

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

効能・効果及び使用上の注意改訂のお知らせ

生物由来製品、劇薬、
処方せん医薬品^{注1)}

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗CCR4^{注2)}モノクローナル抗体

ポテリジオ[®]点滴静注20mg

モガムリズマブ(遺伝子組換え)製剤

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

注2) CCR4：CC chemokine receptor 4 (CCケモカイン受容体4)

2014年3-4月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「効能・効果」が追加承認されたことに伴い、使用上の注意を改訂いたしました。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、この度の「効能・効果」の追加承認に伴い、安全性確保を目的とした「市販直後調査」を承認後6ヶ月間実施いたします。つきましては、弊社の医薬情報担当者(MR)が定期的に医療機関を訪問することなどにより、本剤の適正使用にご理解いただくとともに、副作用等の情報提供をお願いすることになります。ご多忙のところお手数をおかけいたしますが、「市販直後調査」制度の主旨をご理解賜り、ご協力の程よろしくようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、下線部追記・変更、点線部削除)

改訂後(下線部)	改訂前
<p>【効能・効果】</p> <p>再発又は難治性の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CCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 省略(変更なし) 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(【臨床成績】の項参照)。 再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の場合、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、【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。 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)又は皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)の場合、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、【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。 	<p>【効能・効果】</p> <p>再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 省略 CCR4抗原は、フローサイトメトリー又は免疫組織化学染色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。 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、【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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤投与時にあらわれることがあるInfusion reaction(発熱、悪寒、頻脈等)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。
- 2~3. 省略(変更なし)
4. 注射液の調製方法及び点滴時間
本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL~250mLの日局生理食塩液に添加し、2時間かけて点滴静注する(「適用上の注意」の項参照)。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (1)省略(変更なし)
- (2)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、患者の状態を十分に観察すること。
- (3)省略(変更なし)

4. 副作用

国内の臨床試験(第Ⅰ相臨床試験1試験、第Ⅱ相臨床試験2試験)の安全性評価対象80例中、79例(98.8%)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(10.0%以上)は、リンパ球減少71例(88.8%)、Infusion reaction47例(58.8%)、発熱45例(56.3%)、白血球減少45例(56.3%)、好中球減少38例(47.5%)、血小板減少37例(46.3%)、悪寒26例(32.5%)、ALT(GPT)上昇25例(31.3%)、AST(GOT)上昇21例(26.3%)、Al-P上昇19例(23.8%)、発疹19例(23.8%)、LDH上昇14例(17.5%)、頻脈13例(16.3%)、悪心11例(13.8%)、血中アルブミン減少10例(12.5%)、ヘモグロビン減少10例(12.5%)、血圧上昇9例(11.3%)、血中リン減少9例(11.3%)、低酸素血症9例(11.3%)、そう痒症9例(11.3%)、鼻咽頭炎8例(10.0%)、低アルブミン血症8例(10.0%)であった。

[CCR4陽性PTCL、CCR4陽性CTCL効能追加承認時]

(1)重大な副作用*

- 1) **Infusion reaction(58.8%)**: 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。
- 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)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(1.3%)、発疹(6.3%)、丘疹性皮疹(1.3%)、紅斑性皮疹(1.3%)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。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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤投与時にあらわれることがあるInfusion reaction(発熱、悪寒、頻脈等)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、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。
- 2~3. 省略
4. 注射液の調製方法及び点滴時間
本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mLの日局生理食塩液に添加し、2時間かけて点滴静注する(「適用上の注意」の項参照)。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (1)省略
- (2)抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛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、患者の状態を十分に観察すること。
- (3)省略

4. 副作用

国内臨床試験の安全性評価対象43例中、全例(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(10.0%以上)は、リンパ球減少41例(95.3%)、Infusion reaction 37例(86.0%)、発熱34例(79.1%)、白血球減少29例(67.4%)、好中球減少24例(55.8%)、悪寒24例(55.8%)、血小板減少23例(53.5%)、発疹18例(41.9%)、ALT(GPT)上昇17例(39.5%)、AST(GOT)上昇16例(37.2%)、LDH上昇13例(30.2%)、頻脈12例(27.9%)、Al-P上昇11例(25.6%)、低酸素血症9例(20.9%)、ヘモグロビン減少9例(20.9%)、悪心8例(18.6%)、血圧上昇8例(18.6%)、低アルブミン血症7例(16.3%)、そう痒症6例(14.0%)、体重増加6例(14.0%)、血中アルブミン減少5例(11.6%)、γ-GTP上昇5例(11.6%)、頭痛5例(11.6%)、高血圧5例(11.6%)等であった。 [承認時]

