 週間	経口	15, 30, 60	60 mg/kg／日：重篤な一般状態変化、体重及び摂餌量の減少、死亡、骨髄、リンパ細網組織、消化管、腎臓、胸腺の所見 30 mg/kg／日：リンパ細網組織、消化管の所見、アレルギー様反応を含む一般状態変化 30 mg/kg／日以上：QTc 間隔の延長（雌）、赤血球パラメータ及び血小板数の減少、一過性かつタキフィラキシー性のヒスタミン濃度上昇 HNSTD[b]: 30 mg/kg／日
13 週間	経口	7.5, 15, 30	30 mg/kg／日：重度の陰嚢皮膚の変化（雄）、眼周囲皮膚及び角膜の所見 15mg/kg／日以上：陰嚢皮膚及び結膜の所見 7.5 mg/kg／日：陰茎包皮の所見 すべての用量：リンパ細網組織、精巣、精巣上体の所見、一過性の血漿中ヒスタミン濃度上昇を伴う一般状態の変化、血液学的パラメータの変化 HNSTD: 15 mg/kg／日（雄）、30 mg/kg／日（雌）

a: 重篤な一般状態変化又は死亡が認められたため、4 日間の休薬後、100 及び 300 mg/kg／日をそれぞれ 15 及び 60 mg/kg／日に、減量した。
b: 重篤な毒性が発現しない最大用量

副　作　用

国内第 II 相臨床試験
本剤が投与された 25 例において、副作用が 24 例（96.0%）に認められた。

副作用発現率：24/25＝96.0%

副作用の種類	発現被験者数
血小板数減少	20
貧血	11
脱毛症	10
味覚不全	9
リンパ球数減少	5
好中球数減少	5
白血球数減少	5

臨床検査異常：20/25＝80.0%

臨床検査異常の種類	発現被験者数
血小板数減少	20
リンパ球数減少	5
好中球数減少	5
白血球数減少	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2

会　社：製造販売：第一三共株式会社

（変更）

<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
（下線部追加）</td><td>再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></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></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用
（下線部追加）</td><td><再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫>
（略）
<再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫>
国際共同第 II 相臨床試験
本剤が投与された 133 例において、副作用が 106 例（79.7%）に認められた。

副作用発現率：106/133＝79.7%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>発現被験者数</th></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>59</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>36</td></tr>
<tr><td>味覚不全</td><td>33</td></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>28</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>26</td></tr>
</table>
臨床検査異常：48/133＝36.1%
<table>
<tr><th>臨床検査異常の種類</th><th>発現被験者数</th></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>29</td></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>15</td></tr>
<tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>8</td></tr>
<tr><td>心電図 QT 延長</td><td>6</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>6</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2	データ又は報告書
3.3	参考文献

第4部の添付資料一覧

資料番号 （初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類 （国内／国外）	評価／参考 の別
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	In vitro growth inhibitory effects of DS-3201b and E7438 against hematopoietic cancer cell lines: MTA, DL-40	20[redacted]~20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	評価
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.5 排泄					
4.2.2.5-1	Milk and plasma concentrations of radioactivity after single oral administration of [^{14}C]DS-3201a to nursing rats	20[redacted]~20[redacted]	[redacted]	国内	評価

第4部の参考文献一覧

資料番号 （初出番号）	書誌事項
4.3 参考文献	
4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献	
4.3.1-1	Honma D, Kanno O, Watanabe J, et al. Novel orally bioavailable EZH1/2 dual inhibitors with greater antitumor efficacy than an EZH2 selective inhibitor. Cancer Sci. 2017;108(10):2069-78.
4.3.1-2	Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, et al. Targeting excessive EZH1 and EZH2 activities for abnormal histone methylation and transcription network in malignant lymphomas. Cell Rep. 2019;29(8):2321-37.
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献	
4.3.2-1	Honma D, Kanno O, Watanabe J, et al. Novel orally bioavailable EZH1/2 dual inhibitors with greater antitumor efficacy than an EZH2 selective inhibitor. Cancer Sci. 2017;108(10):2069-78.
4.3.2-2	Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, et al. Targeting excessive EZH1 and EZH2 activities for abnormal histone methylation and transcription network in malignant lymphomas. Cell Rep. 2019;29(8):2321-37.

第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験
4.2.3.3.2	*In vivo* 試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.3.7.7　その他の試験	

第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2-1	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						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Determination of DS-3201 in Human K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	20[redacted]	[redacted]	国外	－	－
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2-1	A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas	2016/3/31～2022/12/31	[redacted]、他（日本、米国）	国内	評価	有
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 Valemetostat in Healthy Subjects and Patients with Lymphomas	20[redacted]	[redacted]	国外	評価	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	Single-Arm, Phase 2 Study of Valemetostat Tosylate Monotherapy in Subjects with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma	2021/6/3～2023/5/5	[redacted]、他（日本を含むアジア、北米、欧州、オセアニア）	国外	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	CTD用解析	－	第一三共株式会社	－	－	－

