

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

レミトロ[®]点滴静注用300 μ g

〈デニロイキン ジフチトクス(遺伝子組換え)製剤

Remitoro[®]

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	1バイアル中にデニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) 330 μ g含有
一般名	和名: デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Denileukin Diftitox (Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2021年3月23日 薬価基準収載年月日: 2021年5月19日 販売開始年月日: 2021年5月19日
製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元(輸入): エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2023年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索
ページで確認してください。

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

る。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	2. 薬理作用	19	
1. 開発の経緯	1		
2. 製品の治療学的特性	2		
3. 製品の製剤学的特性	2		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2		
6. RMP の概要	3		
II. 名称に関する項目	VII. 薬物動態に関する項目		
1. 販売名	4	1. 血中濃度の推移	27
2. 一般名	4	2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 構造式又は示性式	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
4. 分子式及び分子量	5	4. 吸収	28
5. 化学名（命名法）又は本質	5	5. 分布	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	6. 代謝	30
		7. 排泄	30
		8. トランスポーターに関する情報	30
		9. 透析等による除去率	30
		10. 特定の背景を有する患者	30
		11. その他	31
III. 有効成分に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		
1. 物理化学的性質	6	1. 警告内容とその理由	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	2. 禁忌内容とその理由	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
		4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
		5. 重要な基本的注意とその理由	33
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
IV. 製剤に関する項目		7. 相互作用	35
1. 剤形	7	8. 副作用	35
2. 製剤の組成	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	10. 過量投与	40
4. 力価	8	11. 適用上の注意	40
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	12. その他の注意	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	IX. 非臨床試験に関する項目	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	1. 薬理試験	42
9. 溶出性	8	2. 毒性試験	43
10. 容器・包装	8		
11. 別途提供される資材類	8	X. 管理的事項に関する項目	
12. その他	8	1. 規制区分	45
		2. 有効期間	45
		3. 包装状態での貯法	45
		4. 取扱い上の注意	45
		5. 患者向け資材	45
		6. 同一成分・同効薬	45
		7. 国際誕生年月日	45
		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	46
		9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更	
V. 治療に関する項目			
1. 効能又は効果	9		
2. 効能又は効果に関連する注意	9		
3. 用法及び用量	9		
4. 用法及び用量に関連する注意	10		
5. 臨床成績	11		
VI. 薬効薬理に関する項目			
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19		

追加等の年月日及びその内容	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	46
11. 再審査期間	46
12. 投薬期間制限に関する情報	46
13. 各種コード	46
14. 保険給付上の注意	46

XI. 文献

1. 引用文献	47
2. その他の参考文献	48

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	49

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	50
2. その他の関連資料	50

略語表

略語	略語内容
DD	デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え)
DT	ジフテリア毒素
IL-2	インターロイキン-2
IL-2R	インターロイキン-2 受容体
CTCL	皮膚T細胞性リンパ腫
PTCL	末梢性T細胞リンパ腫
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
MTD	最大耐用量
RD	推奨用量
DLT	用量制限毒性
PUVA	ソラレン長波長紫外線
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
mSWAT	modified severity-weighted assessment tool
sIL-2R	可溶性インターロイキン-2 受容体
C _{max}	最高血清中濃度
t _{max}	最高血清中濃度到達時間
AUC _{0-t}	投与時からt時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
t _{1/2}	最終消失半減期
CL	全身クリアランス
V _{ss}	最終消失相の分布容積
SD	標準偏差
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
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ
ALCL	全身性未分化大細胞リンパ腫
EATL	腸管症関連T細胞リンパ腫
HSTL	肝脾T細胞リンパ腫

略語	略語内容
PFS	無増悪生存期間
DOR	奏効持続期間
TTR	奏効までの期間
OS	全生存期間
LDH	乳酸脱水素酵素
95% CI	95%信頼区間
ITT	Intention to treat
Treg	制御性T細胞
K _i	阻害定数
ATL	成人T細胞白血病
PBMC	末梢血単核球
IC ₅₀	50%阻害濃度
mRNA	メッセンジャーRNA
SE	標準誤差
QD	1日1回投与
IV	静脈内投与
CT ₅₀	50%阻害に要する最小接触時間
PT ₅₀	50%阻害に要する処理時間
HPSEC	高速サイズ排除クロマトグラフィー
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	酵素免疫測定
CK	クレアチンキナーゼ
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Al-P	アルカリホスファターゼ
TEN	中毒性表皮壊死融解症
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CRP	C-反応性蛋白
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
GFR	糸球体ろ過量
RPF	腎血漿流量
BUN	尿素窒素

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）(DD) は、米国 Seragen 社（現 Ligand Pharmaceuticals 社）により創製された遺伝子組換え融合タンパク質であり、ジフテリア毒素（DT）の部分アミノ酸配列（DT ドメイン）にヒトインターロイキン-2（IL-2）の全配列（IL-2 ドメイン）が繋がった構造を持つ。DD は、IL-2 ドメインにより腫瘍細胞の細胞膜上に発現する IL-2 受容体（IL-2R）に結合し、細胞内に取り込まれた後に DT ドメインが切断され、遊離した DT の N 末端断片（酵素活性部位）がタンパク合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

米国では、DD を有効成分とする E7272（ONTAK[®]）が先行して開発され、悪性リンパ腫患者を対象とした外国第 I / II 相臨床試験（外国 92-04-01 試験）及び CD25 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者を対象とした外国第 III 相臨床試験（外国 93-04-10 試験）の結果に基づき、1999 年 2 月、悪性細胞が IL-2R の構成要素 CD25 を発現している持続性もしくは再発性の CTCL の治療薬として、条件（プラセボ対照第 III 相臨床試験成績の提出、製剤純度の向上）付きで迅速承認された。その後、CD25 陽性 CTCL 患者を対象としたプラセボ対照外国第 III 相臨床試験（外国 L4389-11 試験）及び CTCL 患者（CD25 陰性の患者を含む）を対象とした外国第 III 相臨床試験（外国 L4389-14 試験）を実施し、2008 年 10 月、E7272 は完全承認された。しかし、製剤純度の向上について未対応であったことから、DD の純度を向上させた製剤の製造・開発を行うこととした。

本邦では、医療上の必要性が高い未承認薬と評価され、2010 年 5 月に厚生労働省から開発要請を受けた。

レミトロ[®]点滴静注用 300 µg（以下、本剤）は、DD の純度を向上させた製剤である。

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）及び CTCL 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（国内 101 試験）及び国内第 II 相臨床試験（国内 205 試験）を実施した。国内第 II 相臨床試験（国内 205 試験）を主要な臨床試験成績として申請を行い、2021 年 3 月、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) DDは、IL-2ドメインにより腫瘍細胞の細胞膜上に発現するIL-2Rへ特異的に結合し、細胞内に取り込まれた後にDTドメインが切断され、遊離したDTのN末端断片（酵素活性部位）がタンパク合成を阻害すること等により、細胞死をもたらす（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) DDは、高親和性及び中親和性IL-2Rを発現しているマウスリンパ腫由来細胞株（それぞれCD25陽性及び陰性）を移植したリンパ腫モデルマウスにおいて抗腫瘍効果を示した（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) 国内第Ⅱ相臨床試験（国内205試験）において、奏効率は、全体で36.1%、再発又は難治性のPTCLで41.2%、再発又は難治性のCTCLで31.6%であった（「V. 治療に関する項目」参照）。
- (4) 国内第Ⅱ相臨床試験（国内205試験）において、37例中全例に副作用が認められ、主なものはAST上昇33例（89.2%）、ALT上昇32例（86.5%）、リンパ球減少26例（70.3%）、低アルブミン血症23例（62.2%）などであった（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。
- (5) 重大な副作用として、毛細血管漏出症候群、横紋筋融解症、視力障害、色覚異常、肝機能障害、骨髄抑制、感染症、Infusion reaction、虚血性心疾患、不整脈、心不全、重度の皮膚障害があらわれることがある（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：レミトロ [®] 適正使用ガイド ・患者向け資料：レミトロ [®] 点滴静注用300μgを投与される患者さまへ （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2023年7月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。
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。

I. 概要に関する項目

(2) 流通・使用上の制限事項

原則として、全例調査の契約が締結された医療機関へ納入する。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的情報】
毛細血管漏出症候群	感染症	該当なし
横紋筋融解症	Infusion reaction	
視力障害・色覚異常	虚血性心疾患・不整脈・心不全	【重要な不足情報】
肝機能障害	重度の皮膚障害	該当なし
骨髄抑制		
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査（全例調査）
有効性に関する調査・試験の計画 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 ・ 患者向け資材の作成、配布（レミトロ [®] 点滴静注用 300 μgを投与される患者さまへ）

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レミトロ[®]点滴静注用 300 µg

(2) 洋名

Remitoro[®] for Intravenous Drip Infusion

(3) 名称の由来

Remission (寛解) をデニロイキン ジフチトクスにて目指す

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Denileukin Diftitox (Genetical Recombination) (JAN)

denileukin diftitox (INN) (USAN)

(3) ステム

-kin : interleukin type substances

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列：

MGADDVVDSS	KSFVMENFSS	YHGTKPGYVD	SIQKGIQKPK	SGTQGNVDDD
WKGFYSTDNK	YDAAGYSVDN	ENPLSGKAGG	VVKVTYPGLT	KVLALKVDNA
ETIKKELGLS	LTEPLMEQVG	TEEFIKRFGD	GASRVVLSLP	FAEGSSSVEY
INNWEQAKAL	SVELEINFET	RGKRGQDAMY	EYMAQACAGN	RVRRSVGSSL
SCINLDWDVI	RDKTKTKIES	LKEHGPIKNK	MSESPNKTVS	EEKAKQYLEE
FHQTALEHPE	LSELKTVTGT	NPVFAGANYA	AWAVNVAQVI	DSETADNLEK
TTAALSILPG	IGSVMGIADG	AVHHNTEEIV	AQSIALSSLM	VAQAIPLVGE
LVDIGFAAYN	FVESIINLFQ	VVHNSYNRPA	YSPGHKTHAP	TSSSTKKTQL
QLEHLLLDLQ	MILNGINNYK	NPKLTRMLTF	KFYMPKKATE	LKHLQCLEEE
LKPLEEVLNL	AQSKNFHLRP	RDLISNINVI	VLELKGSETT	FMCEYADETA
TIVEFLNRWI	TFCQSIISTL	T		

M1 : 部分的ホルミルメチオニン及び部分的プロセシング
C187-C202, C446-C493 : ジスルフィド結合 ; C513 : 遊離 SH基

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{2560}H_{4038}N_{678}O_{799}S_{17}$

分子量：57642.62

5. 化学名（命名法）又は本質

デニロイキン ジフチトクスは、遺伝子組換え融合タンパク質であり、2～387番目はジフテリア毒素の部分配列、389～521番目はヒトインターロイキン-2から構成される。デニロイキン ジフチトクスは、521個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

企業コード：E7777

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：6.7～7.4

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験において、性状、pH、純度試験、含量、生物活性等について評価した結果、変化は認められていない。

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-70 ± 10℃	36ヵ月	判定基準を満たしていた

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：吸光度の比較

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色の塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.7~7.4 (溶解後^{注1)})

浸透圧 : 170~230mOsm/kg (溶解後^{注1)})

注1) 本剤1バイアルを日局注射用水2.1mLで溶解したとき。

(5) その他

本剤は無菌製品である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	レミトロ点滴静注用 300 µg		
成分・含量 (1バイアル中の分量 ^{注1)})	有効成分	デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) ^{注2)}	330 µg
	添加剤	エデト酸ナトリウム水和物	0.04mg
		クエン酸水和物	4.6mg
		水酸化ナトリウム	適量
		トレハロース水和物	122mg
		ポリソルベート 20	1.3mg
L-メチオニン	3.3mg		

注1) 日局注射用水2.1mLで溶解したときに150 µg/mL (2.2mL) となる。なお、バイアルからの採取容量を考慮して10%過量充てん (0.2mL) されている。

