タルグレチンカプセル 75 mg
—皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫—

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ミノファーゲン製薬にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的以外に利用することはできません。

株式会社ミノファーゲン製薬

タルグレチンカプセル 75mg
—皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫—

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ミノファーゲン製薬にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的以外に利用することはできません。

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

略語・略号一覧.....3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....4
1.5.1 起源又は発見の経緯.....4
1.5.2 開発の経緯.....4
1.5.2.1 臨床開発の経緯.....4
1.5.2.2 非臨床開発の経緯.....5
1.5.2.3 申請データパッケージ.....5
1.5.2.3.1 B-1801 試験.....5
1.5.2.3.2 B-1901 試験.....6
1.5.3 予定する効能又は効果，予定する用法及び用量.....7
1.5.4 特徴及び有用性.....7

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ATL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
mSWAT	modified severity-weighted assessment tool	（体表面積中の病変面積の割合を病変種類で重みづけし，スコア化して皮膚病変を評価する指標）
QOL	quality of life	生活の質
RXR	retinoid X receptor	レチノイド X 受容体

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

ベキサロテン（以下，「本剤」）は，Ligand Pharmaceuticals Incorporated が創製した合成レチノイドであり，核内受容体のひとつであるレチノイド X 受容体（RXR）に選択的に結合する RXR アゴニストである。

本剤は，非臨床試験において抗腫瘍薬としての可能性が示唆されたことから，1994 年から臨床開発が開始され，「少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚 T 細胞性リンパ腫」を効能・効果とする希少疾病用医薬品として 1999 年に米国で初めて承認された。本邦においても 2011 年から皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）治療薬としての臨床開発が開始され，国内及び海外の臨床試験の結果を基に，2016 年に「皮膚 T 細胞性リンパ腫」を効能・効果として承認された。

本剤は，CTCL の類縁疾患である成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対しても有効性が期待されたことから，20[redacted] 年から ATL 患者に対する第 II 相試験を実施した。その結果，ATL 患者に対する本剤の有効性及び安全性が示されたことから，本剤の ATL 患者に対する適応追加に係る承認事項一部変更承認申請（以下，「一変申請」）を実施するに至った。

皮膚病変を有する ATL の病態及び治療は 2.5.1 に示した。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 臨床開発の経緯

本剤の ATL 患者に対する最初の臨床試験として，本剤の ATL 患者に対する有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II 相試験の治験実施計画を立案し，医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]，開催日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び医薬品[redacted]相談（開催日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施した。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，「機構」）からの助言を踏まえ治験実施計画の修正を行い，20[redacted] 年より「成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対するベキサロテンの有効性，安全性及び薬物動態を評価する，多施設共同，2 用量並行群デザイン，無作為化，非盲検，第 II 相試験」（治験番号：B-1801，治験計画届出受付番号：[redacted]）（以下，「B-1801 試験」）を開始した。また，20[redacted] 年より B-1801 試験で一定の有効性が認められた ATL 患者を対象に，本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を評価する「成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対するベキサロテン第 II 相試験の継続投与試験」（治験番号：B-1901，治験計画届出受付番号：[redacted]）（以下，「B-1901 試験」）も開始した。

B-1801 試験及び B-1901 試験の結果を踏まえ，ATL 患者に対する本剤の有効性及び安全性が示されたことから，医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]，開催日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施し，[redacted]を得た。

1.5.2.2 非臨床開発の経緯

本剤の ATL 患者に対する適応追加に係る一変申請の区分は，「医薬品の承認申請について」（薬食発第 0331015 号，平成 17 年 3 月 31 日）における「新効能医薬品」に分類されることが想定されたため，非臨床試験として効力を裏付ける試験のみを実施し，新たな薬物動態試験及び毒性試験は実施しなかった。

効力を裏付ける試験として，まずはヒト ATL 関連細胞を用いて，*in vitro* における本剤の細胞増殖抑制作用を検討した。さらに，本剤による細胞増殖抑制作用が確認されたヒト ATL 関連細胞を免疫不全マウスに移植した異種移植モデルを用いて，*in vivo* における本剤の抗腫瘍効果を検討した。

In vitro 試験では，ATL 関連細胞に対して本剤の濃度依存的な細胞増殖抑制作用が確認された。また，*in vivo* 試験では，ヒト ATL 関連細胞の異種移植モデルにおいて腫瘍体積に対する有意な抗腫瘍効果が確認された。

1.5.2.3 申請データパッケージ

本剤の ATL 患者に対する適応追加に係る一変申請における申請データパッケージを表 1.5.2-1 に示す。

評価資料として，ATL 患者を対象として本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価した B-1801 試験と，B-1801 試験で一定の有効性が認められた ATL 患者を対象に本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を評価した B-1901 試験が該当する。

表 1.5.2-1 申請データパッケージ

試験区分 試験番号	試験 デザイン	対象	用法・用量	投与被験者数	投与期間
第 II 相 B-1801	多施設共同，オープンラベル，既存対照	ATL 患者	本剤 100 mg/m^2/day 又は 300 mg/m^2/day を開始用量として経口投与した	100 mg/m^2/day 群：15 例 300 mg/m^2/day 群：17 例	24 週間
第 II 相 B-1901	多施設共同，オープンラベル，既存対照	B-1801 試験で一定の有効性を認めた ATL 患者	B-1801 試験終了時点の投与量を継続し，開始用量にかかわらず，最大で 300 mg/m^2/day にて投与可能とした	以下の症例が B-1801 試験から B-1901 試験に移行した 100 mg/m^2/day 群：6 例 300 mg/m^2/day 群：10 例	中止基準に該当するまで

1.5.2.3.1 B-1801 試験

B-1801 試験は，ATL 患者に対する本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価する非盲検，無作為割付による 2 用量並行群，多施設共同試験であった。主要評価項目を Modified Severity-weighted Assessment Tool（mSWAT）による奏効率（総合最良効果）と設定し，皮膚

病変を有する ATL 患者のうち，くすぶり型及び予後不良因子を有さない慢性型（インドレント ATL）を主な対象とした。また，急性型，リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型（アグレッシブ ATL）も過去の化学療法（分子標的薬を含む）で寛解が得られ，皮膚病変の残存・再発を認めたものの，病勢が安定している症例に限り対象とした。

主要評価項目である mSWAT による奏効率（総合最良効果）は，主解析である開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 70.6%（12/17 例）［95%信頼区間：46.9～86.7%］，副次解析である開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 50.0%（6/12 例）［95%信頼区間：25.4～74.6%］であった。いずれの開始用量群においてもインドレント ATL だけでなく，アグレッシブ ATL の皮膚病変に対しても奏効が確認された。

有効性評価項目の検討結果より，本剤は，ATL の皮膚病変に対して，ATL の病型によらず一定の有効性を示すことが確認された。

Grade 3 の有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 46.7%（7/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 52.9%（9/17 例）に発現を認めた。また，Grade 4 の有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 6.7%（1/15 例），開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 5.9%（1/17 例）に発現を認めた。比較的よくみられた（発現割合が 30%以上）有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群では，甲状腺機能低下症，高トリグリセリド血症（各 9/15 例，60.0%），状態悪化（5/15 例，33.3%），開始用量 300 mg/m^2/day 群では，甲状腺機能低下症（15/17 例，88.2%）高トリグリセリド血症（8/17 例，47.1%），高コレステロール血症（7/17 例，41.2%）であった。なお，治験期間中に死亡に至った有害事象は，発現を認めなかった。

安全評価項目の検討結果より，本剤の ATL 患者における安全性プロファイルは，CTCL 患者における安全性プロファイルと類似していることが確認された。また，本剤の安全性評価に重大な影響を及ぼすような新たな有害事象の発現は認めなかった。

1.5.2.3.2 B-1901 試験

B-1901 試験は，B-1801 試験の継続投与試験であり，本剤長期投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同試験であった。B-1801 試験の 24 週間投与終了時点で本剤による効果が認められ，引き続き治療の継続を希望する被験者のうち，B-1901 試験への参加について文書による同意が得られた被験者を対象とし，一律に投与期間を設定せず，被験者個々に，治験中止基準のいずれかに該当するまで本剤による治療を継続した。

20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点における mSWAT による奏効率（総合最良効果）は，開始用量 100 mg/m^2/day 群においては 58.3%（7/12 例）［95%信頼区間：32.0～80.7%］，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 70.6%（12/17 例）［95%信頼区間：46.9～86.7%］であった。開始用量 100 mg/m^2/day 群では，投与開始後 28 週時点の効果判定で初めて部分奏効判定となった症例を 1 例認めた。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群では，投与開始後 84 週時点で初めて完全奏効判定となった症例を 1 例認めた。

Kaplan-Meier 曲線からの推定では，開始用量 100 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効期間の中央値は推定不能［95%信頼区間：推定不能～推定不能］であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群における mSWAT による奏効期間の中央値は 49.14 週［95%信頼区間：16.14 週～推定不能］であった。同様に，開始用量 100 mg/m^2/day 群における mSWAT による無増悪期間の中央値は推定不能［95%信頼区間：15.57 週～推定不能］であった。また，開始用量 300 mg/m^2/day 群における mSWAT による無増悪期間の中央値は 49.14 週［95%信頼区間：24.14 週～推定不能］であった。

有効性評価項目の検討結果より，本剤投与により ATL の皮膚病変に対して有効性を認めた症例では，本剤を長期投与することで長期間にわたり奏効を持続することが確認された。

死亡に至った有害事象は，開始用量 100 mg/m^2/day 群において発現を認めず，開始用量 300 mg/m^2/day 群においては 5.9%（1/17 例）に発現を認めたが，原疾患の悪化に起因するものであった。本剤を 24 週間以上にわたり投与した場合に新たに発現を認めた有害事象のうち，重症度が Grade 3 以上の事象は白内障のみであった。本剤は，他の疾患を対象とした臨床試験においても白内障の発現を認めており，海外での製造販売後の使用経験では，本剤投与開始後 5 年を経過して白内障の発現を認めたとの報告もある。したがって，ATL 患者に対して本剤を長期投与する場合も白内障の発現に留意するとともに，細隙灯顕微鏡検査等による十分なフォローアップが必要であると考えられる。なお，白内障は既知の事象であり，ATL 患者に対して本剤を長期投与した場合に特有の新たな有害事象の発現は認めなかった。

安全評価項目の検討結果より，本剤を長期投与した場合の本剤の安全性評価に重大な影響を及ぼすような新たな有害事象の発現は認めなかった。

1.5.3 予定する効能又は効果，予定する用法及び用量

B-1801 試験及び B-1901 試験の結果を踏まえ，以下の予定する効能又は効果，予定する用法及び用量にて，本剤の ATL 患者に対する適応追加に係る一変申請を実施した。

予定する効能又は効果：
皮膚 T 細胞性リンパ腫
皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫
予定する用法及び用量：
通常，成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

（下線部：変更箇所）

1.5.4 特徴及び有用性

B-1801 試験及び B-1901 試験の結果より，本剤は ATL の皮膚病変に対して高い有効性を示すことが確認された。また，本剤の ATL 患者における安全性プロファイルは，CTCL 患者に

おける安全性プロファイルと類似しており，適切なマネジメントにより副作用の管理が可能であることが確認された。

ATL の皮膚病変は，患者の生活の質（QOL）を大きく低下させる要因となり得ると考えられるため，本剤による ATL の皮膚病変に対する治療は，患者 QOL の改善に大きく寄与することが期待できる。さらに，本剤は経口投与が可能な製剤であるため，比較的症状の落ち着いているインドレント ATL 患者に本剤を投与することで，患者の来院による負担を軽減することにもつながるものと考える。

以上より，本剤は皮膚病変を有する ATL 患者における新たな治療選択肢として有用性が期待できる薬剤であると考える。

タルグレチンカプセル 75mg
—皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫—

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ミノファーゲン製薬にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的以外に利用することはできません。

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....3

1.6　外国における使用状況等に関する資料

タルグレチン®カプセル 75mg（Targretin® capsules, 75mg）は，米国では 1999 年 12 月 29 日に「少なくとも一つ以上の全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚 T 細胞リンパ腫」，欧州では 2001 年 3 月 29 日に「少なくとも一つ以上の全身療法に対して治療抵抗性を示した進行期皮膚 T 細胞性リンパ腫」の効能・効果で承認され，発売されている。日本では 2016 年 1 月 22 日に「皮膚 T 細胞性リンパ腫」の効能・効果で承認されており，欧米の承認事項とは異なる。

2022 年 12 月現在，タルグレチン®カプセル 75mg（Targretin® capsules, 75mg）は，日本を含め，米国，欧州（オーストリア，ベルギー，ブルガリア，クロアチア，キプロス，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，フィンランド，イタリア，ラトビア，リトアニア，ルクセンブルク，マルタ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，スロバキア，スロベニア，スペイン，スウェーデン，英国（グレートブリテン），英国（北アイルランド），ノルウェー，アイスランド，リヒテンシュタイン），南米（アルゼンチン，チリ）の計 36 の国又は地域において承認されている。

タルグレチン®ゲル 1%（Targretin® gel, 1%）は，米国では 2000 年 6 月 28 日に「他の治療に抵抗性を示した，あるいは他の治療後に再発又は難治性を示した病期 IA 及び IB の皮膚 T 細胞性リンパ腫」の効能・効果で承認され，米国の 1 箇国で販売されている。

なお，タルグレチン®カプセル 75mg，タルグレチン®ゲル 1%のいずれについても「成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果で承認されている国又は地域は存在しない。