第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出
5.3.5.3-2	Valemetostat ADR Selection Justification Document	20[redacted]	第一三共株式会社	－	－	－
5.3.5.3-3	Exposure-Response of Valemetostat in Patients with Lymphomas	20[redacted]	[redacted]	国外	評価	有
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	市販直後調査報告書	2022/12/20～2023/6/19	第一三共株式会社	－	－	－
5.3.6-2	第一回安全性定期報告	2022/9/26～2023/3/25	第一三共株式会社	－	－	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表						
5.3.7.1-1	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表					
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧						
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表					
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧						
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表					
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧						
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表					
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図					

第5部の参考文献一覧

資料番号 （初出番号）	書誌事項
5.4 参考文献	
5.4-1	Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, et al. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. Leuk Lymphoma. 2008;49(11):2099-107.
5.4-2	Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, et al. A systematic review and meta-analysis of front-line anthracycline-based chemotherapy regimens for peripheral T-cell lymphoma. ISRN Hematol. 2011;2011:623924.
5.4-3	Adams SV, Newcomb PA, Shustov AR. Racial Patterns of Peripheral T-Cell Lymphoma Incidence and Survival in the United States. J Clin Oncol. 2016;34(9):963-71.
5.4-4	Adcetris® (brentuximab vedotin) [package insert]. Bothell, WA: Seattle Genetics, Inc; 2018.
5.4-5	Adcetris® (brentuximab vedotin) [SmPC]. Delta Park 45 2665 Vallensbaek Strand. Denmark: Takeda Pharma A/S; 2021.
5.4-6	BELEODAQ® (belinostat) [package insert]. East Windsor, NJ: Acrotech Biopharma LLC; 2022. 5.
5.4-7	Bellei M, Sabattini E, Pesce EA, et al. Pitfalls and major issues in the histologic diagnosis of peripheral T-cell lymphomas: results of the central review of 573 cases from the T-Cell Project, an international, cooperative study. Hematol Oncol. 2017;35(4):630-6.
5.4-8	Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, et al. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States. Cancer. 2017;123(7):1174-83.
5.4-9	Cheah CY, Oki Y, Fanale MA. Novel treatments for T-cell lymphoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015;e468-78.
5.4-10	Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
5.4-11	Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
5.4-12	Ellin F, Landström J, Jerkeman M, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood. 2014;124(10):1570-7.
5.4-13	FOLOTYN® (pralatrexate) [package insert]. East Windsor, NJ: Acrotech Biopharma, LLC; 2020.
5.4-14	Garapaty-Rao S, Nasveschuk C, Gagnon A, et al. Identification of EZH2 and EZH1 small molecule inhibitors with selective impact on diffuse large B cell lymphoma cell growth. Chem Biol. 2013;20(11):1329-39.
5.4-15	Horwitz S, O' Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10168):229-40.
5.4-16	ISTODAX® (romidepsin) [package insert]. Summit, NJ: Celgene Corporation; 2021.
5.4-17	Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. Nat Med. 2016;22(2):128-34.
5.4-18	Laugesen A, Højfeldt JW, Helin K. Molecular mechanisms directing PRC2 recruitment and H3K27 methylation. Mol Cell. 2019;74(1):8-18.
5.4-19	Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. J Clin Oncol. 2013;31(16):1970-6.
5.4-20	Margueron R, Li G, Sarma K, et al. Ezh1 and Ezh2 maintain repressive chromatin through different mechanisms. Mol Cell. 2008;32(4):503-18.

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4-21	Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. Blood. 2014;123(17):2636-44.
5.4-22	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology T-Cell Lymphomas. V1.2023.
5.4-23	Ng SY, Jacobsen ED. Peripheral T-cell lymphoma: Moving toward targeted therapies. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33(4):657-68.
5.4-24	O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory Peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol. 2011;29(9):1182-9.
5.4-25	Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(1):106-13.
5.4-26	Sashida G, Iwama A. Multifaceted role of the polycomb-group gene EZH2 in hematological malignancies. Int J Hematol. 2017;105(1):23-30.
5.4-27	Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann Oncol. 2004;15(10):1467-75.
5.4-28	Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010;116(18):3418-25.
5.4-29	Shen X, Liu Y, Hsu YJ, et al. EZH1 mediates methylation on histone H3 lysine 27 and complements EZH2 in maintaining stem cell identity and executing pluripotency. Mol Cell. 2008;32(4):491-502.
5.4-30	Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. Nat Rev Cancer. 2012;12(9):599-612.
5.4-31	Simon A, Peoch M, Casassus P, et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. Br J Haematol. 2010;151(2):159-66.
5.4-32	Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31(25):3100-9.
5.4-33	Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
5.4-34	Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26(25):4124-30.
5.4-35	Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D et al. Targeting excessive EZH1 and EZH2 activities for abnormal histone methylation and transcription network in malignant lymphomas. Cell Rep. 2019;29(8):2321-37.
5.4-36	Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, et al. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Peripheral T-cell lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:214-27.
5.4-37	アドセトリス点滴静注用50 mg [添付文書]. 武田薬品工業株式会社; 2023 Jul.
5.4-38	日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2023年版.
5.4-39	令和2年患者調査. 厚生労働省; 2022; 表番号 119: 総患者数, 傷病基本分類別

第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
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
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
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
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
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
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD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
5.3.5.4	その他の試験報告書