注2) 本剤は遺伝子組換え技術により、大腸菌を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5 ± 3℃	ガラスバイアル	60ヵ月	いずれの測定項目においても試験実施時の規格内であった
加速試験	25 ± 2℃/ 60 ± 5%RH	ガラスバイアル	12ヵ月	いずれの測定項目においても試験実施時の規格内であった
光安定性試験	120 万 lx · h 200W · h/m ²	ガラスバイアル	—	いずれの測定項目においても試験実施時の規格内であった

測定項目：性状、pH、溶状、純度試験、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、含量、生物活性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

再溶解後の安定性試験（5 ± 3℃、24 時間）において、顕著な変化は認められなかった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル／ゴム栓／アルミニウムキャップ／紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫
- 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫

(設定理由)

本剤の効能又は効果は、再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫（Peripheral T-cell lymphoma、PTCL）及び皮膚T細胞性リンパ腫（Cutaneous T-cell lymphoma、CTCL）患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（E7777-J081-205 試験、以下「国内 205 試験」）の結果に基づき設定した。

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

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

(解説)

- 5.1：本剤の使用に際しては、病理診断に基づいて本剤投与の対象疾患と適切に診断されている必要があるため設定した。
- 5.2：本剤を用いた検証的試験の成績は得られておらず、既存の治療選択肢と比較して臨床的有用性を示す直接的な根拠は得られていないこと、再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者に対する本剤の投与例数が限られていることを踏まえ、本剤の臨床成績を十分に理解した医師が、本剤以外の治療の実施を慎重に検討した上で適応患者の選択を行うことが必要であると判断し、注意喚起を行うこととした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（国内 101 試験）において、最大耐用量（MTD）は9 μ g/kg/日と確認された。また効果安全性評価委員会の提言を受けて、国内推奨用法及び用量は「9 μ g/kg/日を3週間ごとに5日間連続投与すること」に決定した。

国内 101 試験により決定した用法及び用量に基づき実施した国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）の成績より、本剤の用法及び用量を設定した。

V. 治療に関する項目

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

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

注1) GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

注2) リンパ球減少症、Grade 3の電解質異常、その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く。

(解説)

- 7.1：本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用での有効性及び安全性は確立しておらず、本剤は単独で投与することから、注意喚起を行うこととした。
- 7.2：毛細血管漏出症候群を軽減させるため、国内第I相臨床試験（国内101試験）、国内第II相臨床試験（国内205試験）において、本剤投与前後に日局生理食塩液による輸液を行ったことから設定した。
- 7.3：Infusion reactionを軽減させるため、国内第I相臨床試験（国内101試験）、国内第II相臨床試験（国内205試験）において、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行ったことから設定した。
- 7.4：国内第II相臨床試験（国内205試験）の基準に基づき設定した。本剤の投与により、低アルブミン血症、ALT・AST増加等の肝機能障害に関連する副作用が高頻度に認められたことから、当該事象及び関連する臨床検査値の基準を設定した。また、その他の副作用に対する処置については、患者の安全性を考慮して設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号	対象	主な評価項目	被験者数	資料区分
本剤					
国内 第Ⅰ相臨床試験	国内 101 試験	再発又は難治性の PTCL及びCTCL 患者	最大耐用量 (MTD)、 推奨用量 (RD)、 安全性、薬物動態	13	評価
国内 第Ⅱ相臨床試験	国内 205 試験	再発又は難治性の PTCL及びCTCL 患者	有効性、安全性及び薬物動態	37	評価
外国 第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験※ ¹	外国 302 試験	再発又は持続性の CD25 陽性 CTCL 患者	第Ⅰ相パート：MTDの決定、 RDの決定、安全性及び薬物動態	21	参考※ ²
外国 E7272					
外国 第Ⅲ相臨床試験	外国 93-04-10 試験	再発又は持続性の CD25 陽性 CTCL 患者	有効性、安全性及び薬物動態	71	参考
外国 第Ⅲ相臨床試験	外国 L4389-11 試験	再発又は持続性の CD25 陽性 CTCL 患者	有効性、安全性及び薬物動態	144	参考
外国 第Ⅲ相臨床試験	外国 L4389-14 試験	再発又は持続性の CTCL患者	有効性、安全性及び薬物動態	92	参考

※¹ 第Ⅲ相パートを実施中 (2021年3月承認取得時点)

※² 第Ⅰ相パートを参考資料とする

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 国内第 I 相臨床試験（国内 101 試験）¹⁾

目的	再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者を対象として、本剤の用量制限毒性（DLT）を観察しMTDを決定するとともに、本剤を投与したときの安全性及び忍容性、薬物動態、有効性を評価する
試験デザイン	多施設共同、オープン、用量漸増第 I 相試験
対象	再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者 13 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的又は細胞学的にPTCL又はCTCLと診断され、評価可能病変を有する患者 ・化学療法 [ソラレン長波長紫外線 (PUVA) 療法及びレチノイドを含む] による治療歴を有し、再発・再燃又は治療抵抗性となった患者 ・ECOG PSが0又は1の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床症状を有する、又は治療を要する中枢神経浸潤を有する患者 ・治療を要する重度の活動性の感染症を有する患者 ・DD治療歴のある患者 ・本剤投与前3ヵ月以内に抗体療法、4週間以内に化学療法、放射線療法、2週間以内に外科的処置（生検を除く）、内分泌療法、免疫療法、輸血、血液製剤、G-CSF製剤などの造血製剤を受けた患者
試験方法	<p>用量漸増計画：本剤 6、12、15 及び 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 3 又は 6 例に投与し、DLT及び安全性を確認して段階的に増量することとした。初回投与量である 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の忍容性が認められなかった場合の次投与量は 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$、また 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ での忍容性が認められ、12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の忍容性が認められなかった場合の次投与量は 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と設定した</p> <p>投与方法：3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（\pm 10 分）かけて点滴静脈内投与した（最大 8 サイクル）。サイクル内は同一投与量とし、増量及び減量を禁止した</p>
評価項目	<p>MTD：サイクル 1 の Day 22 までを DLT 評価期とし、6 例で DLT 評価が行われ、忍容性が認められた最高投与量</p> <p>RD：MTD 及び安全性データを勘案して総合的に決定</p> <p>安全性、薬物動態、有効性：Revised response criteria for malignant lymphoma を準用した又は modified severity-weighted assessment tool (mSWAT) に準じて評価した、その他：可溶性 IL-2R (sIL-2R)、抗 DD 抗体、抗 IL-2 抗体、中和抗体</p>
結果	<p>DLT、MTD、RD：6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 日群の 3 例で DLT は認められず忍容性が確認されたが、12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 日群では 3 例全例に DLT が認められたため、9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与し、DLT 評価対象 6 例中 2 例で DLT (Grade 3 の食欲減退、Grade 3 の疲労) が認められ、効果安全性評価委員会の評価に基づき、MTD 及び RD は 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判定された。なお、6 及び 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 日群の実際の投与量は、それぞれ 6.84 及び 13.68 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった</p> <p>安全性：全 Grade の副作用は 13 例中 13 例 (100%) に認められ、主なものは ALT 増加 12 例 (92.3%)、AST 増加、食欲減退、疲労が各 11 例 (84.6%)、リンパ球数減少、低アルブミン血症が各 10 例 (76.9%) など、Grade 3 以上の副作用は 12 例 (92.3%) に認められ、主なものは ALT 増加 9 例 (69.2%)、リンパ球数減少 8 例 (61.5%)、AST 増加 6 例 (46.2%) などであった。重篤な副作用は 3 例 (譫妄 1 例、食欲減退及び低酸素症 1 例、AST/ALT 増加及び疲労 1 例)、投与中止に至った副作用は 2 例 (過敏症 1 例、譫妄 1 例) に認められた</p>

V. 治療に関する項目

結果	薬物動態：サイクル1のDay1での薬物動態パラメータ			
		6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (n=3)	9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (n=5)	12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (n=2)
	C_{max} (ng/mL)	120 \pm 16.5	164 \pm 46.1	158, 204
	t_{max} (min)	64 (64-86)	64 (60-98)	64, 85
	AUC_{0-t} (ng \cdot min/mL)	11000 \pm 1530	16400 \pm 4200	14000, 23200
	$t_{1/2}$ (min)	92.5 \pm 14.8	75.5 \pm 21.0 ^{**}	87.4
	CL (mL/min/kg)	0.398 \pm 0.0241	0.430 \pm 0.169 ^{**}	0.393
	V_{ss} (mL/kg)	58.4 \pm 3.24	47.9 \pm 12.5 ^{**}	54.1
	算術平均値 \pm SD、 t_{max} は中央値 (最小値-最大値)、n=1 又は 2 の場合には個別値を示した6 及び 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の実際の投与量は、それぞれ 6.84 及び 13.68 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった ※n=4			
	有効性：解析対象 13 例中 5 例で奏効 (いずれも PR：PTCL 4 例、CTCL 1 例) が得られ、奏効率 (CR + PR) は 38.5% (95%CI：13.9-68.4)、病勢コントロール率 (CR + PR + SD) は 61.5% (95%CI：31.6-86.1) であった			
免疫原性：				
	陽性例			
	投与前 (n=13)	投与後 (n=11)		
抗DD抗体	10 例 (76.9%)	9 例 (81.8%)		
抗IL-2抗体	0 例	8 例 (72.7%)		
PRを示した5例はすべて抗DD抗体、抗IL-2抗体陽性であった				

1) 社内資料：再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚T細胞性リンパ腫を対象とした臨床第I相試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.1)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) として1日1回9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして、最大8サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

2) 国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）²⁾

目的	再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者を対象として、本剤の有効性、安全性、薬物動態、免疫原性を評価する
試験デザイン	多施設共同、単群第Ⅱ相試験
対象	再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者 37 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・病理組織学的に以下のPTCL又はCTCLと診断された患者 ・末梢性T細胞リンパ腫、非特定制（PTCL-nos） ・血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL） ・ALK陽性/ALK陰性全身性未分化大細胞リンパ腫（ALCL） ・腸管症関連T細胞リンパ腫（EATL） ・肝脾T細胞リンパ腫（HSTL） ・菌状息肉症 ・セザリー症候群 ・原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖症 ・皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫 ・原発性皮膚γ δ T細胞リンパ腫 ・原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫 ・原発性皮膚CD4陽性小・中細胞型T細胞リンパ腫 ・測定可能病変を有する患者 ・全身化学療法（副腎皮質ホルモン剤単独療法、PUVA療法、インターフェロン、エトレチナートを除く）による治療歴を有し、全身化学療法中にPD、もしくはCR/PRが得られなかった、又は全身化学療法後に再発・再増悪した患者 ・CD30陽性ALCLでは、プレントキシマブベドチンの治療歴あり又は不適の患者 ・ECOG PSが0又は1の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床症状を有する、又は治療を要する中枢神経浸潤を有する患者 ・治療を要する活動性の感染症を有する患者 ・DD治療歴を有する患者 ・本剤投与前12週間以内に抗体療法、4週間以内に全身性の副腎皮質ホルモン剤（低用量の継続使用を除く）含む化学療法、放射線療法、電子線療法、光化学療法、全身性レチノイド、インターフェロン、脱ヒストンアセチル化酵素阻害剤など、2週間以内に輸血、アルブミン製剤、G-CSF製剤を受けた患者
投与方法	<p>本剤は、3週間を1サイクルとして、各サイクルのDay 1～5に連日、9 μg/kg/日を60分（\pm 10分）かけて最大8サイクルまで点滴静脈内投与した</p> <p>前投与：本剤投与前約120分以内（経口薬は投与前約30～60分）に以下を投与した（1～3サイクルは必須とし、4サイクル以降は主治医判断とした）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アセトアミノフェン 500mgを経口投与 ・ジフェンヒドラミン 20mg、d-クロルフェニラミン 5mg又はクロルフェニラミン 10mgを静脈内投与 ・デキサメタゾン 4～8mgを静脈内投与 ・制吐剤 <p>本剤投与前後に以下の処置を実施又は検討</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生理食塩水 250～500mL（又は輸液製剤）による輸液：毛細血管漏出症候群の軽減目的 ・腫瘍崩壊症候群のリスクを有する患者に対しては予防的治療（アロプリノール又はラスブリカーゼの予防投与及び輸液等）
評価項目	<p>主要評価項目：効果安全性評価委員会により判定された奏効率（最良総合効果：CR、PR） 抗腫瘍効果の判定は、部位別に腫大リンパ節（節性病変）、節外臓器の結節性腫瘍（節外性病変）、肝腫大/脾腫及び骨髓浸潤は「Revised response criteria for malignant lymphoma」、皮膚病変及び末梢血病変は「Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome」に準じて評価した。</p> <p>さらに、画像判定委員会による節性病変、節外性病変及び肝腫大/脾腫並びに主治医による骨髓浸潤、皮膚病変及び末梢血病変の効果判定結果をもとに、効果安全性評価委員会による中央判定を実施し、総合効果及び最良総合効果を判定した</p> <p>副次評価項目：無増悪生存期間（PFS）、奏効持続期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）、CR率、全生存期間（OS）</p>