タルグレチン®の使用状況を表 1.6-1 に示す。また，企業中核データシート（CCDS）（2018 年 2 月）の原文を添付する。

表 1.6-1 タルグレチン®の使用状況

国	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果，用法・用量
日本	タルグレチン®カプセル 75mg	2016 年 1 月 22 日	軟カプセル 75mg	効能・効果： 皮膚 T 細胞性リンパ腫 用法・用量： 通常，成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。
米国	Targretin®	1999 年 12 月 29 日	軟カプセル 75mg	効能・効果： 少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した皮膚 T 細胞性リンパ腫 用法・用量： 1 日 1 回，食事と共に 300mg/m^2 を経口投与する。
米国	Targretin®	2000 年 6 月 28 日	ゲル 1%	効能・効果： 他の治療に抵抗性を示した，あるいは他の治療後に再発又は難治性を示した病期 IA 及び IB の皮膚 T 細胞性リンパ腫 用法・用量： 開始 1 週目は，1 日 1 回，1 日おきに塗布する。その後，病変部の耐性に応じ，1 日 1 回，2 回，3 回，4 回と 1 週ごとに増量する。
欧州	Targretin®	2001 年 3 月 29 日	軟カプセル 75mg	効能・効果： 少なくとも一つの全身療法に対して治療抵抗性を示した進行期皮膚 T 細胞性リンパ腫 用法・用量： 1 日 1 回，300mg/m^2 を経口投与する。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

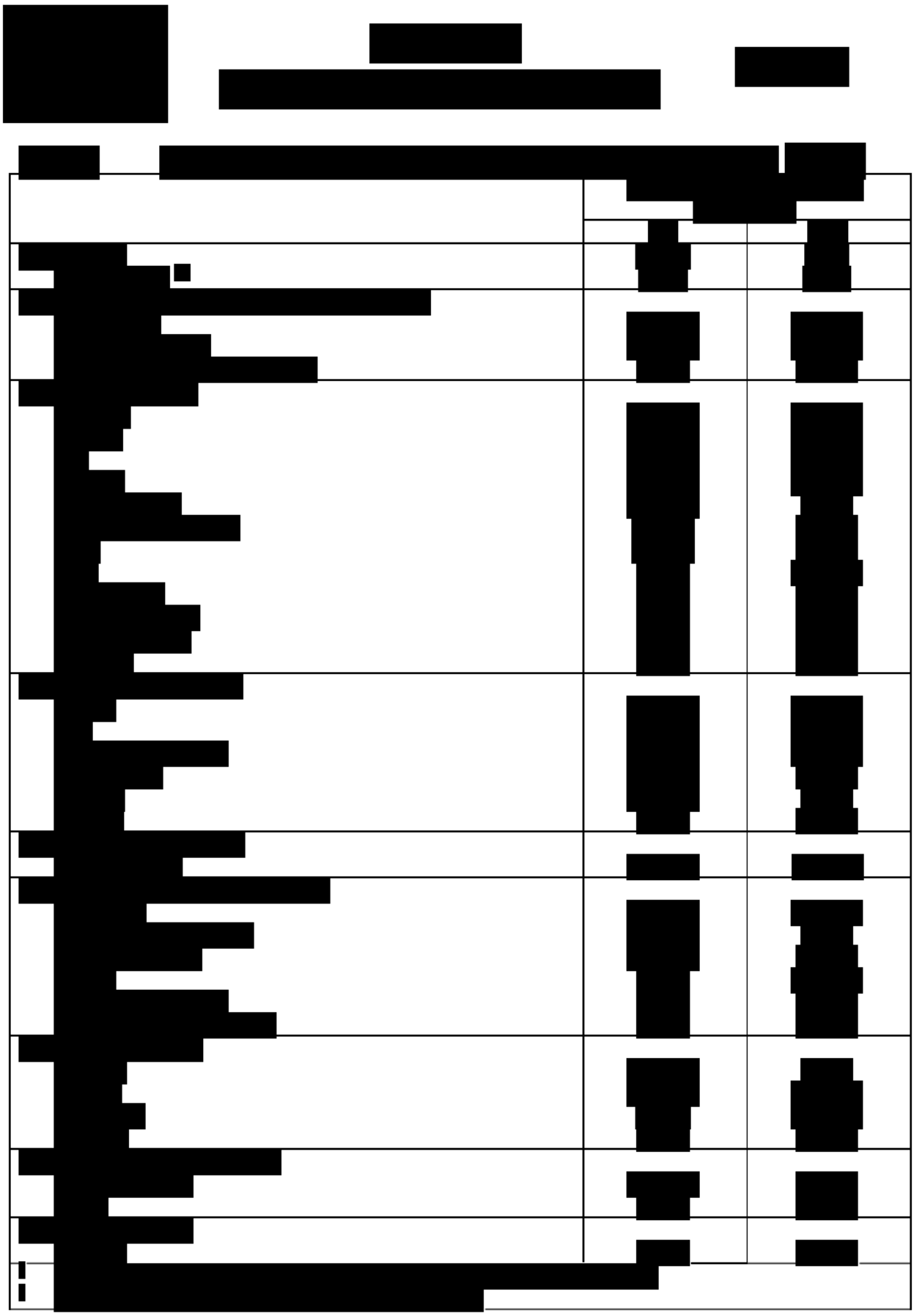
[redacted]

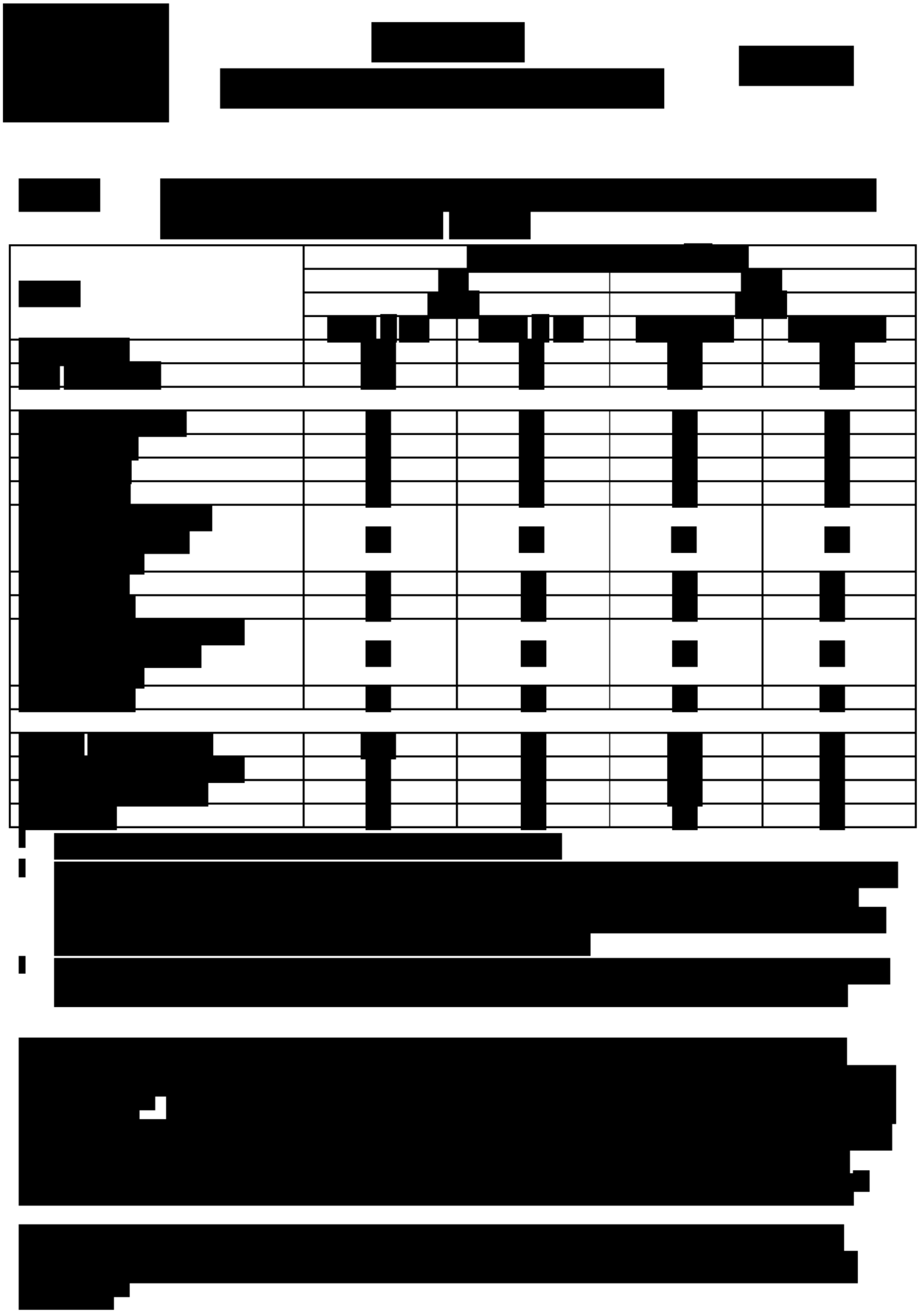
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]





[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



タルグレチンカプセル 75mg
—皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫—

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ミノファーゲン製薬にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的以外に利用することはできません。

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

1.7　同種同効品一覧表.....3

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として，成人 T 細胞白血病リンパ腫の効能又は効果を有するバレメトスタットトシル酸塩，ツシジノスタット，レナリドミド水和物，モガムリズマブ（遺伝子組換え），ペントスタチン，ソブゾキサンの販売名，一般名，会社名，効能又は効果，添付文書改訂日，再審査・再評価年月日を表 1.7-1 に示す。また，同種同効品の添付文書を添付した。

タルグレチンカプセル 75mg
1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	タルグレチン®カプセル 75mg	エザルミア®錠 50mg，同 100mg	ハイヤスタ®錠 10mg	レブラミド®カプセル 2.5mg，同 5mg	ポテリジオ®点滴静注 20mg	コホリン®静注用 7.5mg	ペラゾリン®細粒 400mg，同 800mg
一般名	ベキサロテン	バレメトスタットトシル酸塩	ツシジノスタット	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	ペントスタチン	ソブゾキサン
会社名	株式会社ミノファーゲン製薬	第一三共株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	協和キリン株式会社	KM バイオロジクス株式会社	全薬工業株式会社
効能又は効果	・皮膚 T 細胞性リンパ腫 ・皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫	・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	・多発性骨髄腫 ・5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 ・再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 ・再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	・CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 ・再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 ・再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ・成人 T 細胞白血病リンパ腫 ・ヘアリーセル白血病	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解 ・悪性リンパ腫，成人 T 細胞白血病リンパ腫
添付文書改訂日	－	2022 年 12 月作成（第 2 版）	2022 年 11 月改訂（第 7 版）	2023 年 4 月改訂（第 4 版）	2020 年 9 月改訂（第 2 版）	2022 年 7 月改訂（第 1 版）	2014 年 10 月改訂（第 11 版）
再審査・再評価年月日	－	－	－	2021 年 12 月 24 日	－	2008 年 10 月 3 日	2006 年 12 月 26 日

＊2022年12月改訂（第２版）
2022年９月作成（第１版）

貯法：室温保存
＊有効期間：3年

01

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

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

6. 用法及び用量
通常、成人には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、同一副作用による減量は2段階までとすること。［8.、11.1.1 参照］

本剤の減量段階

段階	投与量
通常投与量	200mg
1段階減量	150mg
2段階減量	100mg
3段階減量	50mg
4段階減量	投与中止

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/mm^{3}未満が7日間を超えて継続	好中球数が1,000/mm^{3}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/mm^{3}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段階減量する。
血小板減少	血小板数25,000/mm^{3}未満	血小板数が50,000/mm^{3}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/mm^{3}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段階減量する。
貧血	ヘモグロビン値8.0g/dL未満で赤血球輸血を要する	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段階減量する。

®登録商標

副作用	程度	処置
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段階減量する。

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 妊娠可能な女性

本剤投与中及び最終投与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 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性

本剤投与中及び最終投与後一定期間はバリア法(コンドーム)による避妊を指導すること。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

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(73.0%)、貧血(40.5%)、好中球減少(27.0%)、白血球減少(21.6%)、リンパ球減少(16.2%)があらわれることがある。[7.3、8. 参照]

11.1.2 感染症(24.3%)

上気道感染(5.4%)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(40.5%)	皮膚乾燥、発疹	
精神神経系	味覚不全(40.5%)		
消化器		悪心	下痢
肝臓		ALT増加	AST増加
その他		食欲減退	疲労

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集団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]

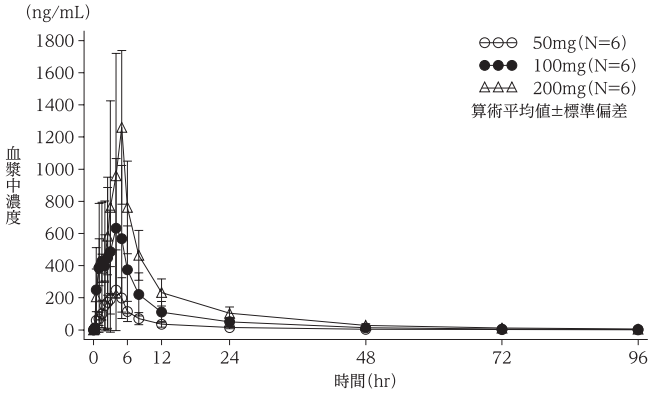
16. 薬物動態

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)