(1)重大な副作用

- 1) **Infusion reaction(86.0%)**: 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。
- 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)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(2.3%)、発疹(11.6%)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。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。

改訂後(下線部)	改訂前
<p>3) 感染症 (13.8%): 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。</p> <p>4) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎 (頻度不明)、肝炎 (1.3%): B型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は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いつつ患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、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。</p> <p>5) 腫瘍崩壊症候群 (1.3%): 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。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。</p> <p>6) 重度の血液毒性: リンパ球減少 (71.3%)、白血球減少 (18.8%)、好中球減少 (18.8%)、血小板減少 (7.5%)、発熱性好中球減少症 (2.5%) 及びヘモグロビン減少 (1.3%) があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 肝機能障害: ALT(GPT)上昇(31.3%)、AST(GOT)上昇 (26.3%)、AI-P上昇 (23.8%)、LDH上昇 (17.5%)、γ-GTP上昇 (6.3%)、高ビリルビン血症 (3.8%) 及び肝機能異常 (2.5%) 等を伴う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観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 間質性肺疾患: 肺臓炎 (1.3%)、<u>間質性肺炎 (頻度不明) 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。</u></p> <p>9) 高血糖 (2.5%): 高血糖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適切な処置を行うこと。</p> <p>* 国内の臨床試験 (第 I 相臨床試験1試験、第 II 相臨床試験 2試験) で認められた副作用を集計</p>	<p>3) 感染症 (4.7%): 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。</p> <p>4) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎 (頻度不明)、肝炎 (2.3%): B型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は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いつつ患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、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。</p> <p>5) 腫瘍崩壊症候群 (2.3%): 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。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。</p> <p>6) 重度の血液毒性: リンパ球減少 (69.8%)、白血球減少 (23.3%)、好中球減少 (18.6%)、血小板減少 (11.6%)、発熱性好中球減少症 (2.3%) 及びヘモグロビン減少 (2.3%) があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 肝機能障害: ALT(GPT)上昇(39.5%)、AST(GOT)上昇 (37.2%)、LDH上昇 (30.2%)、AI-P上昇 (25.6%)、γ-GTP上昇 (11.6%) 及び高ビリルビン血症 (7.0%) を伴う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観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>

改訂後(下線部)				改訂前			
(2)その他の副作用*				(2)その他の副作用			
	10%以上	5～10%未満	5%未満		10%以上	5～10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	感覚鈍麻、不眠症	精神・神経系	頭痛		感覚鈍麻、不眠症
血液			好酸球百分率増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少	血液		赤血球減少、好酸球百分率増加	ヘマトクリット減少
循環器	血圧上昇、頻脈	血圧低下、潮紅、左室機能不全、 <u>ほてり</u>	心拍数増加、心室性期外収縮、心電図QT延長、洞性頻脈	循環器	血圧上昇、頻脈、 <u>血圧低下</u>	左室機能不全	洞性頻脈、心室性期外収縮、心電図QT延長、心拍数増加、 <u>潮紅、ほてり</u>
呼吸器	低酸素血症	咳嗽	胸水、 <u>口腔咽頭痛</u> 、喘鳴、 <u>鼻閉</u>	呼吸器	低酸素血症	咳嗽	胸水、喘鳴
消化器	悪心	便秘、嘔吐	<u>口内炎</u> 、 <u>下痢</u> 、 <u>腹痛</u>	消化器	悪心	嘔吐、便秘	
泌尿器		クレアチニン上昇、蛋白尿	尿中ウロビリノーゲン増加、 <u>尿中血陽性</u> 、 <u>血中尿素増加</u>	泌尿器		クレアチニン上昇、 <u>尿中血陽性</u> 、 <u>蛋白尿</u>	尿中ウロビリノーゲン増加
筋・骨格系			関節痛、 <u>頸部痛</u>	筋・骨格系			関節痛
感染症	鼻咽頭炎			感染症		鼻咽頭炎	
代謝	電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム)、 <u>低アルブミン血症</u> 、 <u>低リン酸血症</u>	高尿酸血症	総蛋白減少、 <u>尿中ブドウ糖陽性</u>	代謝	低アルブミン血症、 <u>電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム)</u>	高尿酸血症、 <u>総蛋白減少</u> 、 <u>血中リン減少</u>	尿中ブドウ糖陽性、 <u>高血糖</u>
その他	発熱、悪寒	倦怠感、 <u>食欲減退</u> 、 <u>疲労</u> 、 <u>体重増加</u> 、 <u>浮腫</u>	体重減少、CRP上昇、 <u>低体温</u> 、 <u>サイトカイン放出症候群</u>	その他	発熱、悪寒、 <u>体重増加</u>	倦怠感、 <u>食欲減退</u> 、 <u>疲労</u>	末梢性浮腫、 <u>体重減少</u> 、 <u>CRP上昇</u> 、 <u>低体温</u> 、 <u>サイトカイン放出症候群</u>
*国内の臨床試験(第Ⅰ相臨床試験1試験、第Ⅱ相臨床試験2試験)で認められた副作用を集計							
9. 適用上の注意				9. 適用上の注意			
(1)調製時				(1)調製時			
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。				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。			
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200mL～250mLに添加する。				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200mLに添加する。			
3)調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。				3)調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。			
4)添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。				4)添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。			
5)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。				5)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。			
6)他の薬剤との混注はしないこと。				6)他の薬剤との混注はしないこと。			
(2)、(3)省略(変更なし)				(2)、(3)省略			