V. 治療に関する項目

評価項目	安全性：NCI-CTCAE v4.0に基づく有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図、ECOG PS、眼科検査			
	薬物動態：最高血清中濃度 (C_{max})、最高血清中濃度到達時間 (t_{max})、血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、最終消失半減期 ($t_{1/2}$)、最終消失相の分布容積 (V_{ss})、全身クリアランス (CL)			
	その他：抗DD抗体、抗IL-2抗体、中和抗体、sIL-2R値、LDH値、腫瘍細胞中のCD25陽性細胞率			
解析対象	有効性：36例（本剤を投与した37例中、中央判定にて節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型と診断された1例を除く） 安全性、薬物動態、免疫原性：37例			
結果	主要評価項目：有効性解析対象36例における奏効率は36.1%（95%CI：20.8-53.8）であり、95%CIの下限値は事前に設定した閾値5%を上回った			
	病理組織型	例数	奏効例	奏効率 (%) [95%CI]
	全体	36	13	36.1 [20.8-53.8]
	PTCL	17	7	41.2 [18.4-67.1]
	末梢性T細胞リンパ腫、非特定期 (PTCL-nos)	13	4	30.8
	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL)	3	3	100.0
	ALK陰性全身性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)	1	0	0.0
	CTCL	19	6	31.6 [12.6-56.6]
	菌状息肉症	12	5	41.7
	セザリ-症候群	2	0	0.0
	原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖症	2	1	50.0
	原発性皮膚 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫	1	0	0.0
	原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫	1	0	0.0
末梢性T細胞リンパ腫、非特定期 (PTCL-nos)	1	0	0.0	
安全性：全Gradeの副作用は37例中37例（100%）に認められ、主なものはAST増加33例（89.2%）、ALT増加32例（86.5%）、リンパ球減少症26例（70.3%）、低アルブミン血症23例（62.2%）など、Grade3以上の副作用は35例（94.6%）に認められ、主なものはリンパ球減少症21例（56.8%）、ALT増加20例（54.1%）、AST増加16例（43.2%）などであった。重篤な副作用は13例（35.1%）に認められ、主なものはALT増加、AST増加が各5例（13.5%）、毛細血管漏出症候群4例（10.8%）、発熱、リンパ球減少症が各2例（5.4%）など、投与中止に至った副作用は7例（18.9%）に認められ、主なものは疲労2例（5.4%）など、死亡に至った副作用は1例（横紋筋融解症）に認められた				
薬物動態：				
	サイクル1 Day1 (n=11)	サイクル3 Day1 (n=1)	サイクル5 Day1 (n=1)	
C_{max} (ng/mL)	132 ± 43.1	142	140	
t_{max} (min)	63 (59-99)	65	80	
AUC _{0-t} (ng · min/mL)	17600 ± 8040	15800	16500	
$t_{1/2}$ (min)	96.0 ± 19.6 ^{**}	116	69.2	
CL (mL/min/kg)	0.465 ± 0.250 ^{**}	算出せず	0.421	
V_{ss} (mL/kg)	57.4 ± 13.5 ^{**}	算出せず	44.1	
算術平均値 ± SD、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）、n=1の場合には個別値を示した ※n=10				

V. 治療に関する項目

結果	免疫原性：					
			PTCL	CTCL	その他*	全体
	抗DD抗体	投与前	11/17 (64.7%)	13/19 (68.4%)	1/1 (100%)	25/37 (67.6%)
		投与後	10/16 (62.5%)	15/18 (83.3%)	1/1 (100%)	26/35 (74.3%)
	抗IL-2抗体	投与前	1/17 (5.9%)	1/19 (5.3%)	0/1 (0.0%)	2/37 (5.4%)
		投与後	4/16 (25.0%)	15/18 (83.3%)	0/1 (0.0%)	19/35 (54.3%)
	抗DD抗体 の中和活性	投与前	0/17 (0.0%)	0/19 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/37 (0.0%)
		投与後	8/16 (50.0%)	12/18 (66.7%)	0/1 (0.0%)	20/35 (57.1%)
	※中央判定にて節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型と診断された症例					

2) 社内資料：再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚T細胞性リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.3)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他

1) E7272 による外国第Ⅲ相臨床試験 (L4389-11 試験)³⁾

目的	再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL 患者を対象として、E7272 の有効性、安全性をプラセボと比較する														
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、第Ⅲ相試験														
対象	再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL 患者														
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚病変の生検により CD25 陽性が確認された、皮膚又は血液の評価可能病変を有する病期 I A～Ⅲの CTCL 患者 ・前治療歴が 3 レジメン以下の患者 ・ECOG PS 0 又は 1 の患者 ・E7272 又は DAB₄₈₆ インターロイキン 2 治療歴がない患者 														
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄、肝臓又は脾臓に腫瘍浸潤がある、もしくは生検によりリンパ節の状態が LN3 (皮膚病性リンパ節あり、大病巣あり) 以上であることが確認された患者 ・非経口投与の抗生物質を要する活動性の感染症を有する患者 ・コントロール不良な発作障害又は活動性の中枢神経系疾患の既往歴を有する患者 ・本試験登録前 14 日以内に他の抗がん剤治療を受けた患者 ・他の抗がん剤に関連する有害事象から未回復又は他の抗がん剤による治療効果が持続している患者 														
投与方法	<p>21 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの Day 1～5 に連日、E7272 9 μg/kg/日又は 18 μg/kg/日、あるいはプラセボを 30 分かけて最大 8 サイクルまで点滴静脈内投与した (一定の基準を満たした場合は 8 サイクルを超えての投与も許容)</p> <p>前投与：E7272 又はプラセボ投与の 30～60 分前にアセトアミノフェン 325～650mg、抗ヒスタミン剤を投与した</p>														
評価項目	<p>主要評価項目：奏効率 (最良効果：CR、CCR、PR)</p> <p>副次評価項目：無増悪生存期間 (PFS)、奏効持続期間、奏効までの期間、治療成功期間</p> <p>安全性、薬物動態</p>														
解析対象	ITT 解析集団 144 例 (E7272 9 μg/kg/日群 45 例、E7272 18 μg/kg/日群 55 例、プラセボ群 44 例)														
結果	<p>主要評価項目：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=44)</th> <th>9 μg/kg/日群 (n=45)</th> <th>18 μg/kg/日群 (n=55)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>奏効率</td> <td>15.9%</td> <td>37.8%</td> <td>49.1%</td> </tr> <tr> <td>p 値^{**}</td> <td>—</td> <td>0.0297</td> <td>0.0015</td> </tr> </tbody> </table> <p>※条件付きロジスティック回帰モデルを用いた両側検定</p>				プラセボ群 (n=44)	9 μg/kg/日群 (n=45)	18 μg/kg/日群 (n=55)	奏効率	15.9%	37.8%	49.1%	p 値 ^{**}	—	0.0297	0.0015
	プラセボ群 (n=44)	9 μg/kg/日群 (n=45)	18 μg/kg/日群 (n=55)												
奏効率	15.9%	37.8%	49.1%												
p 値 ^{**}	—	0.0297	0.0015												

V. 治療に関する項目

結果	主な副次評価項目：			
		プラセボ群 (n=44)	9 μg/kg/日群 (n=45)	18 μg/kg/日群 (n=55)
	増悪イベント (PD 又は死亡) が認められた被験者数	26 (59.1%)	14 (31.1%)	15 (27.3%)
	PFS 中央値	124.0 日	794.0 日	未到達
	p 値*	—	0.0024	<0.0001
	※ Log-rank 検定			
	安全性：全 Grade の主な有害事象 (いずれかの群での発現頻度 ≥ 20%)			
	MedDRA/J ver.21.1*	プラセボ群 (n=44)	9 μg/kg/日群 (n=45)	18 μg/kg/日群 (n=55)
	全有害事象	40 (90.9%)	44 (97.8%)	53 (96.4%)
胃腸障害	悪心	10 (22.7%)	21 (46.7%)	33 (60.0%)
	嘔吐	3 (6.8%)	6 (13.3%)	19 (34.5%)
	下痢	4 (9.1%)	10 (22.2%)	13 (23.6%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱	7 (15.9%)	22 (48.9%)	35 (63.6%)
	疲労	14 (31.8%)	21 (46.7%)	24 (43.6%)
	悪寒	9 (20.5%)	19 (42.2%)	26 (47.3%)
	末梢性浮腫	8 (18.2%)	8 (17.8%)	13 (23.6%)
代謝及び栄養障害	食欲減退	2 (4.5%)	10 (22.2%)	14 (25.5%)
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛	2 (4.5%)	8 (17.8%)	11 (20.0%)
神経系障害	頭痛	8 (18.2%)	13 (28.9%)	13 (23.6%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	3 (6.8%)	9 (20.0%)	10 (18.2%)
皮膚及び皮下組織障害	発疹	2 (4.5%)	11 (24.4%)	11 (20.0%)
※ MedDRA/J ver.6.1 から ver.21.1 に読み替えた				

3) 社内資料：CD25 陽性の皮膚T細胞性リンパ腫患者を対象としたE7272の第Ⅲ相プラセボ対照試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.5）