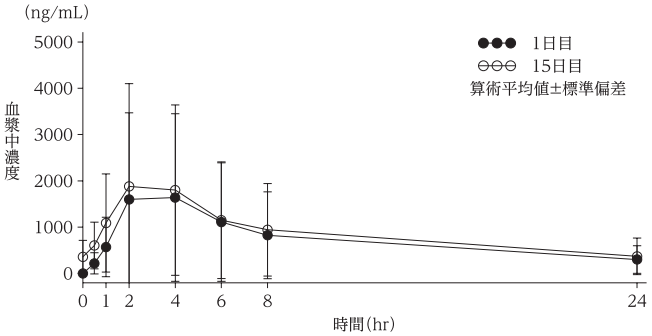
投与量(例数)	Cmax(ng/mL)	AUCinf(ng・hr/mL)	Tmax(hr)	$t_{1/2}$(hr)	CL/F(L/hr)	Vz/F(L)
50mg(N=6)	386(236)	1,900(968)	3.50(1.50, 5.00)	23.1(10.1)	35.8(25.4)	1,410(1,760)
100mg(N=6)	873(486)	5,870(3,220)	4.00(2.50, 5.00)	20.8(3.56)	45.7(74.5)	1,110(1,520)
200mg(N=6)	1,500(615)	10,800(3,740)	4.50(2.50, 5.00)	20.4(2.23)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

本剤50mg[注2)]を単回経口投与したとき、肝機能正常者8例に対する軽度及び中等度の肝機能障害患者[注3)](各8例)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0.706及び0.813、1.19及び1.25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2)]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2]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。[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0.926及び0.861であった。

(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0.548 μmol/L)[20、21](*in vitro*)。

注1)投与量を減量した1名を含む。

注2)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。

注3)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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]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. 参照]

注)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」

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[22、23]。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[24]。

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)

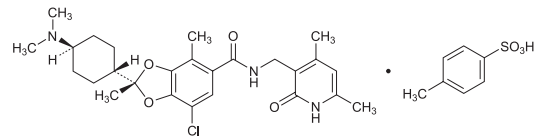
化学名:(2*R*)-7-Chloro-2-[*trans*-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-*N*-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxole-5-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

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

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]DS-3201a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
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：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）
21）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）
22）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）
23）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）
24）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）

＊25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示第107号　一部改正）に基づき、2023年11月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

**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)

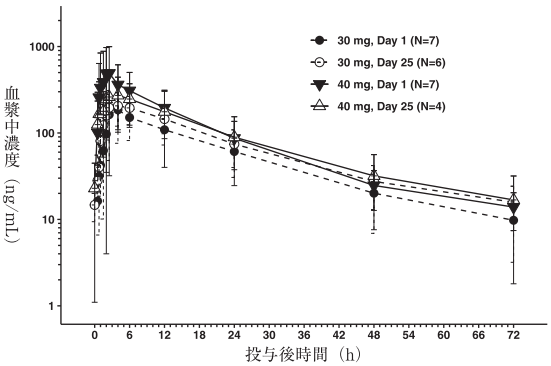


図　本剤の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

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）

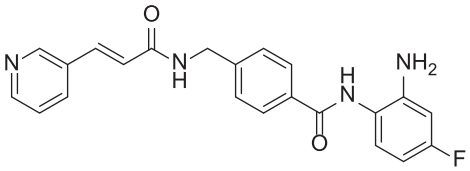
化学名：*N*-(2-Amino-4-fluorophenyl)-4-｛[(2*E*)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamido]methyl｝benzamide

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 4月改訂（第4版）
＊2022年 7月改訂（第3版、再審査結果）

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 9 1

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

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

抗造血器悪性腫瘍剤
レナリドミド水和物カプセル

毒薬、処方箋医薬品[注)]

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

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

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

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

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

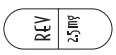
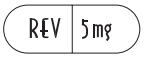
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5参照］
2.2 適正管理手順を遵守できない患者［1.2、9.5参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
有効成分（1カプセル中）		レナリドミド2.5mg（レナリドミド水和物として2.587mg）	レナリドミド5mg（レナリドミド水和物として5.174mg）
添加剤	カプセル内容物	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
	カプセル本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	ゼラチン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

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

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

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

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

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

6. 用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

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

7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

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

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[9.2、16.6.1参照]

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

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

〈多発性骨髄腫〉

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

7.5 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

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

未治療の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

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

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

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

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

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

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

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

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

注）再開時の用量レベル

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

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

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

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

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

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

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

注）再開時の用量レベル

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

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

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

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

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

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

8. 重要な基本的注意

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

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

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［9.1.5、11.1.4参照］

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

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.8参照］

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

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

8.8 本剤の投与により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等を特徴とする腫瘍フレアがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。［1.6、11.1.1参照］

9.1.2 骨髄抑制のある患者

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

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.3、11.1.4参照］

9.2 腎機能障害患者

投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。［7.1、16.6.1参照］

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。［1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.18参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤（ジゴキシン等）［16.7.1参照］	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

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

11.1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作（1.5%）

11.1.3 骨髄抑制

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

11.1.4 感染症（22.0%）

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

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

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

11.1.7 過敏症

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

11.1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.5参照］

11.1.9 間質性肺疾患（0.3%）

11.1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈

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

11.1.11 末梢神経障害

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

11.1.12 甲状腺機能低下症（0.9%）［8.6参照］

11.1.13 消化管穿孔（0.1%）

11.1.14 起立性低血圧（0.4%）

11.1.15 痙攣（頻度不明）

11.1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%）

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

11.1.17 重篤な腎障害（2.2%）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。［8.7参照］

11.1.18 催奇形性（頻度不明）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。［9.5参照］

11.2 その他の副作用

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[2-4]。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[5]。

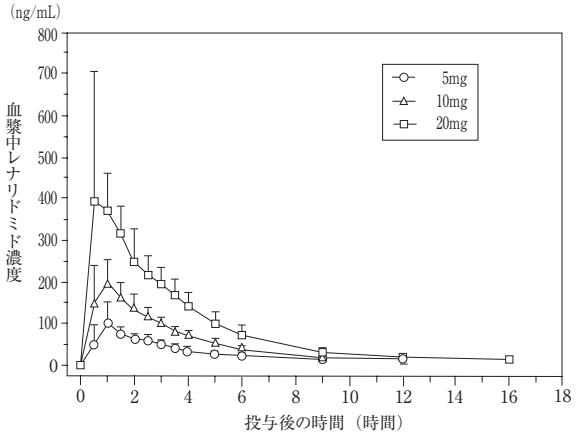
未治療の慢性リンパ性白血病（承認外効能・効果）患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群で対照（クロラムブシル（国内未承認））群と比較して死亡リスクが92%増加したことが報告されている。また、本剤投与群で対照群と比較して、心房細動、心筋梗塞、心不全等の重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かったことが報告されている[6]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤3用量（5mg注）、10mg、20mg注））を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約2～3時間であった[7]。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.1.2 反復投与

〈多発性骨髄腫〉

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤10mg注)及び25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約2～3時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[8]。

薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5番染色体長腕部q31q33欠失を有し低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群による貧血症状を伴う骨髄異形成症候群患者に本剤10mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与2.5時間及び2.9時間後にそれぞれ最高値に達し、$t_{1/2}$はそれぞれ3.3時間及び3.7時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[9]。

薬物動態パラメータ

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

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

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者に本剤25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約3.5時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[10]。

薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（17例）に本剤25mgを高脂肪・高カロリー食の食後に経口投与したときのAUC、C_{max}は空腹時に経口投与したときと比べてそれぞれ約20%、約50%低下し、t_{max}は約1.6時間延長した[11]（外国人データ）。［7.2参照］

16.3 分布

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30%であった（外国人データ）。また、健康成人（24例）に本剤25mgを反復経口投与したとき、精液中にレナリドミドは、最終投与から24時間後に検出されたが、最終投与から72時間後には精液中にレナリドミドは検出されなかった[12),13)]（外国人データ）。［1.4、8.1、9.4.2参照］

16.4 代謝

*In vitro*試験ではレナリドミドはヒト肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれでも酸化や抱合等の代謝は受けなかった[14]（外国人データ）。

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは増加した（中等症～重症（透析必要）腎障害で約3～5倍）。また、腎機能の低下に伴いレナリドミドの経口クリアランス（CL/F）、腎クリアランス（CL_R）は減少した[15]（外国人データ）。［7.1、9.2参照］

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

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

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

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

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

用法・用量	腎機能（CL_{cr}）		
	中等症 $30 \leq CL_{cr} < 60$mL/min	重症 （透析不要） $CL_{cr} < 30$mL/min	重症 （透析必要） $CL_{cr} < 30$mL/min
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤5mgを1日1回投与	本剤5mgを1日1回投与 （透析日は透析後に投与）

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジゴキシン

健康成人（19例）に本剤（10mg[注]1日1回）を反復経口投与後にジゴキシン0.5mgを単回経口投与したとき、本剤投与下でのジゴキシンのC_{max}及びAUC_{∞}は本剤非投与下と比較して約14.0%増加した[16]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 その他の薬剤

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（6例）に本剤25mgをデキサメタゾン40mgと反復併用投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[8)、17)]。

健康成人（14例）にP-糖蛋白阻害剤であるキニジン硫酸塩水和物（600mg1日2回）を反復経口投与後に本剤25mgを単回経口投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[18]（外国人データ）。

健康成人（11例）にP-糖蛋白阻害剤／基質であるテムシロリムス25mgと本剤25mgを単回併用投与したとき、本剤及びテムシロリムスの薬物動態への影響は認められなかった[18]（外国人データ）。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（MM-025試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）の有効性を検討した。その結果、奏効率は83.3%［95%信頼区間：68.4，98.2］（最良部分寛解3/24例、部分寛解17/24例）であった[19]。

安全性評価症例26例中25例（96.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹12例（46.2%）、好中球減少症7例（26.9%）、便秘6例（23.1%）、血小板減少症6例（23.1%）、貧血5例（19.2%）、白血球減少症5例（19.2%）、皮膚乾燥3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、斑状丘疹状皮疹3例（11.5%）、口内炎3例（11.5%）、味覚異常3例（11.5%）、倦怠感3例（11.5%）であった[19]。

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。国内臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。

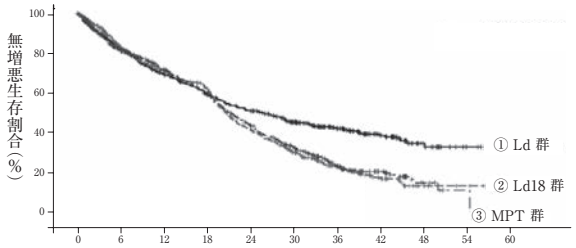
17.1.2 海外第Ⅲ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（MM-020試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）を病勢進行まで投与したLd群、Ld療法を18サイクル（72週、1サイクル：28日）投与したLd18群及びメルファラン0.25mg/kg、プレドニゾン2mg/kg、サリドマイド200mgの併用療法を12サイクル（72週、1サイクル：42日）投与したMPT群の3群による有効性を検討した。その結果、Ld群ではMPT群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の有意な延長が認められた。なお、副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析結果では、有意な延長は認められていない[20]。

有効性成績の要約（2013年5月24日データカットオフ）

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

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



リスク数

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

PFSのKaplan-Meier曲線

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

Ld18群の安全性評価症例において、540例中481例（89.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症165例（30.6%）、便秘127例（23.5%）、疲労126例（23.3%）、貧血118例（21.9%）、下痢84例（15.6%）、発疹81例（15.0%）、末梢性感覚ニューロパチー76例（14.1%）、血小板減少症75例（13.9%）であった[20]。

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

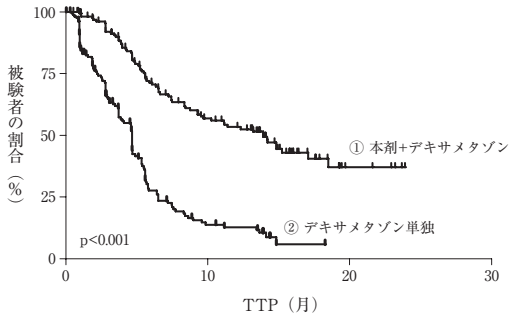
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（MM-009試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法の有効性をデキサメタゾン40mg[注2)]単独療法と比較した。その結果、本剤＋デキサメタゾン群では、無増悪期間（TTP）、OSのいずれの評価に対しても、デキサメタゾン単独群と比べて有意に延長効果が認められた[21]。

有効性成績の要約
（二重盲検期間：2005年6月7日データカットオフ）

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

	本剤+デキサメタゾン群（177例）	デキサメタゾン単独群（176例）
OS		
死亡患者数（%）	37（20.9）	60（34.1）
中央値[a]（週）［95%信頼区間］[b]	NE［NE］	103.7［82.6，NE］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.499［0.330，0.752］	
p値（Log-rank検定）	< 0.001	

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



TTPのKaplan-Meier曲線

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

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mgを1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。これを4サイクル繰り返す。5サイクル目以降は、1日1回40mgを各サイクルの1～4日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

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

赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者の割合

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

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

注1）MDS-004試験対象患者の詳細
・5番染色体長腕部q31欠失の細胞遺伝学的異常を有する（他の付加的細胞遺伝学的異常の有無は問わない）
・IPSS分類で低リスク又は中間-1リスク
・赤血球輸血依存性貧血を伴う（過去112日間（16週間）で、赤血球輸血していない最長期間が56日未満）
・骨髄異形成症候群の診断はFAB分類で実施
・白血球数12,000/μL以上の慢性骨髄単球性白血病患者は対象外
注2）連続182日（26週）以上赤血球輸血を必要とせず、最大ヘモグロビン濃度がベースライン値に比べて1g/dL以上増加
注3）本剤の承認用法・用量は「1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