「使用上の注意」の全文は、6～7ページをご参照ください。

【改訂理由】

1. 「効能・効果」

2014年3月17日付で、本剤の「効能・効果」として「再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫」(PTCL)及び「再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫」(CTCL)が追加承認されたことによるものです。

2. 「効能・効果に関連する使用上の注意」

本剤は再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL及びCTCL患者における治療選択肢の一つとして位置づけられることから、適応患者の選択における注意を記載いたしました。

3. 「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「適用上の注意」

Infusion reactionに対する処置として一般的に使用されている副腎皮質ホルモン剤を追記いたしました。また、注射液調製の際の生理食塩液の添加量について、本剤の使用実態を踏まえ、200mL～250mLに変更いたしました。

4. 「副作用発生状況の概要」、「重大な副作用」、「その他の副作用」

再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL及びCTCL患者を対象とした臨床試験の副作用の発生状況に基づいて再集計し、「副作用発生状況の概要」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度を変更し、記載整備いたしました。さらに、国内臨床試験の結果より、間質性肺疾患及び高血糖を重大な副作用として記載いたしました。

〔効能・効果〕、〔使用上の注意〕全文

ポテリジオ点滴静注20mg

(下線部分:改訂箇所)

【警告】

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。
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、次の事項に注意すること。〔**重大な副作用**〕の項参照)
 - (1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけでなく、投与終了後数週間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。
 - (2) 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。

【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

【効能・効果】

再発又は難治性の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CCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。
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。〔**臨床成績**〕の項参照)。
3. 再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の場合、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、〔**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。
4. 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)又は皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)の場合、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、〔**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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤投与時にあらわれることがあるInfusion reaction(発熱、悪寒、頻脈等)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。
2. 患者の状態を十分に観察し、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。〔**重要な基本的注意**〕及び〔**重大な副作用**〕の項参照)。
3. 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。
4. 注射液の調製方法及び点滴時間
本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL～250mLの日局生理食塩液に添加し、2時間かけて点滴静注する。〔**適用上の注意**〕の項参照)。

【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) 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。]〔**重大な副作用**〕の項参照)
- (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[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。]
- (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。]〔**重大な副作用**〕の項参照)
- (4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者[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。]〔**重要な基本的注意**〕及び〔**重大な副作用**〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与は、重度のInfusion reaction(発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等)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。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を十分に観察すること。〔**重大な副作用**〕の項参照)
- (2) 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、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 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ので、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。また、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、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、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。なお、本剤投与開始前にHBs抗原陰性かつHBc抗体陽性患者において、B型肝炎ウイルスの増殖により肝炎に至った症例が報告されている。〔**重大な副作用**〕の項参照)

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	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。	