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

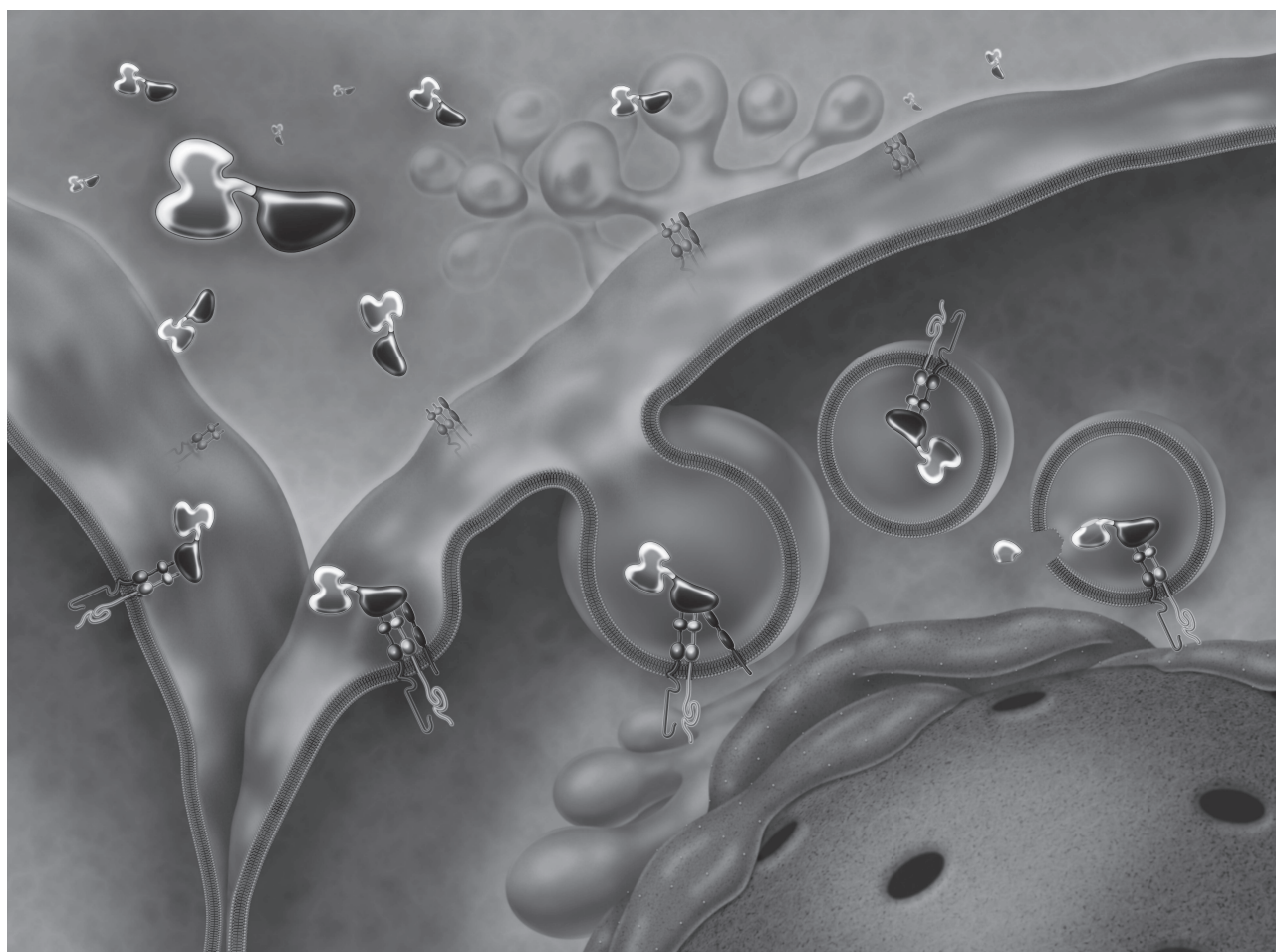
ジフテリア毒素と IL-2 で構成される遺伝子組換え融合タンパク質

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁻⁶⁾

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



(参考)⁷⁻¹³⁾

IL-2 受容体 (IL-2R) には α (CD25)、 β (CD122)、 γ (CD132) の 3 つのサブユニットがあり、高親和性 ($\alpha\beta\gamma$ 型) の IL-2R は α 、 β 、 γ の三量体から構成され、中親和性 ($\beta\gamma$ 型) の IL-2R は β 、 γ の二量体から構成される。

正常細胞では限られた免疫系細胞が $\beta\gamma$ 型 IL-2R を発現しており、免疫刺激で活性化した際には一過的に $\alpha\beta\gamma$ 型 IL-2R を発現する。ただし制御性 T 細胞 (Treg) については恒常的に $\alpha\beta\gamma$ 型 IL-2R を発現していることが知られている。成熟 T 細胞由来悪性腫瘍の多くは $\alpha\beta\gamma$ 型あるいは $\beta\gamma$ 型の IL-2R を発現しており、CTCL では α (CD25) が経過観察の指標になっている。IL-2 は $\alpha\beta\gamma$ 型と $\beta\gamma$ 型のいずれの IL-2R にも結合し、IL-2/IL-2R 複合体は β と γ の働きによってエンドソームまで移行する。このため IL-2 ドメインを有する DD も $\alpha\beta\gamma$ 型、 $\beta\gamma$ 型のいずれの IL-2R を発現している細胞、すなわち α (CD25) 陽性、陰性に関わらず IL-2R を発現している細胞に取り込まれ細胞死を誘導すると考えられる。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) IL-2R発現細胞への結合親和性 (*in vitro*)¹⁴⁾

DD (E7272) のIL-2R発現細胞への結合親和性として、¹²⁵Iで標識したIL-2の結合に対する競合阻害より阻害定数 (K_i) を算出した。ヒト成人T細胞白血病 (ATL) 細胞株C91/PLにおけるDD (E7272) の K_i 値 (中央値) は 5.7×10^{-11} mol/L、対照としたIL-2 (非標識) の K_i 値は 3.0×10^{-13} mol/Lであった。

2) ヒトT細胞性リンパ腫株及びヒト末梢血単核球 (PBMC) に対する細胞傷害作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

各種ヒトT細胞性リンパ腫 (CTCL及びATL) 細胞株、及びヒト末梢血単核球 (PBMC) について、IL-2Rのサブユニット α (CD25)、 β (CD122)、 γ (CD132) の発現状況を測定するとともに、DD (E7272) $10^{-12} \sim 10^{-6}$ mol/Lを添加して一晩培養後、¹⁴Cロイシンの取り込みを測定し、細胞傷害作用としてタンパク質合成に対する IC_{50} 値を算出した。

CTCL細胞株HUT102/6TG及び活性化PBMCは $\alpha\beta\gamma$ 型 (高親和性) IL-2Rを発現していること、休止期PBMCは $\beta\gamma$ 型 (中親和性) IL-2Rを発現していることが知られている。IL-2R各サブユニットのmRNAレベルでの発現状況をNorthern blot法によりHUT102/6TGでの発現量を100とした相対値 (発現の定義 $\geq 33\%$) で求めたところ、HUT102/6TG及びCD3抗体で活性化したPBMCのほか、CTCL細胞株MJ、ATL細胞株MT-2、C91/PL、C10/MJが $\alpha\beta\gamma$ 型 (高親和性) IL-2Rを発現していた。また、休止期PBMCに加え、CTCL細胞株HHが $\beta\gamma$ 型 (中親和性) IL-2Rを発現していた。CTCL細胞株H9、HUT78、ATL細胞株MT-1は、いずれも β の発現が少ないことから、IL-2R陰性と考えられた。

DD (E7272) の IC_{50} 値は、高親和性IL-2R発現株 (HUT102/6TG、MJ、MT-2、C91/PL、C10/MJ) 及び抗CD3抗体活性化PBMCでは $10^{-12} \sim 10^{-11}$ mol/L、中親和性IL-2R発現株 (HH) では 10^{-10} mol/L、休止期PBMCでは 10^{-7} mol/L、IL-2R陰性株 (MT-1) では $> 10^{-7}$ mol/Lのレベルであった。

ヒトT細胞性リンパ腫株及びヒトPBMCにおけるIL-2R各サブユニット発現量と
これらの細胞に対するDD (E7272) の細胞傷害作用 (*in vitro*)

	IL-2Rサブユニット発現量 (%) [*]			DD (E7272) の IC_{50} 値 (mol/L)
	α (CD25)	β (CD122)	γ (CD132)	
HUT102/6TG (CTCL)	100	100	100	2×10^{-12}
MJ (CTCL)	280	90	98	4×10^{-12}
MT-2 (ATL)	190	130	50	1×10^{-11}
C91/PL (ATL)	83	34	77	1×10^{-11}
C10/MJ (ATL)	200	150	100	1×10^{-11}
HH (CTCL)	0	130	57	4×10^{-10}
H9 (CTCL)	0	16	160	$> 10^{-7}$
HUT78 (CTCL)	0	8	96	$> 10^{-7}$
MT-1 (ATL)	120	0	48	$> 10^{-7}$
抗CD3抗体活性化PBMC	43	110	110	1×10^{-12}
休止期PBMC	0	35	83	8×10^{-8}

^{*}HUT102/6TGでのmRNA発現量を100とした相対値

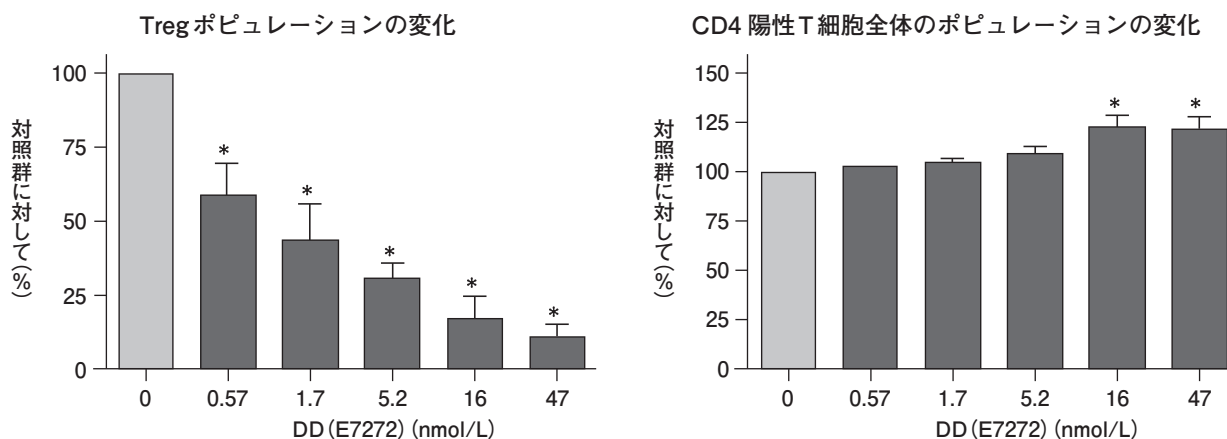
VI. 薬効薬理に関する項目

3) ヒト制御性T細胞 (Treg) に対する選択的除去作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

健康成人から採取した新鮮PBMC (1.25×10^6 cell/tube) にDD (E7272) 0.57~47nmol/Lを加えて2時間共培養後、フローサイトメータにより、CD4陽性T細胞全体 ($CD3^+CD4^+$) のポピュレーションを対照として、Treg ($CD3^+CD4^+CD25^{high}FOXP3^{high}$) のポピュレーションを計測し、DD (E7272) のヒトTregに対する選択的除去作用を検討した。

DD (E7272) は、ヒトPBMC中のTregポピュレーションを濃度依存的に減少した一方で、CD4陽性T細胞全体のポピュレーションでの減少はみられず、DD (E7272) の細胞除去作用はCD4陽性T細胞中のTregに選択的であることが示唆された。

DD (E7272) のヒトTregに対する選択的除去作用 (*in vitro*)



n=3 平均値+SE *p<0.05媒体対照群との比較(Dunnett多重比較検定)

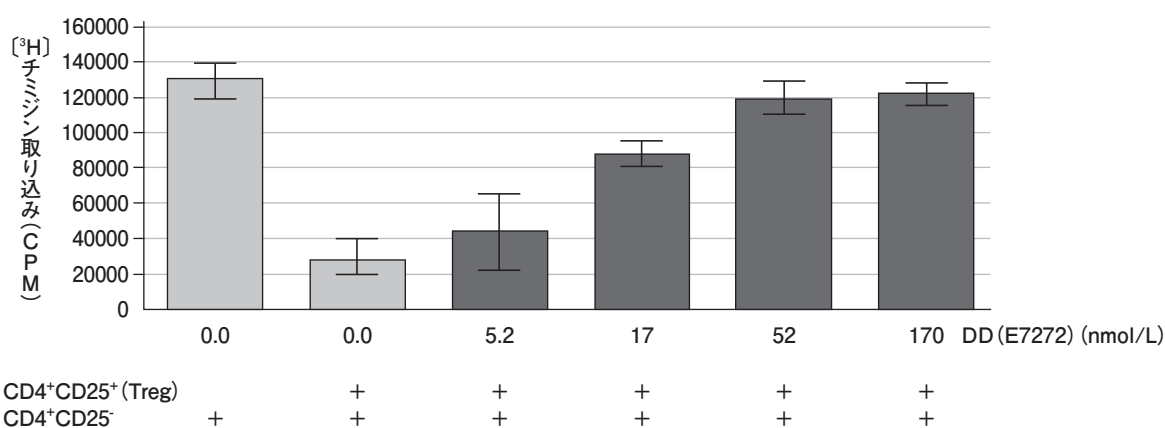
VI. 薬効薬理に関する項目

4) マウス Treg の機能抑制作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

雌 BALB/c マウス脾臓より Treg 画分 (CD4⁺CD25⁺) と、エフェクター T 細胞を含み Treg を含まない non-Treg エフェクター T 細胞画分 (CD4⁺CD25⁻) を調製し、Treg 画分については媒体又は DD (E7272) 5.2~170 nmol/L を加えて 1 時間培養後、洗浄した。次に、この DD (E7272) 未処理あるいは DD (E7272) 処理した Treg 画分と non-Treg エフェクター T 細胞画分を 1:1 で混合後、抗マウス CD3 抗体及び抗マウス CD28 抗体をコートしたビーズ (抗原提示細胞の代用) を添加して 48 時間培養後、³H] チミジンの取り込みを測定し、抗体刺激で誘導されるエフェクター T 細胞の増殖程度を検討した。

non-Treg エフェクター T 細胞画分単独で認められたエフェクター T 細胞の細胞増殖は、DD (E7272) 未処理の Treg 画分との混合により抑制されたが、DD (E7272) 処理の Treg 画分との混合では抑制は弱く、処理した DD (E7272) の濃度依存的に細胞増殖が回復した。このことより、DD (E7272) が Treg の機能を阻害した (エフェクター T 細胞の応答抑制を解除した) ことが示唆された。