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

有効性成績の要約（2014年11月20日データカットオフ）

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

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

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

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

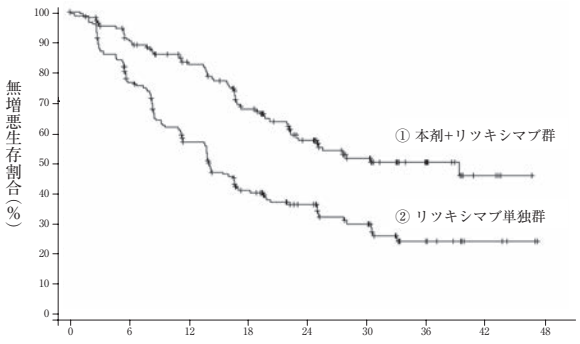
17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫［Grade 1、2、3a］及び辺縁帯リンパ腫患者358例（日本人36例を含む）を対象とした第Ⅲ相試験（NHL-007試験）を実施し、本剤20mg[注1]＋リツキシマブ[注2]併用療法の有効性をリツキシマブ単独療法と比較した。その結果、本剤＋リツキシマブ群は、リツキシマブ単独群に比べて主要評価項目であるPFS[注3]の有意な延長が認められた。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、濾胞性リンパ腫295例、辺縁帯リンパ腫63例であり、濾胞性リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で39.4ヵ月、リツキシマブ単独群で13.9ヵ月（ハザード比［95%信頼区間］：0.40［0.29，0.56］）、辺縁帯リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で20.2ヵ月、リツキシマブ単独群で25.2ヵ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：1.00［0.47，2.13］）[24]。

有効性成績の要約（2018年6月22日データカットオフ）

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

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



リスク数

①	178	148	124	91	59	39	20	7	0
②	180	132	92	58	40	26	10	4	0

PFSのKaplan-Meier曲線

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

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

18．薬効薬理

18.1 作用機序

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用を有すると考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない[25),26)]。

18.2 *In vitro*試験

18.2.1 種々のヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した[25),26)]。

18.2.2 ヒト末梢血単核球におけるTNF-α、IL-1β、IL-6及びIL-12等の炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカインIL-10の産生を促進した。また、ヒトT細胞におけるIL-2産生及びIFN-γ産生を促進した[25)]。

18.2.3 血管内皮細胞の遊走や微小血管の形成を抑制することにより血管新生を阻害した[25)]。

18.2.4 5番染色体長腕部を欠失している造血器腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、CD34陽性造血幹細胞の分化誘導時に胎児ヘモグロビンの発現を促進した[25)]。

18.2.5 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）に対して増殖抑制作用を示した[27)]。

18.2.6 ヒト濾胞性リンパ腫由来細胞株（DOHH-2及びRL）及びヒト脾辺縁帯リンパ腫由来細胞株（SLVL）に対して増殖抑制作用を示した。また、レナリドミドとリツキシマブとの併用により、レナリドミド単独と比較して、濾胞性リンパ腫（FL）患者由来FL細胞に対する増殖抑制作用が増強した[28)]。

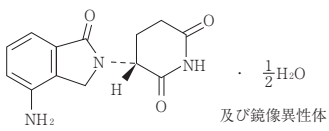
18.3 *In vivo*試験

18.3.1 ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（NCI-H929）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[25)]。

18.3.2 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[27)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate（JAN）、lenalidomide（INN）
化　学　名：(3*RS*)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hemihydrate
分　子　式：$C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$
分　子　量：268.27
化学構造式：



及び鏡像異性体

性　　状：黄白色～淡黄色の粉末である。水、エタノール（95）又は2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくい。
融　　点：265～270℃
分配係数：*P*=0.46（1-オクタノール/水）

20．取扱い上の注意

20.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること[1)]。
20.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

＊21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
＊＊**21.2** 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

22．包装

〈レブラミドカプセル2.5mg〉
10カプセル［10カプセル（PTP）×1］
〈レブラミドカプセル 5mg〉
10カプセル［10カプセル（PTP）×1］、
40カプセル［10カプセル（PTP）×4］

＊＊＊23．主要文献

1) RevMate（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）
2) Palumbo A, et al.：N Engl J Med. 2012; 366：1759-1769.
3) McCarthy PL, et al.：N Engl J Med. 2012; 366：1770-1781.
4) Attal M, et al.：N Engl J Med. 2012; 366：1782-1791.
5) Dimopoulos MA, et al：Blood. 2012; 119：2764-2767.
6) Chanan-Khan A, et al.：Leukemia. 2017; 31：1240-1243.
7) 社内資料：CC-5013-PK-005試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.6）
8) 社内資料：CC-5013-MM-017試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.11）
9) Harada H, et al.：Int J Hematol. 2009; 90：353-360.
10) 社内資料：CC-5013-ATLL-001試験（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.1）
11) 社内資料：CC-5013-PK-009試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.1）
12) Chen N, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50：767-774.
13) 社内資料：CC-5013-PK-008試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.8）
14) 社内資料：健康人でのレナリドミドの薬物動態（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.5.3.1）
15) 社内資料：CC-5013-PK-001試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.12）
16) 社内資料：CC-5013-PK-004試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.14）
17) Iida S, et al.：Int J Hematol. 2010; 92：118-126.
18) Chen N, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73：1031-1039.
19) Suzuki K, et al.：Cancer Sci. 2016; 107：653-658.
20) Benboubker L, et al.：N Engl J Med. 2014; 371：906-917.
21) 社内資料：CC-5013-MM-009試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.15）
22) Fenaux P, et al.：Blood. 2011; 118：3765-3776.
23) 社内資料：CC-5013-ATLL-002試験（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.3）
24) 社内資料：CC-5013-NHL-007試験（承認年月日：2020年2月21日、CTD2.7.6.1）
25) 社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.6.2）
26) Gandhi AK, et al.：Curr Cancer Drug Targets. 2010; 10：155-167.
27) 社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.6.2）
28) 社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2020年2月21日、CTD2.6.2）

＊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（輸入）

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

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

JI

日本標準商品分類番号
874291

生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品注）

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

ポテリジオ®点滴静注20mg

POTELIGEO® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00660
販売開始	2012年5月

1．警告

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

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

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

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

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

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

〈CCR4陽性のATL〉

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

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

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

6．用法及び用量

〈CCR4陽性のATL〉

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

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL〉

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

〈再発又は難治性のCTCL〉

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

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

7.2 本剤は2時間かけて点滴静注すること。

〈化学療法未治療のCCR4陽性のATL〉

7.3 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

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

®登録商標

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

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

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

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

9.1.2 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

本剤投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。

9.1.3 重篤な骨髄機能低下のある患者

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

9.1.4 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

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

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

11.1.2 重度の皮膚障害

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

11.1.3 感染症(23.9%：単、58.6%：併)

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

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

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

11.1.5 腫瘍崩壊症候群(1.1%：単、20.7%：併)

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

11.1.6 重度の血液毒性

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

11.1.7 肝機能障害

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

11.1.8 間質性肺疾患

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

11.1.9 高血糖(2.3%：単、37.9%：併)

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

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

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

11.2.2 併用投与(VCAP/AMP/VECP療法)

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。

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

14.1.3 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.4 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.6 他の薬剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

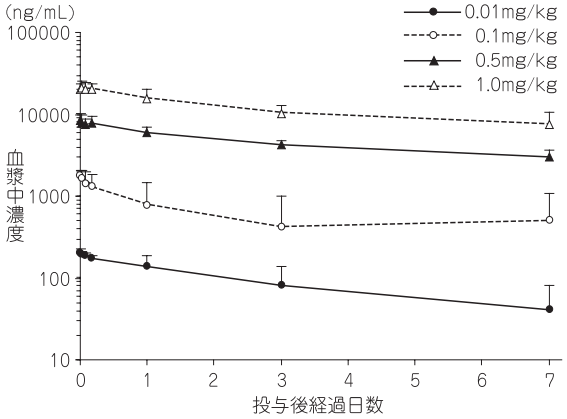
15.1.2 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある[3-6]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



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

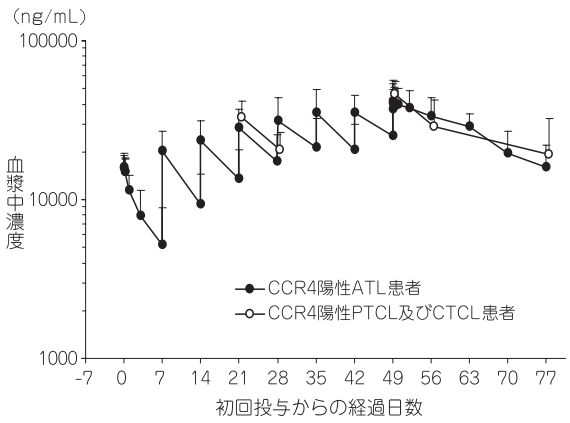
単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

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



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

1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差
a)n=4

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

16.3 分布

16.3.1 分布容積

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

16.3.2 体組織への分布

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈CCR4陽性のATL〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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

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

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

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

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

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

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

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

a)完全寛解被験者数：完全寛解＋不確定完全寛解

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

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL及び再発又は難治性のCTCL〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除くCCR4陽性[注2)]の再発・再燃PTCL患者29例及びCTCL患者8例(合計37例)を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象37例を対象とした奏効率は35.1%(13/37例) (95%信頼区間：20.2～52.5%)であった[9,12)]。

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

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

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

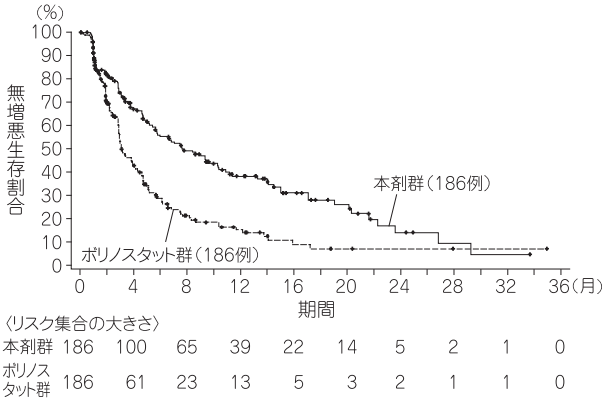
なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外したが、化学療法後の自家造血幹細胞移植療法実施例は対象とし、該当症例は2例(いずれもPTCL)であった。[5.2、5.4参照]

〈再発又は難治性のCTCL〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

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

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



〈リスク集合の大きさ〉

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

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

注2）CCR4抗原検査は原則としてIHC法により実施し、セザリー症候群で末梢血に異常リンパ球が多い場合はFCM法による検査も可能としていた。本試験ではセザリー症候群の患者は登録されなかったため、FCM法による検査の経験はない。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*試験

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

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

18.2.2 *in vivo*試験

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

注）CCR4陽性細胞を含む。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

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

分子量

約149,000

本質

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

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

＊21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

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

24．文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

*2022年7月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤
ペントスタチン

貯　　法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：2年

コホリン®静注用7.5mg

*Coforin I.V. Injection 7.5 mg

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	22000AMX00931
販売開始	1996年5月

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分な措置ができる医療施設及び癌化学療法に十分な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し、次の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

1.1.1 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［2.1参照］

1.1.2 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが25mL/分未満の患者）［2.2、9.2.1、11.1.1参照］

1.1.3 水痘又は帯状疱疹の患者［2.3参照］

1.1.4 ビダラビン注射剤を投与中の患者［1.2、2.4、10.1参照］

1.1.5 シクロホスファミド又はイホスファミドを投与中の患者
ペントスタチンとシクロホスファミドとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されているので、本剤とシクロホスファミド又はイホスファミドを併用しないこと[1)]。［2.5、10.1参照］

1.1.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［2.7、9.5参照］

1.2 外国においてペントスタチンとビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、神経毒性等の重篤な副作用を発現したとの報告があるので併用しないこと[2)]。［1.1.4、2.4、10.1参照］

1.3 フルダラビンリン酸エステル製剤との併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと[3)]。［2.6、10.1参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［1.1.1参照］

2.2 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが25mL/分未満の患者）［腎不全が増悪するおそれがある。］［1.1.2、9.2.1、11.1.1参照］

2.3 水痘又は帯状疱疹の患者［免疫抑制作用により水痘又は帯状疱疹が増悪するおそれがある。］［1.1.3参照］

2.4 ビダラビン注射剤を投与中の患者［1.1.4、1.2、10.1参照］

2.5 シクロホスファミド又はイホスファミドを投与中の患者［1.1.5、10.1参照］

2.6 フルダラビンリン酸エステル製剤を投与中の患者［1.3、10.1参照］

2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1.6、9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1バイアル中 ペントスタチン　7.5mg
添加剤	D-マンニトール　37.5mg

添付溶解液	1バイアル中 塩化ナトリウム　67.5mg

3.2 製剤の性状

性状	白色～淡黄白色の粉末で、添付溶解液で用時溶解して用いる注射剤
pH	6.8～7.8（1バイアルを添付溶解液で溶解）
浸透圧比 （日局生理食塩液に対する比）	約1（1バイアルを添付溶解液で溶解）

4. 効能・効果

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
成人T細胞白血病リンパ腫
ヘアリーセル白血病

6. 用法・用量

〈成人T細胞白血病リンパ腫〉
通常、ペントスタチンとして4～5mg/m²（体表面積）を1週間間隔で4回静脈内投与する。この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

〈ヘアリーセル白血病〉
通常、ペントスタチンとして4～5mg/m²を1～2週間に1回静脈内投与する。

〈効能共通〉
いずれの場合にも、腎障害がある患者には、クレアチニンクリアランスを測定し、59～40mL/分の場合には2～4mg/m²に、39～25mL/分の場合には1～3mg/m²に減量し、それぞれ低用量から始めて安全性を確認しながら慎重に投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 腎障害、肝障害等の副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、腎機能・肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を観察すること。

8.2 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

8.3 免疫抑制作用が起こることがあるので十分注意すること。

8.4 腎障害の患者（2例、うち1例は高カルシウム血症）で溶血性尿毒症症候群（HUS：Hemolytic Uremic Syndrome）又は腎不全で死亡した症例が報告されているので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［9.1.3、9.2.2、11.1.1参照］