4. 副作用

国内の臨床試験(第Ⅰ相臨床試験1試験、第Ⅱ相臨床試験2試験)の安全性評価対象80例中、79例(98.8%)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(10.0%以上)は、リンパ球減少71例(88.8%)、Infusion reaction47例(58.8%)、発熱45例(56.3%)、白血球減少45例(56.3%)、好中球減少38例(47.5%)、血小板減少37例(46.3%)、悪寒26例(32.5%)、ALT(GPT)上昇25例(31.3%)、AST(GOT)上昇21例(26.3%)、Al-P上昇19例(23.8%)、発疹19例(23.8%)、LDH上昇14例(17.5%)、頻脈13例(16.3%)、悪心11例(13.8%)、血中アルブミン減少10例(12.5%)、ヘモグロビン減少10例(12.5%)、血圧上昇9例(11.3%)、血中リン減少9例(11.3%)、低酸素血症9例(11.3%)、そう痒症9例(11.3%)、鼻咽頭炎8例(10.0%)、低アルブミン血症8例(10.0%)であった。

〔CCR4陽性PTCL、CCR4陽性CTCL効能追加承認時〕

(1) 重大な副作用*

- 1) **Infusion reaction (58.8%)**: 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。
- 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)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (1.3%)、発疹 (6.3%)、丘疹性皮膚疹 (1.3%)、紅斑性皮膚疹 (1.3%) 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。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。
- 3) **感染症 (13.8%)**: 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。
- 4) **B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎 (頻度不明)、肝炎 (1.3%)**: B型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は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いつつ患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、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。
- 5) **腫瘍崩壊症候群 (1.3%)**: 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。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。
- 6) **重度の血液毒性**: リンパ球減少 (71.3%)、白血球減少 (18.8%)、好中球減少 (18.8%)、血小板減少 (7.5%)、発熱性好中球減少症 (2.5%) 及びヘモグロビン減少 (1.3%) があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) **肝機能障害**: ALT (GPT) 上昇 (31.3%)、AST (GOT) 上昇 (26.3%)、ALP 上昇 (23.8%)、LDH 上昇 (17.5%)、 γ -GTP 上昇 (6.3%)、高ビリルビン血症 (3.8%) 及び肝機能異常 (2.5%) 等を伴う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観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) **間質性肺疾患**: 肺臓炎 (1.3%)、間質性肺炎 (頻度不明) 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。
- 9) **高血糖 (2.5%)**: 高血糖があらわれることがあるので観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用*

	10% 以上	5 ~ 10% 未満	5% 未満
精神・神経系		頭痛	感覚鈍麻、不眠症
血液			好酸球百分率増加、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、潮紅、左室機能不全、ほてり	心拍数増加、心室性期外収縮、心電図QT延長、洞性頻脈
呼吸器	低酸素血症	咳嗽	胸水、口腔咽頭痛、喘鳴、鼻閉

	10% 以上	5 ~ 10% 未満	5% 未満
消化器	悪心	便秘、嘔吐	口内炎、下痢、腹痛
泌尿器		クレアチニン上昇、蛋白尿	尿中ウロビリノーゲン増加、尿中血陽性、血中尿素増加
皮膚	そう痒症		多汗症、湿疹
筋・骨格系			関節痛、頸部痛
感染症	鼻咽頭炎		
代謝	電解質異常 (ナトリウム、カリウム、カルシウム)、低アルブミン血症、 <u>低リナ酸血症</u>	高尿酸血症	総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性
その他	発熱、悪寒	倦怠感、食欲減退、疲労、 <u>体重増加、浮腫</u>	体重減少、CRP上昇、 <u>低体温、サイトカイン放出症候群</u>

* 国内の臨床試験 (第 I 相臨床試験1試験、第 II 相臨床試験2試験) で認められた副作用を集計

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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を原則とするが、やむを得ず投与する場合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。[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胎・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。]
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。]

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 (使用経験がない)。

8. 過量投与

臨床試験では1回1mg/kgを超える用量での使用経験がない。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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。
- 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200mL~250mLに添加する。
- 3) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 4) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 5) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
- 6) 他の薬剤との混注はしないこと。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

- 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
- 2) 本剤は、2時間かけて点滴静注すること。

10. その他の注意

海外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。

医薬品添付文書改訂情報については、「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話03(3282)0069 FAX 03(3282)0102