DD (E7272) のマウス Treg の機能抑制作用 (*in vitro*)



CD4 ⁺ CD25 ⁺ (Treg)		+	+	+	+	+
CD4 ⁺ CD25 ⁻	+	+	+	+	+	+

各カラムは3ウェルの平均値±SE

VI. 薬効薬理に関する項目

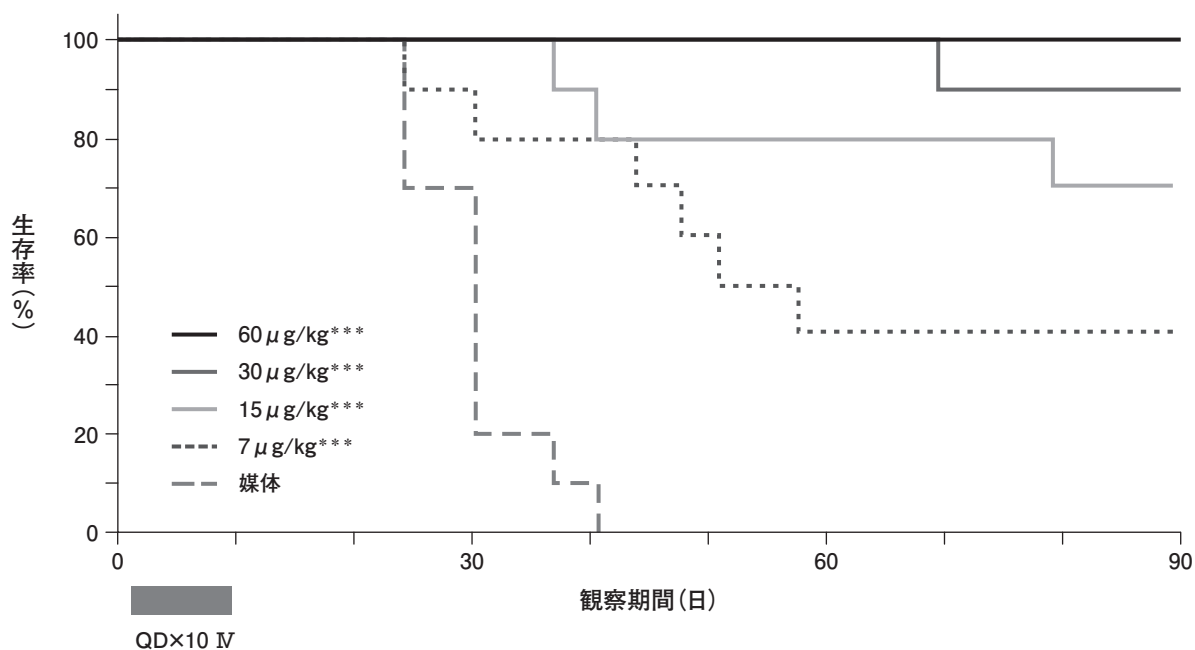
5) 高親和性IL-2R発現細胞株移植マウスリンパ腫モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)^{18,19)}

マウスT細胞リンパ腫細胞株由来の高親和性IL-2R発現細胞株CP3細胞をマウスに静注し、翌日より媒体あるいはDD (E7272) 7、15、30、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回10日間静脈内投与し、リンパ腫発症及び生存日数を検討した。

DD (E7272) 投与群では、リンパ腫発症が遅延し、用量依存的に生存日数が延長した。

DD (E7272) 用量別の高親和性IL-2R発現細胞株CP3移植マウスリンパ腫モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)

DD (E7272) 用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	平均リンパ腫発症日数 (日)	平均生存日数 (日)
0(媒体)	26	30
7	43	62***
15	73	80***
30	85	88***
60	85	> 90***



各群n=10

***p<0.001媒体対照群との比較 (Log-rank検定又は一般化Wilcoxon検定)

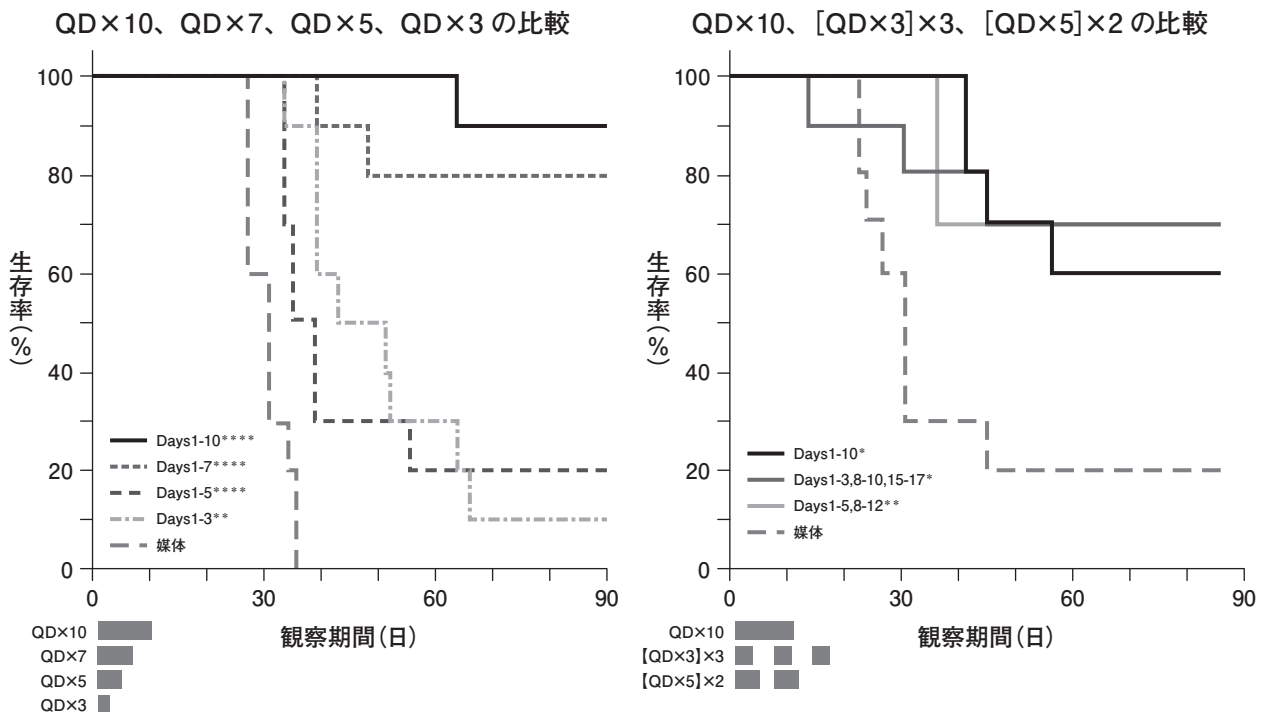
VI. 薬効薬理に関する項目

高親和性IL-2R発現細胞株CP3 移植マウスリンパ腫モデルを用いて、DD (E7272) 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を様々な投与スケジュールで静脈内投与し、生存日数を検討した。

検討したスケジュールのなかでは1日1回10日間静脈内投与が最も優れた生存日数延長を示した。DD投与日数の短縮とともに生存日数の延長は短縮したが、3日間投与でも媒体対照群と比べて有意な延長が認められた。

DD (E7272) 投与スケジュール別の高親和性IL-2R発現細胞株CP3 移植マウスリンパ腫モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)

投与スケジュール	投与日 (日目)	投与回数	DD (E7272) 用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	平均生存日数 (日)
QD \times 10	1-10	10	0 (媒体)	30
			30	85****
				78****
				51****
QD \times 7	1-7	7	30	48**
QD \times 5	1-5	5		70*
QD \times 3	1-3	3		69*
QD \times 10	1-10	10	30	71**
[QD \times 3] \times 3	1-3, 8-10, 15-17	9		
[QD \times 5] \times 2	1-5, 8-12	10		



各群n=10

QD \times n=1日1回n日間, [QD \times n] \times m=週n回投与をm週間

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.0001媒体対照群との比較 (Log-rank検定又は一般化Wilcoxon検定)

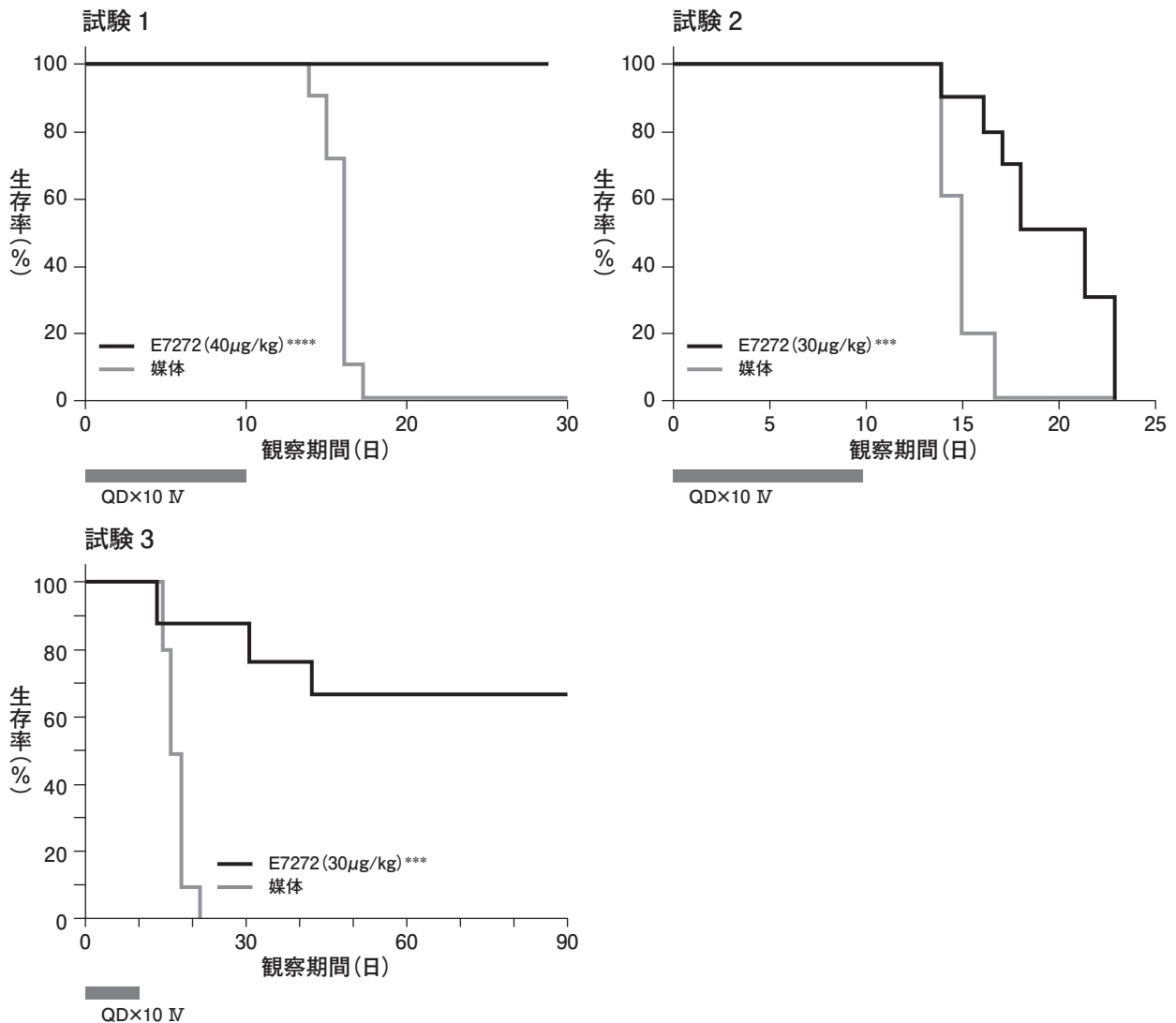
VI. 薬効薬理に関する項目

6) 中親和性IL-2R発現細胞株移植マウスリンパ腫モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)²⁰⁾