8.5 食欲不振、嘔気・嘔吐等の消化器症状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、適切な処置を行うこと。

8.6 骨髄抑制があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.2参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心機能異常のある患者
心機能異常が増悪するおそれがある。

9.1.2 感染症を合併している患者
免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。

9.1.3 高カルシウム血症の患者
高カルシウム血症の治療を行った後、本剤を投与すること。腎機能が低下しているおそれがあり、本剤の排泄が遅れる可能性がある。［8.4参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが25mL/分未満の患者）
投与しないこと。［1.1.2、2.2、11.1.1参照］

9.2.2 腎障害のある患者（クレアチニンクリアランスが59～25mL/分の患者）
腎障害が増悪するおそれがある。［8.4、11.1.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者
肝障害が増悪するおそれがある。

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（マウス）で催奇形性作用、胚・胎児毒性がみられている[4)、5)]。［1.1.6、2.7参照］

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験(マウス)で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
減量又は投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるため、高齢者では腎機能が低下していることが考えられ、高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 相互作用
10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン(注射剤) (アラセナ−A等) [1.1.4、1.2、2.4参照]	外国においてビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全(いずれもグレード4)を発現したとの報告がある[2]。	ビダラビンの代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ(ADA)を本剤が阻害することによって惹起されると考えられる。
シクロホスファミド (エンドキサン) イホスファミド (イホマイド) [1.1.5、2.5参照]	骨髄移植の患者で、シクロホスファミド投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある[1]。また、動物実験(マウス)においてペントスタチン(臨床用量の10倍相当量)とシクロホスファミド(LD_{50}前後)又はその類縁薬であるイホスファミド(LD_{50}前後)を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[6]。	機序は不明。
フルダラビンリン酸エステル (フルダラ) [1.3、2.6参照]	致命的な肺毒性が発現することがある[3]。	機序は不明。

*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
アロプリノール	外国においてアロプリノールとの併用により、皮疹の頻度が増加する傾向はみられていないが、因果関係不明の過敏性血管炎で死亡したとの報告(1例)がある[7]。	機序は不明。
* ビダラビン(軟膏剤・クリーム剤)	外国においてビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全(いずれもグレード4)を発現したとの報告がある[2]。	ビダラビンの代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ(ADA)を本剤が阻害することによって惹起されると考えられる。
ネララビン	本剤との併用により、ネララビンの作用が減弱するおそれがある。 なお、併用した場合の安全性は確認されていない。本剤とネララビンとの併用は避けることが望ましい。	*in vitro* において本剤との併用によりネララビンからara-Gへの変換が阻害されることが示されている。

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

11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な腎障害（頻度不明）
腎障害の患者で溶血性尿毒症症候群(HUS：Hemolytic Uremic Syndrome)又は腎不全で死亡した症例が報告されている。[1.1.2、2.2、8.4、9.2.1、9.2.2参照]

11.1.2 骨髄抑制（頻度不明）
汎血球減少、白血球減少(顆粒球減少、好中球減少、リンパ球減少)、血小板減少、貧血があらわれることがある。[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
心　臓		頻脈	心電図異常
肝　臓	AST上昇、ALT上昇、ALP上昇	総ビリルビン上昇	LDH上昇
腎　臓	蛋白尿	クレアチニン上昇、BUN上昇	クレアチニンクリアランス低下
消化器	食欲不振(43.9%)、嘔気・嘔吐(39.0%)、口内炎	下痢、腹痛	
皮　膚		紅斑性皮疹、紅斑そう痒、皮膚炎	アレルギー性皮疹
血　液	白血球減少(26.8%)、血小板減少、貧血		
呼吸器		咳嗽、PaO_2減少	
精神神経系		意識障害、頭痛	
感染症		帯状疱疹	肺炎、腹膜炎
その他	全身倦怠感(36.6%)、発熱(31.7%)	結膜炎、筋肉痛、背部痛	腹水、CRP上昇

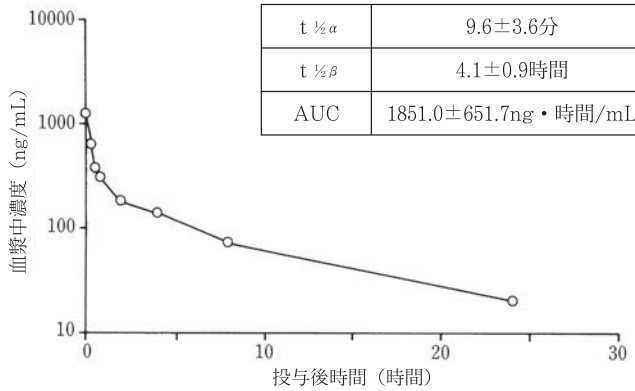
14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤1バイアルに添付の溶解液7.5mLを注入して溶解する。

14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤はpH6以下では安定性が低下するので、点滴静注の場合は、調製後2時間以内に投与すること。

14.2.2 本剤の尿中への排泄を促進するため、投与前後にそれぞれ500～1000mLの輸液を行うことが望ましい。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)及びその他の悪性腫瘍患者15例に本剤の3～7mg/m²[注)]を静脈内投与した場合、二相性の減衰を示し、α相の半減期は7～10分、β相の半減期は3～4時間であった。

投与量：5mg/m²(患者4例)の場合



t ½α	9.6±3.6分
t ½β	4.1±0.9時間
AUC	1851.0±651.7ng・時間/mL

16.5 排泄

ATL及びその他の悪性腫瘍患者15例に本剤の3～7mg/m²注)を静脈内投与した場合、速やかに腎より排泄され、尿中排泄量は24時間で72～85%であった。

注)本剤の承認された用量は1回4～5mg/m²(体表面積)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 国内前期第Ⅱ相臨床試験

ATL、ヘアリーセル白血病(HCL)及び類縁疾患に対する本剤の抗腫瘍効果、安全性を検討することを目的とした多施設共同オープン試験において、ATL患者46例及びHCL患者11例に本剤4～5mg/m²/週の4回投与を1クールとし、1～2週空けて次のクールに移行する投与方法で静脈内投与した。ただし、HCL患者では2週に1回の投与も可能とした。ATL及びHCL患者のうち、有効性解析対象(ATL患者30例、HCL患者10例)における本剤の奏効率は次のとおりであった。

病　型		奏効率
ATL	急性型	23.5% (4/17)
	リンパ腫型	33.3% (1/3)
	慢性型	33.3% (2/6)
	くすぶり型	75.0% (3/4)
	小計	33.3% (10/30)
HCL		100.0%(10/10)

ATL及びHCL患者のうち、安全性解析対象(ATL患者31例、HCL患者10例)において副作用(自他覚症状)は70.7%(29/41例)、臨床検査値異常は53.7%(22/41例)に認められた。

主な副作用(自他覚症状)は食欲不振43.9%(18/41例)、悪心・嘔吐39.0%(16/41例)、全身倦怠感36.6%(15/41例)、発熱31.7%(13/41例)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少26.8%(11/41例)、ALT上昇12.2%(5/41例)、ヘモグロビン減少12.2%(5/41例)であった[8)、9)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペントスタチンは、ADAを強力に阻害する。ペントスタチンを生体に投与すると、ADAの阻害の結果としてデオキシアデノシンなどの抗腫瘍効果を有するアデノシン誘導体が出現し、これらの誘導体が抗腫瘍作用を発揮すると推察されている[10)]。

18.2 抗腫瘍作用

*in vivo*において、P388、L1210などのマウス実験腫瘍に対する効果は認められていないが、ラットの実験腫瘍に対する効果が報告されている[11)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペントスタチン(Pentostatin)

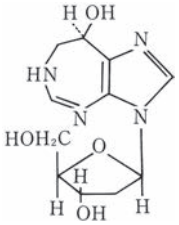
慣用名：2′-デオキシコホルマイシン、DCF

化学名：(*R*)-3-((*2R, 4S, 5R*)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl) tetrahydrofuran-2-yl)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo [4,5-*d*][1,3]diazepin-8-ol

分子式：$C_{11}H_{16}N_4O_4$

分子量：268.27

構造式：



性状：ペントスタチンは、白色～微黄褐色の粉末である。

22. 包装

1 バイアル(溶解液7.5mL添付)

23. 主要文献

1) Gryn, J. et al：Bone Marrow Transplantation. 1993;12:217-220
2) Miser, J. S. et al：Am. J. Clin. Oncol. 1992;15(6):490-493
3) Cheson, B. D. et al：J. Clin. Oncol. 1994;12(10):2216-2228
4) 渕上　勝野ほか：基礎と臨床　1991；25(13)：3977-3997
5) Airhart, M. J. et al：TERATOLOGY. 1993;47:17-27
6) 社内資料：相互作用に関する動物実験
7) Steinmetz, J. C. et al：Am. J. Med. 1989;86:499-500
8) 下山　正徳ほか：Jpn. J. Clin. Oncol. 1992;22(6):406-410
9) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験成績
10) Smyth, J. F. et al：Can. Chem. Pharm. 1980;5:93-101
11) Annual Report, FDA, 1988

24. 文献請求先及び問い合わせ先

KMバイオロジクス株式会社　くすり相談窓口
〒860-8568　熊本市北区大窪一丁目6番1号
フリーダイヤル 0120-345-724

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号

**2014年10月改訂（第11版）
*2012年４月改訂

劇薬
**処方箋医薬品注）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

抗悪性腫瘍剤

ペラゾリン®細粒400mg
ペラゾリン®細粒800mg

PERAZOLIN® Fine Granules

ソブゾキサン製剤

日本標準商品分類番号
874291

	細粒400mg	細粒800mg
承認番号	22000AMX00793	22000AMX00794
薬価収載	2008年６月	2008年６月
販売開始	1994年７月	1994年７月
再審査結果	2006年12月	2006年12月

【警告】
本剤の使用に当たっては，骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで，本剤が適切と判断される症例についてだけ行う。なお，本剤の開始に当たっては，添付文書を熟読する。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させ，重症感染症を併発し致命的となることがある。〕
2. 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

組成：1g中，ソブゾキサン800mgを含有する。
添加物：クロスカルメロースNa，ヒドロキシプロピルセルロース，硬化油，軽質無水ケイ酸，タルク，乳糖水和物
製剤の性状：白色の細粒でにおいはない。
識別コード：ZY001：ペラゾリン細粒400mg（0.5ｇ包）
ZY002：ペラゾリン細粒800mg（1.0ｇ包）

【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解
悪性リンパ腫，成人T細胞白血病リンパ腫

【用法・用量】

ソブゾキサンとして，通常成人には1日1600mgを1回又は2回に分割，5日間連続経口投与し，2～3週間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。
なお，年齢，症状により適宜増減するが，病期によっては1日2400mgまで増量できる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)消化管潰瘍又は出血傾向のある患者〔血小板減少に伴い，出血症状を増悪させることがある。〕
(2)骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
(3)肝障害のある患者〔肝障害を増悪させることがある。〕
(4)腎障害のある患者〔本剤は腎臓から排泄されるので，高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
(5)感染症を合併している患者〔白血球減少に伴い，感染症を増悪させることがある。〕
(6)水痘患者〔致命的全身症状があらわれることがある。〕
(7)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意
(1)病状が高度に進行した患者（全身状態が悪い患者，血清LDH値が異常高値を示している患者等）では，特に骨髄抑制等の副作用が強くあらわれることがあるので，警告，禁忌，慎重投与の項を参照し，本剤が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
(2)**骨髄抑制**等の重篤な副作用が起こることがあり，致命的な経過をたどることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。なお1クール目に致命的な経過をたどることが多いので，特に頻回に末梢血液検査を行うこと。前治療により骨髄機能が低下している患者では，骨髄抑制が強くあらわれることがあるので，これらの患者では投与量を適宜減量し，臨床検査値に十分注意すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。また，これらの副作用は使用が長期間にわたると遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。
(3)他の抗悪性腫瘍剤，放射線照射を併用する場合には，骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので，患者の状態を観察しながら，減量するなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕
(4)感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
(5)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤・放射線照射	併用により骨髄抑制等の副作用が増強することがある。副作用が増強した場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。

4. 副作用
副作用の概要（再審査終了時）
承認までの臨床試験及び承認後の調査における安全性評価対象症例1,102例中，副作用の発現率は86.6%（954例）であった。
主なものは白血球減少59.1%（651例），血小板減少34.9%（385例），貧血26.5%（292例），赤血球減少14.2%（157例），ヘモグロビン減少14.0%（154例），汎血球減少8.3%（92例），好中球減少3.6%（40例）等の骨髄抑制の他，食欲不振11.9%（131例），悪心・嘔吐10.5%（116例）等であった。

(1)重大な副作用
1）汎血球減少，白血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血（5%以上）：このような副作用が発現した場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。
2）出血傾向（0.1～5%未満）：このような副作用が発現した場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。なお，消化管潰瘍のある患者で，出血傾向が増悪したとの報告がある。
3）間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎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。

(2)その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満
肝臓	AST（GOT），ALT（GPT）上昇	総蛋白減少，LDH上昇，AI－P上昇，高ビリルビン血症等
腎臓		BUN上昇，蛋白尿，クレアチニン上昇，電解質異常等
消化器	食欲不振，悪心・嘔吐	下痢，口内炎，口渇感，便秘，心窩部痛，腹痛等
皮膚		脱毛，皮疹等
精神神経系		頭痛，全身倦怠感等
その他		発熱，味覚異常等

5．高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しており，本剤の投与で貧血等の副作用が高い頻度で発現している。また，本剤は，主として腎臓から排泄されるが，高齢者では腎機能が低下していることが多いため，高い血中濃度が持続するおそれがある。用量並びに投与間隔に留意して，患者の状態を観察しながら，例えば低用量（800mg／日）からの投与等，慎重に投与すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。