マウスリンパ腫細胞株由来の中親和性IL-2R発現細胞株EL-4細胞をマウスに静注し、翌日より媒体あるいはDD (E7272) 30、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回10日間静脈内投与し、生存日数を検討した。3回の試験において、いずれも媒体対照群に比べて生存日数を延長した。

DD (E7272) の中親和性IL-2R発現細胞株EL-4移植マウスリンパ腫モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)

	DD (E7272) 用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	平均生存日数 (日)
試験1	0(媒体)	16
	40	> 29 ****
試験2	0(媒体)	15
	30	19***
試験3	0(媒体)	17
	30	71***



各群n=10~11

p<0.001、*p<0.0001 媒体対照群との比較 (Log-rank検定又は一般化Wilcoxon検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

1) タンパク質合成阻害発現のための標的細胞との最小接触時間 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒト CTCL 細胞株 (HUT102/6TG、HH)、ヒト ATL 細胞株 (MT-2、C91/PL)、抗 CD3 抗体で活性化したヒト細胞 (PBMC、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞) に対し、DD (E7272) 0.26~8.7nmol/L あるいは 0.01~10nmol/L を添加後、様々な時間 (0.5~360 分) に過剰の IL-2 を添加して DD (E7272) の IL-2R への新たな結合を阻害し、引き続き 1 日間培養した。タンパク質合成を [¹⁴C] ロイシンの取り込みにより測定し、50% 阻害に要する標的細胞と DD (E7272) との最小接触時間 (CT₅₀ 値) を検討した。

高親和性 IL-2R 発現株 (C91/PL、HUT102/6TG、MT-2)、中親和性 IL-2R 発現株 (HH) での CT₅₀ 値は DD (E7272) の濃度依存的に短縮し、0.87nmol/L では 18~270 分、8.7nmol/L では 1~35 分であった。抗 CD3 抗体で活性化したヒト PBMC、ヒト CD4 陽性 T 細胞、ヒト CD8 陽性 T 細胞での CT₅₀ 値は、0.1nmol/L で 5~11 分、1nmol/L では 3 分未満であった。

2) 標的細胞のタンパク質合成阻害に要する時間 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒト CTCL 細胞株 (HH)、ヒト ATL 細胞株 (MT-2、C91/PL)、抗 CD3 抗体で活性化したヒト PBMC に対し、DD (E7272) 0.87、8.7nmol/L、あるいは 1、10nmol/L を添加し、様々な時間で培養後に [¹⁴C] ロイシンの取り込みを測定し、タンパク質合成阻害作用 50% の発揮に要する処理時間 (PT₅₀ 値) を検討した。

高親和性 IL-2R 発現株 (C91/PL、MT-2)、中親和性 IL-2R 発現株 (HH) での PT₅₀ 値は、DD (E7272) の濃度依存的に短縮し、0.87nmol/L では 3.0~3.4 時間、8.7nmol/L では 0.6~2.6 時間であった。抗 CD3 抗体で活性化したヒト PBMC の PT₅₀ 値は、1、10nmol/L のいずれでも 4 時間であった。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

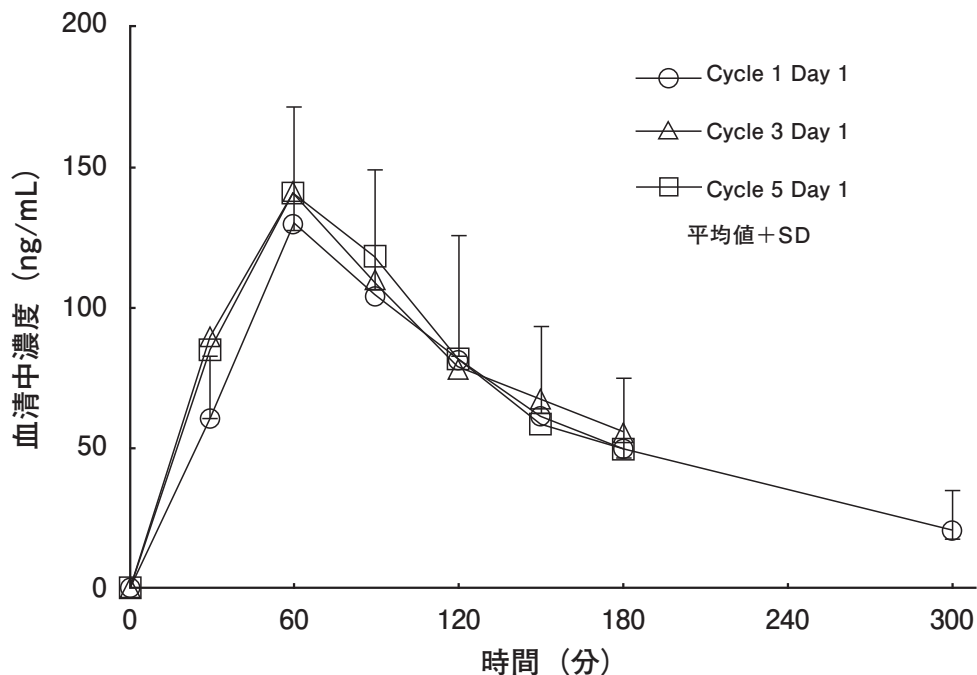
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人の再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者に3週間を1サイクルとして、本剤9 μ g/kgを各サイクル1日から5日まで連日1時間かけて点滴静脈内投与したときの各サイクルの1日目の血清中濃度推移を図に薬物動態パラメータを表に示した²⁾。

反復投与したときの各サイクルの血清中濃度推移と薬物動態パラメータ：国内第II相臨床試験



サイクル	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-t) (ng·min/mL)	t _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1 (n=11)	132 ± 43.1	17600 ± 8040	96.0 ± 19.6 [*]	0.465 ± 0.250 [*]	57.4 ± 13.5 [*]
3 (n=1)	142	15800	116	—	—
5 (n=1)	140	16500	69.2	0.421	44.1

算術平均値±標準偏差 ※n=10 n=1の場合は個別値 —：算出せず

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

該当しない

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

該当しない

(4) クリアランス

日本人の再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者に3週間を1サイクルとして、本剤9 μ g/kgを各サイクル1日から5日目まで連日1時間かけて点滴静脈内投与したとき、クリアランスは、サイクル1の1日目では0.465 \pm 0.250mL/min/kg（算術平均値 \pm SD、n=10）、サイクル5の1日目では0.421mL/min/kg（n=1）であった²⁾。

(5) 分布容積

日本人の再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者に3週間を1サイクルとして、本剤9 μ g/kgを各サイクル1日から5日目まで連日1時間かけて点滴静脈内投与したとき、分布容積は、サイクル1の1日目では57.4 \pm 13.5mL/kg（算術平均値 \pm SD、n=10）、サイクル5の1日目では44.1mL/kg（n=1）であった²⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ.5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

妊娠19日のラットに³⁵S] DD 25 μ g/kgを静脈内投与したとき、投与後1時間、24時間の胎児中にはいずれも投与放射エネルギーの約1%が分布していたが、投与後1時間における胎児中放射能濃度は血漿中濃度に対して低く、DDの胎盤通過性は低いと考えられた²¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

「VII.5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

1) 組織移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

雌ラットに $[^{35}\text{S}]$ DD $25\ \mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与後 15 分では投与放射エネルギーの 62% が血漿中、13.4% が肝臓、3.7% が腎臓に存在していた。肝臓及び腎臓に IL-2R は発現していないことから肝臓及び腎臓への DD の分布は IL-2R を介さない非特異的な分布によると考えられた²²⁾。

雌ラットに $[^{35}\text{S}]$ DD を単回静脈内投与 ($25\ \mu\text{g}/\text{kg}$) したときの放射能の組織分布 (ラット)

組織/器官	組織中放射エネルギー (投与放射エネルギーに対する%)				
	0.25 時間	1 時間	4 時間	24 時間	48 時間
副腎	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
骨髄	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
脳	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.1
盲腸	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.5
結腸	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.4	1.0 ± 0.1	0.7 ± 0.2
十二指腸	0.7 ± 0.1	1.3 ± 0.6	1.8 ± 0.6	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2
食道	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.0	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
眼	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
心臓	0.8 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.1
回腸	0.8 ± 0.1	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.8	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.5
空腸	0.8 ± 0.4	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.6	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.2
腎臓 (片腎)	3.7 ± 0.7	2.2 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.4	1.1 ± 0.3
肝臓 (約 70%)	13.4 ± 2.4	10.9 ± 0.8	9.5 ± 1.6	7.6 ± 1.3	5.1 ± 1.7
肺	2.2 ± 0.6	1.5 ± 0.4	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.5	0.9 ± 0.2
リンパ節	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.1
筋肉	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1
神経	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
卵巣	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.0	0.4 ± 0.1
膵臓	0.9 ± 0.3	4.3 ± 1.1	3.6 ± 1.5	1.6 ± 0.2	0.9 ± 0.3
下垂体	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
血漿	62.1 ± 12.3	13.4 ± 2.6	7.8 ± 0.6	5.5 ± 0.9	4.0 ± 0.6
唾液腺	0.7 ± 0.4	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.4
皮膚	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.1
脊髄	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
脾臓	2.2 ± 0.6	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.2
胃	0.9 ± 0.3	1.6 ± 0.1	1.9 ± 0.4	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.2
胸腺	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1
甲状腺	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
膀胱	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2
子宮	0.5 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3
全血	39.1*	6.3 ± 3.1	5.9*	5.1 ± 1.2	4.1 ± 0.2

平均値 ± SD (n=3) ※ n=1

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 血球移行性 (*in vitro*)

雌ラット及びヒトの血液に [³⁵S] DDを添加後、血漿を分離したところ、大部分の放射能は血漿中に回収されたことから、DDの血液細胞成分への分布はほとんどないことが示唆された²³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

雌ラット及びヒト血漿 (各n=2) に [³⁵S] DD 2 μg/mLを添加後、高速サイズ排除クロマトグラフィー (HPSEC) で分析したところ、DDモノマーに相当する分子量 (分子量およそ 60 kDa) 画分に 60~70%、高分子量 (分子量 > 350 kDa) 画分に 30~40%の放射能が回収された (*in vitro*)²⁴⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

DDはタンパク分解酵素により、DT部分の2つの領域を連結しているアルギニンリッチループ部分のアミド結合が切断されnicked DDとなる²⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

nicked DDは、DDと同等以上の細胞傷害性をもつ活性代謝物である (*in vitro*)。

雌ラットにDD (E7272) 25 μg/kgを静脈内投与後、EDTAを添加した血漿中の濃度をELISA法で測定したところ、DD (E7272) は経時的に減少し、DD : nicked DD比は投与後5分で84 : 16、投与後30分で39 : 61となった²⁵⁾。

7. 排泄

該当資料なし

〈参考：ラット〉

雌雄ラットに [³⁵S] DD 25 μg/kgを静脈内投与後、48時間までに尿及び糞に排泄された放射能の総和は、投与量の25%未満であった²⁶⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

11. その他

国内第Ⅰ相臨床試験（国内 101 試験）において、本剤投与中は、抗DD抗体の抗体価の増加に伴い血清中DD濃度は減少した。抗DD抗体の抗体価が低いときは、血清中DD濃度の減少はみられなかったことから、血清中DD濃度の低下は、高い抗DD抗体の抗体価が影響を及ぼしていると考えられた¹⁾。

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において、本剤投与後の 35 例中 26 例（74.3%）で抗DD抗体が陽性、19 例（54.3%）で抗IL-2抗体が陽性、20 例（57.1%）で抗DD抗体の中和活性が陽性であった。抗DD抗体の抗体価の平均値は、投与前と比較して投与後で約 100～500 倍高い値を示し、抗IL-2抗体の抗体価の平均値はCycle 8 Day 1 まで上昇していた²⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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

（解説）

患者の安全確保並びに適正使用の推進のために、抗悪性腫瘍剤における一般的な記載に準じて設定した。

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

（解説）

副作用による死亡例が報告されたため、特に注意を喚起する必要があることから設定した。

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

（解説）

E7272 の臨床試験及び外国製造販売後において転帰未回復の視力障害が報告されているため、特に注意を喚起する必要があることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

重篤な過敏症が発現する可能性があることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.2、11.1.1 参照]

(解説)

本剤の投与により、毛細血管漏出症候群があらわれることがあり、本剤の投与開始前及び投与期間中の定期的な検査等が必要なため注意喚起した。

8.2 横紋筋融解症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[1.2、11.1.2 参照]

(解説)

本剤の投与により、横紋筋融解症があらわれることがあり、本剤の投与開始前及び投与期間中の定期的な検査等が必要なため注意喚起した。

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

(解説)

本剤の投与により、視力障害、色覚異常があらわれることがあり、本剤の投与開始前及び投与期間中の定期的な検査や患者指導等が必要なため注意喚起した。

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

(解説)

本剤の投与により、肝機能障害があらわれることがあり、本剤の投与開始前及び投与期間中の定期的な検査等が必要なため注意喚起した。

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

(解説)

本剤の投与により、骨髄抑制があらわれることがあり、本剤の投与開始前及び投与期間中の定期的な検査等が必要なため注意喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な骨髄機能低下のある患者

血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.5 参照]

(解説)

骨髄機能低下のある患者において、本剤の投与により血球減少が増悪する可能性があるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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

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

（解説）

本剤の薬理作用と関連した作用により、動物及びヒトにおいて妊娠障害あるいは流産を引き起こすことが報告されており（「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）、また本剤では動物実験（ラット）において、精巣毒性が報告されていることから設定した。

(5) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、本剤は制御性T細胞に対する抑制的作用があり、制御性T細胞の抑制と妊娠障害あるいは流産との関連が報告されている^{27,28)}。[9.4.1 参照]

（解説）

本剤の薬理作用と関連した作用により、動物及びヒトにおいて妊娠障害あるいは流産を引き起こすことが報告されていることから設定した（「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

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

（解説）

非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから記載した。

(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。

（解説）

客観的な事実に基づき記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

設定されていない

8. 副作用

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。

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）、E7272 の臨床試験及び外国製造販売後の結果に基づき設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1.1 毛細血管漏出症候群（13.5%）

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

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において、重篤な毛細血管漏出症候群 4 例（10.8%）が報告されている。

11.1.2 横紋筋融解症（5.4%）

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

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において、毛細血管漏出症候群が認められた後に横紋筋融解症を発現した 2 例（死亡 1 例を含む）が報告されている。

11.1.3 視力障害（2.7%）、色覚異常（頻度不明）

失明（頻度不明）、霧視（2.7%）、視野欠損（頻度不明）等の視力障害、色覚異常があらわれることがある。[1.3、8.3 参照]

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において、視力障害 1 例（2.7%）、E7272 の臨床試験及び外国製造販売後において、失明及び視野欠損などが報告されている。

11.1.4 肝機能障害

AST 上昇（89.2%）、ALT 上昇（86.5%）、 γ -GTP 上昇（45.9%）、Al-P 上昇（16.2%）、肝機能異常（2.7%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において、Grade ≥ 3 の肝機能障害は、ALT 上昇 20 例（54.1%）、AST 上昇 16 例（43.2%）、 γ -GTP 上昇 6 例（16.2%）が報告されており、このうち、AST 上昇 5 例（13.5%）、ALT 上昇 5 例（13.5%）は重篤であった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.5 骨髄抑制

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

（解説）

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において、Grade ≥ 3 の骨髄抑制は、リンパ球減少 21 例（56.8%）、血小板減少 6 例（16.2%）、好中球減少 1 例（2.7%）が報告されており、このうちリンパ球減少 2 例、血小板減少 1 例は重篤であった。

11.1.6 感染症（18.9%）

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

（解説）

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において、Grade ≥ 3 の感染症は、肺炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、肺感染及び耳下腺炎が各 1 例（2.7%）報告されており、このうち肺炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎は重篤であった。

11.1.7 Infusion reaction（51.4%）

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

（解説）

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において、Grade ≥ 3 の Infusion reaction は 2 例（5.4%）に報告され、全身性浮腫、口腔内潰瘍形成が各 1 例であった。

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

（解説）

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において、不整脈 2 例（5.4%）、E7272 の臨床試験及び外国製造販売後において、虚血性心疾患、心不全が報告されている。

11.1.9 重度の皮膚障害

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

（解説）

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において、Grade ≥ 3 の皮膚障害が 2 例（5.4%）に報告され、全身性剥脱性皮膚炎、薬疹が各 1 例であった。E7272 の外国製造販売後において、中毒性表皮壊死融解症、皮膚潰瘍が報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

	30%以上	5~30%未満	5%未満
血液		白血球増加	リンパ球増加
消化器		リパーゼ増加、便秘、悪心、嘔吐、アミラーゼ増加、口腔咽頭痛、下痢	口内炎、腹部不快感、腹水、大腸炎、消化不良
全身症状		発熱、浮腫、疲労・倦怠感	
精神神経系		味覚異常、不眠症	意識障害、末梢性ニューロパチー、頭痛
眼			アレルギー性結膜炎
代謝	低アルブミン血症	食欲減退、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加、脱水、低ナトリウム血症	血中尿素増加、低カルシウム血症、低カリウム血症、低リン酸血症、腫瘍崩壊症候群、BNP増加、脂質異常症
筋骨格系		筋肉痛	
呼吸器		上気道の炎症	
皮膚		発疹、剥脱性皮膚炎	皮膚びらん、皮膚亀裂
泌尿器		蛋白尿	腎機能障害、血中クレアチニン増加
循環器			徐脈、低血圧、心拡大、心電図QT延長
その他		体重増加、疼痛、LDH増加、CRP増加	CPK増加、体重減少、サイトメガロウイルス検査陽性

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）において発現した副作用のうち、重大な副作用に記載していない事象を記載した。

◆副作用頻度一覧表等

国内第Ⅱ相臨床試験（国内 205 試験）

例数 (%)	全 Grade			Grade3 以上		
	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)
全副作用	17 (100.0)	19 (100.0)	1 (100.0)	17 (100.0)	17 (89.5)	1 (100.0)
血液およびリンパ系障害	16 (94.1)	14 (73.7)	1 (100.0)	13 (76.5)	9 (47.4)	1 (100.0)
リンパ球減少症	14 (82.4)	11 (57.9)	1 (100.0)	12 (70.6)	8 (42.1)	1 (100.0)
血小板減少症	8 (47.1)	3 (15.8)	1 (100.0)	3 (17.6)	2 (10.5)	1 (100.0)
白血球増加症	0	4 (21.1)	0	0	0	0
貧血	1 (5.9)	1 (5.3)	0	0	0	0
白血球減少症	2 (11.8)	0	0	0	0	0
リンパ球増加症	1 (5.9)	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
心臓障害	2 (11.8)	0	0	0	0	0
心拡大	1 (5.9)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (5.9)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (5.9)	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (5.9)	0	0	0	0	0
眼障害	2 (11.8)	1 (5.3)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
眼痛	1 (5.9)	0	0	0	0	0
光視症	0	1 (5.3)	0	0	0	0
霧視	0	1 (5.3)	0	0	0	0
胃腸障害	8 (47.1)	10 (52.6)	0	0	1 (5.3)	0
悪心	5 (29.4)	5 (26.3)	0	0	0	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

例数 (%)	全Grade			Grade3 以上		
	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)
便秘	2 (11.8)	4 (21.1)	0	0	0	0
嘔吐	3 (17.6)	3 (15.8)	0	0	0	0
下痢	2 (11.8)	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	1 (5.3)	0	0	0	0
腹水	1 (5.9)	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
消化不良	0	1 (5.3)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0
口内炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (64.7)	16 (84.2)	1 (100.0)	0	1 (5.3)	0
発熱	8 (47.1)	7 (36.8)	1 (100.0)	0	0	0
倦怠感	3 (17.6)	8 (42.1)	0	0	0	0
末梢性浮腫	4 (23.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
疲労	2 (11.8)	1 (5.3)	0	0	0	0
全身性浮腫	0	3 (15.8)	0	0	1 (5.3)	0
顔面痛	0	1 (5.3)	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	1 (5.3)	0	0	0	0
疼痛	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0
肝胆道系障害	0	1 (5.3)	0	0	0	0
肝機能異常	0	1 (5.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (23.5)	3 (15.8)	0	3 (17.6)	1 (5.3)	0
結膜炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	1 (5.3)	0	0	0	0
肺感染	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
耳下腺炎	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
肺炎	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0
皮膚感染	0	1 (5.3)	0	0	0	0
臨床検査	16 (94.1)	16 (84.2)	1 (100.0)	13 (76.5)	13 (68.4)	1 (100.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	16 (84.2)	1 (100.0)	10 (58.8)	6 (31.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	16 (84.2)	0	9 (52.9)	11 (57.9)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (52.9)	7 (36.8)	1 (100.0)	3 (17.6)	2 (10.5)	1 (100.0)
リパーゼ増加	4 (23.5)	3 (15.8)	0	4 (23.5)	2 (10.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	3 (15.8)	1 (100.0)	0	0	0
体重増加	4 (23.5)	1 (5.3)	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (5.9)	2 (10.5)	0	1 (5.9)	1 (5.3)	0
血中コレステロール増加	1 (5.9)	1 (5.3)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (11.8)	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	0	1 (5.3)	1 (100.0)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (5.9)	0	0	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

例数 (%)	全 Grade			Grade3 以上		
	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)
心電図QT延長	1 (5.9)	0	0	0	0	0
体重減少	1 (5.9)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	13 (76.5)	15 (78.9)	1 (100.0)	5 (29.4)	5 (26.3)	1 (100.0)
低アルブミン血症	9 (52.9)	14 (73.7)	0	1 (5.9)	1 (5.3)	0
食欲減退	5 (29.4)	5 (26.3)	1 (100.0)	1 (5.9)	1 (5.3)	0
高トリグリセリド血症	3 (17.6)	4 (21.1)	0	1 (5.9)	2 (10.5)	0
脱水	2 (11.8)	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (5.9)	1 (5.3)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (5.9)	0	1 (100.0)	0	0	1 (100.0)
脂質異常症	0	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)	0
低カルシウム血症	0	1 (5.3)	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
低リン酸血症	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	5 (26.3)	0	0	1 (5.3)	0
筋肉痛	0	3 (15.8)	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	0
関節痛	0	1 (5.3)	0	0	0	0
神経系障害	3 (17.6)	3 (15.8)	0	1 (5.9)	0	0
浮動性めまい	0	2 (10.5)	0	0	0	0
味覚異常	2 (11.8)	0	0	0	0	0
意識変容状態	1 (5.9)	0	0	0	0	0
頭痛	0	1 (5.3)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
精神障害	2 (11.8)	0	0	0	0	0
不眠症	2 (11.8)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (5.9)	2 (10.5)	1 (100.0)	0	0	0
蛋白尿	1 (5.9)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	0	0
腎機能障害	0	1 (5.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8)	2 (10.5)	0	0	0	0
喉頭痛	1 (5.9)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (5.3)	0	0	0	0
咽頭の炎症	0	1 (5.3)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (5.9)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (17.6)	3 (15.8)	1 (100.0)	2 (11.8)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (5.9)	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0
薬疹	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0
発疹	0	0	1 (100.0)	0	0	0
全身性皮疹	1 (5.9)	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	1 (5.3)	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	1 (5.3)	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	1 (5.3)	0	0	0	0
血管障害	0	8 (42.1)	0	0	4 (21.1)	0
毛細血管漏出症候群	0	5 (26.3)	0	0	4 (21.1)	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