6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴ 動物実験で胎児毒性（胎児吸収，発育遅延，骨化遅延）が報告されているので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

⑵ 動物実験で乳汁中への移行が報告されているので，授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。

7．小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。やむを得ず投与する場合は，観察を十分に行い，慎重に投与すること。

8．その他の注意

⑴ 成人Ｔ細胞白血病リンパ腫の治療の場合，末梢血を随時検査し，投与期間を短縮又は延長すること。

⑵ 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に，急性白血病，骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

⑶ マウス及びラットを用いたがん原性試験では，発癌性を示唆する所見を認めなかった。ただし，ラットの52週間慢性毒性試験において，最高用量で慢性腎症の進行に伴い腎臓に前癌病変がみられたとの報告がある。[1)]

【薬物動態】[2)]

血中濃度及び尿中排泄

癌患者に単回経口投与した結果では，血中に未変化体は存在せず，主代謝物の血中濃度は，投与２時間までに最高血中濃度に達する。癌患者へ５日間連続経口投与した結果では，１日目と５日目の血中濃度の推移に差はなく，蓄積傾向は認められなかった。血中濃度の半減期は約５時間である。一方ＡＵＣは投与量に応じて増加した。また，本剤の蛋白結合率は２％以下である。

【臨床成績】[3)4)5)6)7)8)9)]

1．臨床効果

国内延べ64施設で総計262例について実施された臨床試験の結果，疾患別奏効率（寛解率）は，完全例232例中，悪性リンパ腫28.3％（32/113例），成人Ｔ細胞白血病リンパ腫43.5％（10/23例）であり，適格例246例中，悪性リンパ腫27.6％（32/116例），成人Ｔ細胞白血病リンパ腫43.5％（10/23例）であった。

2．副作用及び臨床検査値の変動（固形癌含む）

⑴ 副作用

安全性解析対象例は217例であり，副作用発現率は50.2％（109/217例）で，主なものは食欲不振37.8％（82/217例），悪心・嘔吐24.0％（52/217例），下痢13.4％（29/217例），口内炎10.6％（23/217例），口渇感1.8％（4/217例），便秘1.4％（3/217例），腹痛0.9％（2/217例），心窩部痛0.9％（2/217例）等の消化器症状や脱毛6.5％（14/217例），出血傾向2.3％（5/217例），発熱1.8％（4/217例），頭痛1.4％（3/217例），全身倦怠感0.9％（2/217例），筋肉痛0.5％（1/217例）等であった。

⑵ 臨床検査値異常

臨床検査値異常発現率は74.2％（161/217例）で，主なものは白血球減少65.3％（141/216例），赤血球減少45.4％（98/216例），血小板減少30.1％（65/216例），ヘモグロビン減少47.7％（103/216例），ヘマトクリット値減少32.3％（40/124例）等の骨髄抑制やＡＳＴ（ＧＯＴ）上昇4.6％（10/217例），ＡＬＴ（ＧＰＴ）上昇5.1％（11/217例），ビリルビン上昇0.5％（1/217例），総蛋白減少2.3％（5/217例），Ａ/Ｇ比減少0.5％（1/217例），ＬＤＨ上昇1.4％（3/217例）等の肝機能検査値の異常並びにＢＵＮ上昇0.9％（2/217例），クレアチニン上昇0.9％（2/217例），尿蛋白陽性0.9％（2/217例）等の腎機能検査値の異常が認められた。

⑶ 相互作用

他の抗悪性腫瘍剤との併用において，白血球減少86.0％（37/43例），血小板減少76.7％（33/43例），貧血67.4％（29/43例）等の骨髄抑制の増強が認められている。

【薬効薬理】

1．抗腫瘍作用 [10)11)]

マウスのL1210及びP388白血病，ルイス肺癌，B16メラノーマ，Colon26結腸癌，Colon38結腸癌，M5076カルシノーマ及びラットの腹水肝癌ＡＨ-13，ＡＨ-66に対し，抗腫瘍作用を示した。ヒトのＲＰＭＩ8402白血病，ＭＸ-1乳癌，ＬＸ-1肺癌，Ｃｏ-4結腸癌に対しても抗腫瘍作用を示した。

2．作用機序 [12)13)]

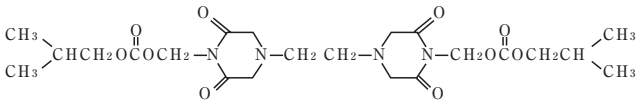
細胞周期のG2M期にある細胞に対し，殺細胞作用を示す。ＤＮＡ鎖の切断を伴わずにトポイソメラーゼⅡを阻害することにより，染色体の凝縮異常を示し，多核細胞が出現し，細胞が死滅すると考えられる。この殺細胞作用は濃度と時間に依存して増強する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソブゾキサン（Sobuzoxane）

化学名：1,1'-ethylenedi-4-isobutoxycarbonyloxymethyl-3,5-dioxopiperazine

化学構造式：



分子式：$C_{22}H_{34}N_4O_{10}$

分子量：514.53

性　状：ソブゾキサンは白色の結晶である。クロロホルム，ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルに溶けやすく，エタノール又はエーテルに極めて溶けにくく，水にほとんど溶けない。

融　点：132.9～134.1℃

【包　　装】

ペラゾリン細粒400mg（0.5ｇ包）：20包

ペラゾリン細粒800mg（1.0ｇ包）：20包

【主要文献】

1）清水　康資　他：医薬品研究 **27**（3）483（1991）

2）古江　尚　他：癌と化学療法 **17**（7）1287（1990）

3）冨永　信彦　他：癌と化学療法 **18**（14）2441（1991）

4）陰山　克　他：癌の臨床 **37**（11）1242（1991）

5）中山　志郎　他：癌と化学療法 **18**（12）2179（1991）

6）正岡　徹　他：癌と化学療法 **19**（3）339（1992）

7）山田　一正　他：癌と化学療法 **18**（14）2447（1991）

8）Ohno, R., et al.：Cancer **71**（7）2217（1993）

9）Kagami, Y., et al.：Int. J. Hematol. **64**, 221（1996）

10）Narita, T., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. **26**, 193（1990）

11）Narita, T., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. **28**, 235（1991）

12）Tanabe, K., et al.：Cancer Res. **51**, 4903（1991）

13）Ishida, R., et al.：Cancer Res. **51**, 4909（1991）

＊【文献請求先】

全薬工業株式会社 医薬情報部 営業学術課
〒112-8650 東京都文京区大塚 5－6－15
TEL 03-3946-1119
FAX 03-3946-1103

＊【製造販売元】

全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

タルグレチンカプセル 75mg
—皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫—

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ミノファーゲン製薬にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的以外に利用することはできません。

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

略語・略号一覧....3
1.8　添付文書（案）....4
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠....4
1.8.1.1　効能又は効果（案）....4
1.8.1.2　効能又は効果に関連する注意....4
1.8.1.3　効能又は効果の設定根拠....4
1.8.1.4　効能又は効果に関連する注意の設定根拠....5
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠....5
1.8.2.1　用法及び用量（案）....5
1.8.2.2　用法及び用量に関連する注意....6
1.8.2.3　用法及び用量の設定根拠....7
1.8.2.4　用法及び用量に関連する注意の設定根拠....7
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠....8
1.8.4　主要文献....14
1.8.5　添付文書（案）....16

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ATL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
mSWAT	modified severity-weighted assessment tool	（体表面積中の病変面積の割合を病変種類で重みづけし，スコア化して皮膚病変を評価する指標）

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

ベキサロテン（以下,「本剤」）は，本邦において 2016 年に「皮膚 T 細胞性リンパ腫」を効能又は効果として承認されている。

本剤の「皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫」に対する適応追加に係る承認事項一部変更承認申請（以下,「一変申請」）における既存の添付文書からの変更箇所を下線で示した。

1.8.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果

皮膚 T 細胞性リンパ腫

皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫

1.8.1.2 効能又は効果に関連する注意

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。

5.2 皮膚以外の病変（内臓等）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈皮膚 T 細胞性リンパ腫〉

5.3 未治療の皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

〈皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫〉

5.5 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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2 参照］

1.8.1.3 効能又は効果の設定根拠

今回の一変申請における効能又は効果は，成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対して実施した第 II 相試験（以下,「B-1801 試験」）及び B-1801 試験で一定の有効性が認められた ATL 患者を対象に実施した継続投与試験（以下,「B-1901 試験」）の結果を踏まえ，設定した。

B-1801 試験は，皮膚病変を有する ATL 患者のうち，くすぶり型及び予後不良因子を有さない慢性型（インドレント ATL）を主な対象とした。また，急性型，リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型（アグレッシブ ATL）も過去の化学療法（分子標的薬を含む）で寛解が得られ，皮膚病変の残存・再発を認めたものの，病勢が安定している症例に限り対象とした。主要評価項目である Modified Severity-weighted Assessment Tool（mSWAT）による奏効率（総合最良効果）は，主解析である開始用量 300 mg/m^2/day 群では 70.6%（12/17 例）［95%信頼区間：46.9～86.7%］，副次解析である開始用量 100 mg/m^2/day 群では 50.0%（6/12 例）［95%信頼区間：25.4～74.6%］であった。いずれの開始用量群においても奏効率の 95%信頼区間の下限値が B-1801 試験であらかじめ設定していた閾値奏効率 15%を上回っていたことが確認された。

B-1901 試験は，B-1801 試験における 24 週間投与終了時点で本剤による効果が認められ，引き続き治療の継続を希望する被験者を対象とし，一律に投与期間を設定せず，被験者個々に，治験中止基準のいずれかに該当するまで本剤による治療を継続した。mSWAT による奏効期間及び無増悪期に関する評価から，本剤投与により ATL の皮膚病変に対して有効性を認めた症例では，本剤を長期投与することで長期間にわたり奏効を持続することが確認された。

また，本剤の ATL 患者における安全性プロファイルは，CTCL 患者における安全性プロファイルと類似していることが確認され，ATL 患者に対して本剤を長期投与した場合に特有の新たな有害事象の発現は認めなかった。

B-1801 試験及び B-1901 試験の結果を踏まえ，皮膚病変を有する ATL 患者に対する本剤の長期的な有効性及び安全性が確認されたことから，予定される効能又は効果を「皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定した。

1.8.1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

対象とする疾患の診断には専門性を有すること，B-1801 試験及び B-1901 試験において ATL の皮膚病変以外の病変に対して十分な評価は実施できていないことから，上記のような効能又は効果に関連する注意を設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

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

1.8.2.2 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

300mg/m^2（初回投与量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

200mg/m^2（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

100mg/m^2（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

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

用量調節の目安

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

Grade は NCI-CTCAE version 4.0 による。

1.8.2.3 用法及び用量の設定根拠

B-1801 試験は，投与群を開始用量 300 mg/m^2/day 群と開始用量 100 mg/m^2/day 群の 2 群に分けて本剤を 24 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。また，B-1901 試験は，最大用量を 300 mg/m^2/day として本剤を長期投与した際の有効性及び安全性を検討した。

B-1801 試験及び B-1901 試験の結果を踏まえ，既承認の CTCL 患者に対する用法及び用量と同様の用法及び用量にて，皮膚病変を有する ATL 患者に対する本剤の忍容性が確認されたことから，今回の一変申請における予定される用法及び用量としては，既承認の CTCL 患者に対する用法用量と同一の「通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

B-1801 試験及び B-1901 試験の結果からは，ATL 患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用に関する有効性及び安全性が確立していないことから，本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用に関する注意喚起を記載した。また，B-1801 試験及び B-1901 試験の結果を踏まえ，既承認の CTCL 患者に対する用量調節基準と同様の用量調節基準を設定することで，皮膚病変を有

する ATL 患者に対する本剤の副作用のマネジメントが可能であったことから，既承認の CTCL 患者に対する注意に準じて用法及び用量に関連する注意を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の作成にあったっては，本剤の非臨床試験成績及び臨床試験成績の結果を踏まえて設定した。

記載案（下線：変更箇所，取消線：削除箇所）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。［2.1、8.1、9.4.1、9.5 参照］ 1.2 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	既承認の添付文書のとおり。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5 参照］ 2.2 重度の肝障害のある患者［9.3.1 参照］ 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.4 ビタミン A 製剤を投与中の患者［10.1 参照］ 2.5 ビタミン A 過剰症の患者［ビタミン A 過剰症が増悪するおそれがある。］	既承認の添付文書のとおり。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用すること。［1.1、9.4.1 参照］ 8.2 脂質異常症（高トリグリセリド血症、高コレステロール血症等）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を実施すること。［11.1.1 参照］ 8.3 膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の急性膵炎に関する初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。また、定期的に膵酵素を含む検査を実施すること。［9.1.1、11.1.2 参照］ 8.4 下垂体性甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン等の測定）を実施し、遊離サイロキシ	既承認の添付文書のとおり。

記載案（下線：変更箇所，取消線：削除箇所）	設定根拠
ンが基準値から 25%以上低下した場合には、レボチロキシンナトリウムの投与を行うこと。［11.1.3 参照］ 8.5 低血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］ 8.6 白血球減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］ 8.7 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5 参照］ 8.8 光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光や UV 光線の照射を避けるよう患者を指導すること。［11.2、15.2.1 参照］ 8.9 白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には眼科を受診するよう患者に指導すること。［11.2、15.2.2 参照］	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 膵炎の既往歴又は危険因子を有する患者 膵炎が発現するおそれがある。また、本剤投与による高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。［8.3、11.1.2 参照］ 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝障害のある患者 投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。［2.2 参照］ 9.3.2 肝障害のある患者（重度の肝障害のある患者を除く） 本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。 9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性 妊娠する可能性がある女性には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しない。妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。［1.1、8.1、9.5 参照］ ・ 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある女性で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少なくとも 1 カ月前から、投与中及び投与終了後少なくとも 1 カ月後までは必ず避妊さ	既承認の添付文書のとおり。

<table>
<tr><th>記載案（下線：変更箇所，取消線：削除箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>せること。
・ 本剤の投与は次の正常な生理周期の 2 日又は 3 日目まで開始しないこと。
・ 本剤の投与開始前 1 週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
・ 本剤の投与期間中は定期的に妊娠検査を実施すること。
・ 本剤が経口避妊薬の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。
9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性
男性に投与する場合には、投与期間中及び投与終了後少なくとも 3 カ月以上は避妊させること。本剤はマウス及びイヌを用いた動物実験において、精子形成能に異常を起こすことが報告されている。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットの胚・胎児発生に関する試験で、外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出）、内臓異常（小眼球）、骨格異常・変異（頭蓋骨、椎骨及び胸骨）並びに骨化遅延が認められている。また、ベキサロテンは合成レチノイドであることから、ビタミン A 過剰誘発催奇形性のおそれがある。［1.1、2.1、9.4.1 参照］

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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。</td><td></td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は CYP3A を誘導することが示されている。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<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>ビタミン A 製剤
チョコラ A 等</td><td>ビタミン A 過剰症と類似した副作用症状を発現するおそれがある。</td><td>本剤はビタミン A と同じレチノイドである。</td></tr></table>
10.2 併用注意（併用に注意すること）</td><td>既承認の添付文書のとおり。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">記載案（下線：変更箇所，取消線：削除箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td><td rowspan="6"></td></tr>
<tr><td>CYP2C8 阻害剤
ゲムフィブロジル（国内未承認）等</td><td>ゲムフィブロジルとの併用により本剤の血中トラフ濃度が約 4 倍上昇した。
本剤の作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>CYP2C8 の阻害により本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>CYP3A の基質
アトルバスタチン、シンバスタチン、ミダゾラム等</td><td>本剤との併用によりアトルバスタチンの AUC が約 50%低下した。</td><td>本剤の CYP3A 誘導作用により、併用薬剤の代謝が促進されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>糖尿病用薬
インスリン、スルホニルウレア系薬剤、チアゾリジン系薬剤等</td><td>糖尿病用薬との併用により、低血糖を発現した例が認められている。</td><td>本剤が血糖降下作用を増強する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>紫外線療法
PUVA 療法、UVB 療法等</td><td>NB-UVB 療法との併用により、光線過敏症を発現した例が認められている。</td><td>本剤は in vitro 試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。</td></tr>
<tr><td colspan="3">11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 脂質異常症
高トリグリセリド血症（60.4%）、高コレステロール血症（47.9%）、脂質異常症（12.5%）があらわれることがある。［8.2 参照］
11.1.2 膵炎（頻度不明）
膵炎があらわれることがあり、高トリグリセリド血症とともに急性膵炎を発現した例が報告されている。腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.3、9.1.1 参照］
11.1.3 下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖
下垂体性甲状腺機能低下症（83.3%）、低血糖（頻度不明）等の内分泌障害があらわれることがある。内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有</td><td>CTCL 患者を対象とした第 I/II 相試験（治験番号：B-1101）、ATL 患者を対象とした第 II 相試験の継続試験（治験番号：B-1901）における安全性評価対象例の集計結果に基づき記載した。
なお，B-1901 試験の安全性評価対象例には，ATL 患者を対象とした第 II 相試験（治験番号：B-1801）の安全性評価対象例も含む。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>記載案（下線：変更箇所，取消線：削除箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。［8.4、8.5 参照］
11.1.4 白血球減少症（16.7%）、好中球減少症（22.9%）、貧血（10.4%）［8.6 参照］
11.1.5 肝不全、肝機能障害
肝不全（頻度不明）、AST、ALT、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（20.8%）があらわれることがある。［8.7 参照］
11.1.6 感染症
肺炎（頻度不明）、敗血症（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれることがある。
11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）
11.1.8 血栓塞栓症
肺塞栓症（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、脳血管発作（頻度不明）等があらわれることがある。
11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）
筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
11.1.10 重度の皮膚障害
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（2.1%）、薬疹（2.1%）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
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td>低 HDL コレステロール血症、高カリウム血症、食欲減退、血中コレステロール増加、高尿酸血症、低アルブミン血症、高脂血症、低比重リポ蛋白増加</td><td>食欲不振、低蛋白血症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>~~血小板数増加~~</td><td>リンパ球数減少、血小板数増加、血小板増加症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長</td><td>末梢性浮腫、骨髄機能不全、リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症</td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td></td><td>血中甲状腺刺激ホルモン減</td><td>甲状腺機能低下症</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

記載案（下線：変更箇所，取消線：削除箇所）				設定根拠
		少、サイロキシン減少、遊離サイロキシン減少		
循環器		洞性不整脈、深部静脈血栓症、心電図 QT 延長		
胃腸障害	~~悪心、嘔吐~~	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、上腹部痛、下痢、血便排泄、口内炎、口腔粘膜剥脱、歯の異常感覚	~~下痢~~	
皮膚		そう痒症、ざ瘡、脱毛症、皮膚炎、皮膚乾燥、爪甲剥離症、光線過敏症注 1)、皮脂欠乏症	~~そう痒症~~、発疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱	
腎臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加	血中尿素窒素増加	
その他	~~頭痛、~~倦怠感	頭痛、味覚障害、片耳難聴、咳嗽、筋痙縮、不安、無感情、不眠症、白内障注 2)、緑内障、虹彩毛様体炎、耳管開放、発声障害、鼻漏、喀痰増加、脂肪肝、背部痛、胸部不快感、状態悪化、顔面浮腫、浮腫、発熱、非心臓性胸痛、疾患前駆期、凍瘡	無力症、ホルモン値変動／ホルモン値異常、疼痛、~~発~~熱、感染／細菌感染、悪寒、~~背部痛、白内障~~	

注 1）［8.8 参照］
注 2）［8.9 参照］

記載案（下線：変更箇所，取消線：削除箇所）	設定根拠
13. 過量投与 海外臨床試験において、1 日 300mg/m^2（体表面積）を超える用量を反復投与した際に、高コレステロール血症、白血球減少症、下痢等の発現率が高くなったとの報告がある。	既承認の添付文書のとおり。
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。	既承認の添付文書のとおり。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 海外において本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されている。 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 *In vitro* 試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。［8.8 参照］ 15.2.2 ラット 26 週間反復投与試験において 3mg/kg 以上、イヌ 39 週間反復投与試験において 10mg/kg 以上の用量で、不可逆性の白内障が認められている。［8.9 参照］	既承認の添付文書のとおり。

1.8.4 主要文献

（1） 社内資料：国内第 I/II 相試験（B-1101 試験）（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.6）
（2） 社内資料：海外第 I 相試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.10）
（3） 社内資料：薬物動態試験（L1069-61 試験）（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.5）
（4） 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.4.2）
（5） 社内資料：ヒト肝ミクロソーム CYP 同定試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.5.3）
（6） 社内資料：海外第 II 相試験（L1069DM-01 試験）（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.1）
（7） 社内資料：ヒト肝ミクロソーム CYP 阻害試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.5.4）
（8） 社内資料：国内第 II 相試験（B-1801 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD ●.●.●.●）
（9） 社内資料：国内第 II 相試験（B-1901 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD ●.●.●.●）
（10） 社内資料：RXR 結合性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
（11） Qin, S., et al.：J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008；112：25-31.
（12） 社内資料：*In vitro* 抗腫瘍試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.3）
（13） 社内資料：*In vitro* 抗腫瘍試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD ●.●.●.●）
（14） Zhang, C., et al.：Clin. Cancer Res. 2002；8：1234-1240.
（15） 社内資料：*In vivo* 抗腫瘍試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.3）

（16） 社内資料：*In vivo* 抗腫瘍試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD ●.●.●.●）

1.8.5 添付文書（案）

既存の添付文書からの変更箇所を下線で示した。

添付文書（案）

XXXX 年 X 月改訂（第 X 版、効能変更）

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22800AMX00025000
販売開始	2016 年 6 月

貯　　法：室温保存
有効期間：24 箇月

劇薬、処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤
ベキサロテンカプセル

タルグレチン®カプセル75mg

Targretin®capsules 75mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[1.1、9.5 参照]
2.2 重度の肝障害のある患者［9.3.1 参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.4 ビタミン A 製剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.5 ビタミン A 過剰症の患者［ビタミン A 過剰症が増悪するおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

皮膚 T 細胞性リンパ腫
皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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。
5.2 皮膚以外の病変（内臓等）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈皮膚 T 細胞性リンパ腫〉

5.3 未治療の皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

〈皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

300mg/m^2（初回投与量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

200mg/m^2（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

100mg/m^2（減量時用量）投与時における体表面積換算によるカプセル数

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

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

用量調節の目安

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

Grade は NCI-CTCAE version 4.0 による。

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

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

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

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

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

8.9 白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には眼科を受診するよう患者に指導すること。[11.2、15.2.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵炎の既往歴又は危険因子を有する患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.2 参照]

9.3.2 肝障害のある患者(重度の肝障害のある患者を除く)

本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

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

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

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットの胚・胎児発生に関する試験で、外表異常(口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出)、内臓異常(小眼球)、骨格異常・変異(頭蓋骨、椎骨及び胸骨)並びに骨化遅延が認められている。また、ベキサロテンは合成レチノイドであることから、ビタミンA 過剰誘発催奇形性のおそれがある。[1.1、2.1、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

10. 相互作用
本剤はCYP3Aを誘導することが示されている。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA製剤 チョコラA等[2.4参照]	ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を発現するおそれがある。	本剤はビタミンAと同じレチノイドである。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

11.1 重大な副作用
11.1.1 脂質異常症
高トリグリセリド血症（60.4%）、高コレステロール血症（47.9%）、脂質異常症（12.5%）があらわれることがある。[8.2参照]

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

11.1.3 下垂体性甲状腺機能低下症、低血糖
下垂体性甲状腺機能低下症（83.3%）、低血糖（頻度不明）等の内分泌障害があらわれることがある。内分泌障害により異常が認められた場合には、必要に応じて、内分泌障害の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。[8.4、8.5参照]

11.1.4 白血球減少症（16.7%）、好中球減少症（22.9%）、貧血（10.4%）[8.6参照]

11.1.5 肝不全、肝機能障害
肝不全（頻度不明）、AST、ALT、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（20.8%）があらわれることがある。[8.7参照]

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

11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）

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

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

11.1.10 重度の皮膚障害
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（2.1%）、薬疹（2.1%）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

	10%以上	10%未満	頻度不明
代謝		低ＨＤＬコレステロール血症、高カリウム血症、食欲減退、血中コレステロール増加、高尿酸血症、低アルブミン血症、高脂血症、低比重リポ蛋白増加	食欲不振、低蛋白血症
血液		リンパ球数減少、血小板数増加、血小板増加症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	末梢性浮腫、骨髄機能不全、リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン減少、サイロキシン減少、遊離サイロキシン減少	甲状腺機能低下症
循環器		洞性不整脈、深部静脈血栓症、心電図QT延長	
胃腸障害		悪心、嘔吐、腹痛、便秘、上腹部痛、下痢、血便排泄、口内炎、口腔粘膜剥脱、歯の異常感覚	
皮膚		そう痒症、ざ瘡、脱毛症、皮膚炎、皮膚乾燥、爪甲剥離症、光線過敏症[注1)]、皮脂欠乏症	発疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱
腎臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加	血中尿素窒素増加
その他	倦怠感	頭痛、味覚障害、片耳難聴、咳嗽、筋痙縮、不安、無感情、不眠症、白内障[注2)]、緑内障、虹彩毛様体炎、耳管開放、発声障害、鼻漏、喀痰増加、脂肪肝、背部痛、胸部不快感、状態悪化、顔面浮腫、浮腫、発熱、非心臓性胸痛、疾患前駆期、凍瘡	無力症、ホルモン値変動／ホルモン値異常、疼痛、発熱、感染／細菌感染、悪寒

注1）[8.8参照]
注2）[8.9参照]

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

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において本剤投与後に有棘細胞癌及び基底細胞癌の発現が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

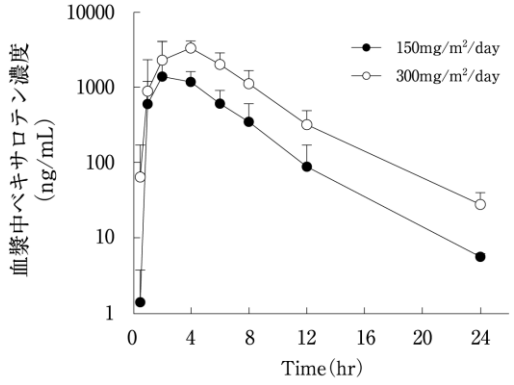
15.2.1 *In vitro* 試験（光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応）において光毒性が認められている。[8.8 参照]

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与 [1)]



単回経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度

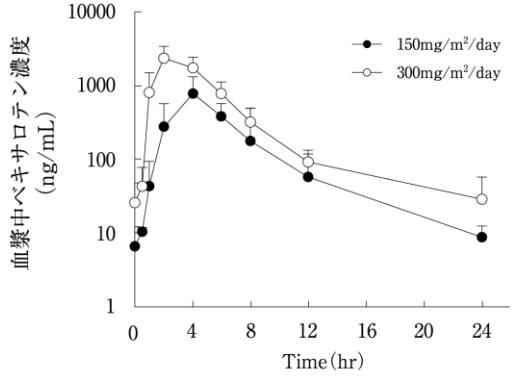
CTCL 患者におけるベキサロテン食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m²/day)	150	300
例数	3	6
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	7767±3071	20476±7603
C_{max} (ng/mL)	1512±547	3628±1370
T_{max} (h)	3.3±1.1	3.7±0.8
$t_{1/2}$ (h)	2.7±0.2	3.2±0.7

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与 [1)]

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



反復経口投与時の血漿中ベキサロテン濃度

CTCL 患者におけるベキサロテン食後反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m²/day)	150	300
例数	3	4
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	3831±2105	10815±3541
C_{max} (ng/mL)	777±545	2475±799
T_{max} (h)	4.1±0.1	2.5±0.9
$t_{1/2}$ (h)	3.7±0.9	4.2±1.1

平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響 [1)～3)]

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

各食事条件下で投与した薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

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

16.7 薬物相互作用

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

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈皮膚 T 細胞性リンパ腫〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

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

なお、病期ⅡA、ⅢB 及びⅣA 期の患者は組み入れ対象であったが結果的に組み入れられなかった。未治療の患者は

1/13 例（病期ⅡB 期、菌状息肉症）組み入れられたが、奏効が得られなかった。

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

注）mSWAT による評価で完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）であった患者

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

〈皮膚病変を有する成人Ｔ細胞白血病リンパ腫〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

皮膚病変を有する ATL 患者[注 1)]を対象とした国内第Ⅱ相試験において、17 例に本剤 300mg/m^{2}を 1 日 1 回、最大 24 週間、食後に経口投与した。また、本剤 300mg/m^{2}を 24 週間投与した後に一定の有効性が認められ[注 2)]、かつ被験者が投与継続を希望した場合には24週以降も投与を継続した。主要評価項目である mSWAT による奏効(完全寛解＋部分寛解）率（総合最良効果）は 70.6%（12/17 例）であり、効果判定の内訳は下表の通りであった[8)]。

注 1)以下の患者が対象とされた。
・インドレント ATL（くすぶり型及び予後不良因子を有さない慢性型）
・1 レジメン以上の化学療法により寛解が得られたアグレッシブ ATL（急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型、並びに急性転化したインドレント ALT 患者も含む）で皮膚病変以外の病勢が安定している患者

注 2) 投与開始後 24 週時点で、mSWAT 又は ATL 治療効果判定基準（一部改変）による評価で「増悪」に該当しない場合。

		寛解例数/評価例数	奏効（CR＋PR）注）率（総合最良効果）（95%信頼区間）（%）
全体		12/17	70.6%(46.9, 86.7)
病型別	インドレント ATL	10/14	71.4%
	アグレッシブ ATL	2/3	66.7%

注）mSWAT による評価で完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）であった患者

ATL 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、安全性評価対象 32 例中 31 例(96.9%)に副作用(臨床検査値の変動含む)が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症 24 例(75.0%)、高トリグリセリド血症 17 例(53.1%)、高コレステロール血症 10 例(31.3%)、好中球減少症 6 例(18.8%)、脂質異常症及び肝機能異常 5 例(15.6%)、低 HDL コレステロール血症及び白血球数減少 4 例(12.5%)、白血球減少症、倦怠感及び好中球数減少 3 例(9.4%)、貧血、高カリウム血症、頭痛、味覚障害、咳嗽、腹痛、便秘、そう痒症、筋痙縮、血中コレステロール増加、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びリンパ球数減少が各 2 例(6.3%)であった[9)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベキサロテンは、レチノイド X 受容体（RXRα、RXRβ 及び RXRγ）に結合し、転写を活性化することにより、アポトーシス誘導及び細胞周期停止作用を示し、腫瘍増殖を抑制すると推測されている[10)～14)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

ベキサロテンは、ヒト CTCL 由来 HH 及び HuT78 細胞株、並びにヒト ATL 由来 ATN-1 細胞株の増殖を抑制した[12)～14)]。

18.2.2 *In vivo*

ベキサロテンは、HH 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウス及び ATN-1 細胞株を皮下移植した非肥満型糖尿病/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[15)，16)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベキサロテン（Bexarotene）（JAN）

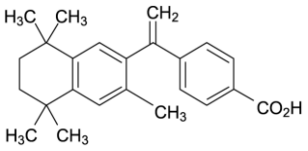
化　学　名：4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethenyl]benzoic acid

分　子　式：$C_{24}H_{28}O_2$

分　子　量：348.48

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

化学構造式：



融　　点：約 225～227℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

23. 主要文献

1) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B-1101 試験）（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.6）
2) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.10）
3) 社内資料：薬物動態試験（L1069-61 試験）（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.5）
4) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.4.2）
5) 社内資料：ヒト肝ミクロソーム CYP 同定試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.5.3）
6) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（L1069DM-01 試験）（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.1）
7) 社内資料：ヒト肝ミクロソーム CYP 阻害試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.5.4）
8) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（B-1801 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD ●.●.●.●）
9) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（B-1901 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD ●.●.●.●）
10) 社内資料：RXR 結合性試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
11) Qin, S., et al.：J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008；112：25-31.

12) 社内資料：*In vitro* 抗腫瘍試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.3）
13) 社内資料：*In vitro* 抗腫瘍試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD ●.●.●.●）
14) Zhang, C., et al. : Clin. Cancer Res. 2002 ; 8 : 1234-1240.
15) 社内資料：*In vivo* 抗腫瘍試験（2016 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.2.3）
16) 社内資料：*In vivo* 抗腫瘍試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD ●.●.●.●）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ミノファーゲン製薬 くすり相談窓口
TEL 03（5909）2322　FAX 03（5909）2324

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社ミノファーゲン製薬
東京都新宿区西新宿3−2−11

タルグレチンカプセル 75mg
—皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫—

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ミノファーゲン製薬にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的以外に利用することはできません。

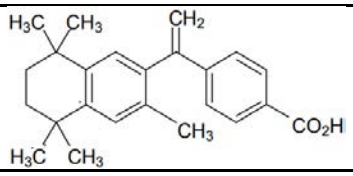
株式会社ミノファーゲン製薬

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エテニル]安息香酸</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>皮膚 T 細胞性リンパ腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはベキサロテンとして 1 日 1 回 300mg/m^2（体表面積）を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ベキサロテン
製剤：タルグレチン®カプセル 75mg（1 カプセル中ベキサロテン 75 mg）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>LD50 (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>ラット ♂♀</td><td>経口</td><td>>1500</td></tr>
<tr><td>イヌ ♂♀</td><td>経口</td><td>>720</td></tr>
</table>
反復
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>無毒性量 (mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>26 週間</td><td>経口</td><td>3, 30, 100</td><td><3</td><td>血液凝固障害，肝臓腫大，水晶体混濁・白内障，副腎腫大，前胃扁平上皮肥厚，下垂体中間葉肥大，表皮肥厚，脱毛，胸腺重量減少，腎尿細管上皮の褐色色素沈着，大腿骨及び胸骨の軟骨肥大</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>39 週間</td><td>経口</td><td>1, 3, 10</td><td>≤1</td><td>肝細胞のグリコーゲン増加，副腎束状帯皮質細胞の脂肪滴増加，精細管上皮変性，セルトリ細胞空胞化，血液凝固障害，水晶体混濁・白内障</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率　100% (16 例/16 例)　　臨床検査値異常発現率　81.25% (13 例/16 例)
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>22</td><td>白血球数減少</td><td>13</td></tr>
<tr><td>高コレステロール血症</td><td>20</td><td>好中球数減少</td><td>4</td></tr>
<tr><td>高トリグリセリド血症</td><td>23</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3</td></tr>
<tr><td>白血球減少症</td><td>11</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>11</td><td>血小板数増加</td><td>2</td></tr>
</table>
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>株式会社ミノファーゲン製薬　製剤：輸入</td></tr>
</table>

【変更】（変更箇所を下線で示す）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	皮膚 T 細胞性リンパ腫 皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病リンパ腫
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	ATL 患者を対象とした第 II 相試験（B-1801 試験） 副作用発現率　96.9% (31 例/32 例)　臨床検査値異常発現率　34.4% (11 例/32 例) 副作用の種類　件数 甲状腺機能低下症　24 高コレステロール血症　16 高トリグリセリド血症　18 白血球減少症　4 好中球減少症　6 等 臨床検査値異常の種類　件数 白血球数減少　5 好中球数減少　4 血中コレステロール増加　2 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加　2 等 ATL 患者を対象とした第 II 相試験の継続投与試験（B-1901 試験） 副作用発現率　96.9% (31 例/32 例)　臨床検査値異常発現率　37.5% (12 例/32 例) 副作用の種類　件数 甲状腺機能低下症　24 高トリグリセリド血症　19 高コレステロール血症　17 好中球減少症　10 好中球数減少　7 白血球数減少　7 等 臨床検査値異常の種類　件数 白血球数減少　7 好中球数減少　7 リンパ球数減少　2 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加　2 血中コレステロール増加　2 等
会社	

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

該当なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-1	P180337	ベキサロテンのヒト成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）関連細胞株を用いるin vitro抗腫瘍試験	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	P190290	Bexaroteneのヒト成人T細胞白血病リンパ腫細胞株（ATN-1及びMT-1）移植免疫不全マウスを用いた抗腫瘍効果試験	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし

4.2.2 薬物動態試験

該当なし

4.2.3 毒性試験

該当なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3-1	M2.6.1	Swerdlow SH, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC;2017.
4.3-2	M2.6.1	Sawada Y, Hino R, Hama K, Ohmori S, Fueki H, Yamada S, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood. 2011;117(15): 3961-7.
4.3-3	M2.6.1	Yonekura K, Takeda K, Kawakami N, Kanzaki T, Kanekura T, Utsunomiya A. Therapeutic Efficacy of Etretinate on Cutaneous-type Adult T-cell Leukemia-Lymphoma. Acta Dermato-Venereologica. 2019;99(9):774-776.
4.3-4	M2.6.1	Richardson S, Budgin JB, Junkins-Hopkins JM, Vittorio CC, Lee J, Miller WT Jr, et al. Low-dose bexarotene and low-dose interferon alfa-2b for adult T-cell leukemia/lymphoma associated with human T-lymphotropic virus 1. Arch Dermatol. 2005;141(3):301-4.
4.3-5	M2.6.1	Lin JH, Kim EJ, Bansal A, Seykora J, Richardson SK, Cha XY, et al. Clinical and in vitro resistance to bexarotene in adult T-cell leukemia: loss of RXR-α receptor. Blood. 2008;112(6):2484-8.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当なし

5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当なし

5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-1	M18-01000-01	ヒト血漿中ベキサロテン濃度測定法の部分バリデーション	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考資料	なし

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当なし

5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当なし

5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当なし

5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.3　臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-1	B-1801_PPK-02	タルグレチンの母集団薬物動態／薬力学解析	[redacted]	－	－	－	社内資料	評価資料	あり

5.3.4　臨床薬力学(PD)試験報告書

該当なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

該当なし

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-1	B-1801	成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)患者に対するベキサロテンの有効性，安全性及び薬物動態を評価する，多施設共同，2用量並行群デザイン，無作為化，非盲検，第II相試験	株式会社ミノファーゲン製薬	20[redacted]～20[redacted]	日本15施設	国内	社内資料	評価資料	あり
5.3.5.2-2	B-1901	成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対するベキサロテン第II相試験の継続投与試験	株式会社ミノファーゲン製薬	20[redacted]～20[redacted]	日本8施設	国内	社内資料	評価資料	あり

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当なし

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

該当なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.6-1	-	Periodic safety update report for Targretin (Bexarotene)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	－	－	社内資料	－	なし

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.7.1　症例一覧表									
5.3.7-1	-	B-1801試験 症例一覧表 B-1901試験 症例一覧表	－	－	－	－	社内資料	評価資料	あり
5.3.7.2　有害事象一覧表									
5.3.7-2	-	B-1801試験 有害事象症例一覧表 B-1901試験 有害事象症例一覧表	－	－	－	－	社内資料	評価資料	あり
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表									
5.3.7-3	-	B-1801試験 重篤な有害事象症例一覧表 B-1901試験 重篤な有害事象症例一覧表	－	－	－	－	社内資料	評価資料	あり
5.3.7.4　臨床検査値異常変動一覧表									
5.3.7-4	-	B-1801試験 臨床検査値異常変動症例一覧表 B-1901試験 臨床検査値異常変動症例一覧表	－	－	－	－	社内資料	評価資料	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-1	M2.2 M2.5	Swerdlow SH, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC;2017.
5.4-2	M2.2 M2.5	一般社団法人 日本血液学会 編．造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版．金原出版；2020.
5.4-3	M2.2 M2.5	公益社団法人 日本皮膚科学会／一般社団法人 日本皮膚悪性腫瘍学会 編．科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第3版．金原出版；2022.
5.4-4	M2.2 M2.5	Yonekura K, Takeda K, Kawakami N, Kanzaki T, Kanekura T, Utsunomiya A. Therapeutic Efficacy of Etretinate on Cutaneous-type Adult T-cell Leukemia-Lymphoma. Acta Dermato-Venereologica. 2019;99(9):774-776.
5.4-5	M2.5	Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. Cancer Sci. 2017;108(12):2478-2486.
5.4-6	M2.5	Sawada Y, Hino R, Hama K, Ohmori S, Fueki H, Yamada S, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood. 2011;117(15): 3961-7.
5.4-7	M2.5 M2.7.3	Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011;29(18):2598-607.
5.4-8	M2.5 M2.7.3	Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol. 2009;27(3):453-9.
5.4-9	M2.7.3	Sawada Y, Shimauchi T, Yamaguchi T, Okura R, Hama K, Fueki H, et al. Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. Leuk Lymphoma. 2013;54(3):520-7.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.3　参考文献

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
　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　薬物動態試験
4.2.3　毒性試験

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
　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
5.3.3　臨床薬物動態(PK)試験報告書
　5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
　5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
　5.3.3.3　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
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書
　5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書
　5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書
　5.3.5.4　その他の臨床試験報告書