例数（％）	全Grade			Grade3 以上		
	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)	PTCL (n=17)	CTCL (n=19)	その他 (n=1)
ほてり	0	2 (10.5)	0	0	0	0
低血圧	0	1 (5.3)	0	0	0	0

同一症例で複数回発現した場合は、最も高いGradeをカウントした
副作用名はMedDRA/J v 21.1、GradeはNCI-CTCAE version 4.0に基づく

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 日局注射用水 2.1mLを本剤のバイアルの内壁に沿ってゆっくりと注入し、泡立てないように静かに回転させて混和すること。
- 14.1.2 溶解後は澄明な無色の液であることを目視で確認する。本剤の溶液に変色や濁りが認められた場合は使用しないこと。
- 14.1.3 溶解後は速やかに使用すること。
- 14.1.4 未使用の残液は適切に廃棄すること。

(解説)

- 14.1.1 本剤の採取容量及び凍結乾燥製剤の一般的な薬剤調製手順に準じて設定した。
- 14.1.2 本剤の溶状より設定した。
- 14.1.3-14.1.4 薬剤の一般的な使用手順に準じて設定した。

14.2 薬剤希釈時の注意

- 14.2.1 必要量をバイアルから抜き取り、3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上（50倍希釈まで）の濃度となるように日局生理食塩液で希釈する。バッグは静かに回転させて混和すること。
- 14.2.2 希釈後は速やかに使用すること。
- 14.2.3 未使用の残液は適切に廃棄すること。

(解説)

- 14.2.1 本剤と容器／用具との適合性より設定した。
- 14.2.2-14.2.3 薬剤の一般的な使用手順に準じて設定した。

14.3 薬剤投与時の注意

本剤投与時にはインラインフィルターは使用しないこと。

(解説)

本剤と容器／用具との適合性より設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤投与により本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、80.6%（50/62例）であり、このうち43例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。また、IL-2に対する抗体産生が認められた患者の割合は、67.7%（42例）であった。

（解説）

本剤の臨床試験において抗体の産生が報告されているため設定した（「VII.11. その他」の項参照）。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目		動物種	DD (E7272) 投与量	結果
中枢神経系 ²⁹⁾	歩行運動量 歩行以外の運動量	マウス 9-10 例/群	27、85、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回静脈内投与	・有意な変化はみられなかった
心血管系 ^{30,31)}	血圧(収縮期、 拡張期及び平均動脈血圧) 心拍数	ラット 4 例/群	14.8、53.2、149 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回、5 日間反復 静脈内投与	・単回投与では生理学的に有意な変化はみられなかった ・149 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の反復投与により 4 例中 2 例が死亡し、2 例の 5 日目の血圧は対照群の約 50%に低下した ・その他の反復投与で血圧に変化はみられなかった ・全例で心拍数に影響はみられなかった
	心電図	サル 3 例/性/群 (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の み雄 7 例、雌 9 例)	2.5、10、25 $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 日急速静脈内投与、 15、29-30 日間、15 日間を 2 サイクル	・影響はみられなかった
腎機能 ³²⁾	糸球体ろ過量 (GFR) 腎血漿流量 (RPF)	ラット 10 例/群	25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、単回、10 日間反復静脈内投与	・GFRは、対照群に比べて単回投与後は 59%増加、10 日間投与後は 54%減少した ・RPFは、対照群に比べて単回投与後は 18%上昇し、10 日間投与後は 23%減少した

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{31,33)}

ラットを用いた静脈内投与による6週若しくは14週間間歇反復投与毒性試験の1サイクル目の投与により、2 µg/kg以上でポルフィリンによる被毛の汚れ、10 µg/kg以上で自発運動の低下、不安定な呼吸数、軟便、ポルフィリンによる被毛の汚れ、体重・摂餌に対する影響が認められ、概略の致死量は40 µg/kg以上であった。

DD (E7272) の単回投与毒性試験の概略の致死量は、マウスの腹腔内投与で15 µg/例 (691 µg/kgに相当)、モルモットの腹腔内投与試験で450 µg/例 (1,230 µg/kgに相当)、ラットの皮下投与で2,430 µg/kg以上であった。DDの生物活性がDD (E7272) の約2倍であることを踏まえてDDの概略致死量を類推すると、ラットの静脈内投与においては45 µg/kg以上、皮下投与においては1,215 µg/kg以上、マウス及びモルモットの腹腔内投与においてはそれぞれ345 µg/kg及び615 µg/kgであると考えられた。

(2) 反復投与毒性試験³¹⁾

マウス、ラット及びサルを用いてDD (E7272) の静脈内投与による反復投与毒性試験を実施したところ、最大耐量は投与期間、投与スケジュールによって異なり、短期反復投与ではサル<ラット≤マウスの順であった。主要な毒性所見はいずれの動物種でも共通し、食欲減退、下痢、脱水、活動性低下、体重減少、白血球及びリンパ球の減少、好中球の増加、ALT及びASTの増加、あるいはアルブミンの低下等がみられた。高用量ではクレアチニン及びBUNの増加もみられた。

いずれの動物種でも標的臓器は肝及び腎であり、肝細胞と腎尿細管上皮細胞の壊死がみられた。さらに、長期反復投与毒性試験では、種々の臓器に著しい単核細胞浸潤がみられた。連続反復投与試験と間歇反復投与試験の結果から、投与期間が長くなるとDD (E7272) に対する忍容性が向上することが示唆された。忍容性向上は、間歇投与における休薬期間中の毒性回復、あるいは抗体の発現によるE7272の血中濃度低下のいずれか、あるいはその両方が関与したと考えられた。

DDの毒性を評価するため、ラットに2、10、40 µg/kg/日の用量で3サイクル (各サイクルは5日間の投与期間と9日間の休薬期間) 静脈内投与するとともに、DD (E7272) の40 µg/kg/日群も設定した。DDの40 µg/kg/日では死亡が認められ、体重及び摂餌量の減少、リンパ球の減少、好中球の増加、肝及び腎機能パラメータの変動、各種臓器へのリンパ球及び好酸球の細胞浸潤並びに副腎皮質の空胞化等も認められた。DD (E7272) 投与群では死亡はみられなかったものの、DD投与群と同様に各種臓器へのリンパ球及び好酸球浸潤がみられ、体重増加量及び摂食量の減少、並びに臨床検査で薬物の影響がみられ、いずれも可逆的であった。DD及びDD (E7272) の毒性は質的に同じであり、量的な違いは両製剤の生物活性の違いに基づくものと思われた。DDの7サイクル間歇静脈内投与試験結果から、長期投与による毒性の重篤化や違いはなく、薬物性の変化はむしろ弱くなる傾向がみられた。

(3) 遺伝毒性試験³⁴⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験ではDD (E7272) の15 µg/plateの濃度まで変異原性はみられなかった。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験では、DD (E7272) の3 µg/mLの濃度まで染色体異常はみられなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験³⁵⁾

DDの薬理作用としてTreg細胞の傷害作用を有し、その機能低下あるいはTreg数減少は動物でもヒトでも妊娠障害あるいは流産を引き起こすことが多くの文献で報告されている^{27,28)}。従って、妊婦に対するリスクが明らかなため、生殖発生毒性試験は実施していない。

(6) 局所刺激性試験³⁶⁾

静脈内投与で実施した反復投与毒性試験において、投与部位における局所刺激性を評価した結果、重篤な刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性

該当資料なし

2) 免疫毒性³⁷⁾

マウスを用いてDD (E7272) の無毒性量で免疫機能に関する種々の *ex vivo* 評価 (マイトジェン刺激に対する反応、混合リンパ球反応、ナチュラルキラー細胞の細胞傷害性及びマクロファージの細胞傷害性) 及び *in vivo* 評価 (抗ヒツジ赤血球抗体産生、遅延型過敏症、B16メラノーマ移植に対する抵抗性、リステリア菌感染に対する抵抗性) を行った結果、影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レミトロ点滴静注用 300 μ g 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
有効成分：デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) 毒薬

2. 有効期間

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「レミトロ[®]点滴静注用 300 μ gを投与される患者さまへ」
（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：

一般名	商品名
ロミデプシン	イストダックス点滴静注用 10mg
プララトレキサート	ジフォルタ注射液 20mg
フォロデシン塩酸塩	ムンデシンカプセル 100mg
ブレンツキシマブ バドチン (遺伝子組換え)	アドセトリス点滴静注用 50mg
モガムリズマブ (遺伝子組換え)	ポテリジオ点滴静注 20mg
ボリノスタット	ゾリンザカプセル 100mg
ベキサロテン	タルグレチンカプセル 75mg
ツシジノスタット	ハイヤスタ錠 10mg
ダリナパルシン	ダルビア点滴静注用 135mg

7. 国際誕生年月日

1999年2月5日 (アメリカ)

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レミトロ 点滴静注用 300 μ g	2021年3月23日	30300AMX00247000	2021年5月19日	2021年5月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2021年3月23日～2029年3月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
レミトロ 点滴静注用 300 μ g	4291456D1027	4291456D1027	1991475010101	629914701

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ. 文献

1. 引用文献

文献請求番号

- 1) 社内資料：再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚T細胞性リンパ腫を対象とした臨床第Ⅰ相試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.1） REM-0004
- 2) 社内資料：再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚T細胞性リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.3） REM-0003
- 3) 社内資料：CD25陽性の皮膚T細胞性リンパ腫患者を対象としたE7272の第Ⅲ相プラセボ対照試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.5） REM-0005
- 4) Williams D. P. et al.: Protein Eng. 1987; 1: 493-498 [PMID:3334101] REM-0006
- 5) Bacha P. et al.: J. Exp. Med. 1988; 167: 612-622 [PMID:3126255] REM-0007
- 6) vanderSpek J. C. et al.: J. Biol. Chem. 1993; 268: 12077-12082 [PMID: 8505330] REM-0008
- 7) Takeshita T. et al.: Science 1992; 257: 379-382 [PMID: 1631559] REM-0009
- 8) Létourneau S. et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2009; 123: 758-762 [PMID: 19348914] REM-0010
- 9) Vonderheid E. C. et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 1998; 38: 207-220 [PMID: 9486676] REM-0011
- 10) Morris J. C. and Waldmann T. A. : Ann. Rheum. Dis. 2000; 59(suppl I): i109-i114 [PMID: 11053100] REM-0012
- 11) Waldmann T. A.: J. Biol. Chem. 1991; 266: 2681-2684 [PMID: 1993646] REM-0013
- 12) Yu A. et al.: J. Immunol. 2000; 165: 2556-2562 [PMID: 10946282] REM-0014
- 13) Hémar A. et al.: J. Cell Biol. 1995; 129: 55-64 [PMID: 7698995] REM-0015
- 14) 社内資料：細胞傷害作用のキネティクス（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.3） REM-0016
- 15) 社内資料：各種がん細胞株及びヒトPBMCに対する細胞傷害作用（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.1） REM-0017
- 16) 社内資料：ヒトTregに対する選択的除去作用（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.5） REM-0018
- 17) 社内資料：マウスTregに対する選択的除去作用（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.6） REM-0019
- 18) 社内資料：CP3マウスリンパ腫モデルにおける抗腫瘍効果：用量依存性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.7） REM-0020
- 19) 社内資料：CP3マウスリンパ腫モデルにおける抗腫瘍効果：投与スケジュール（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.8） REM-0021
- 20) 社内資料：EL-4マウスリンパ腫モデルにおける抗腫瘍効果（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.13） REM-0022
- 21) 社内資料：放射能の胎児移行性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.4） REM-0023
- 22) 社内資料：ラットに単回投与したときの放射能の組織分布（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.1） REM-0024
- 23) 社内資料：血球移行性（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.3） REM-0026
- 24) 社内資料：血漿タンパクとの結合（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.2） REM-0025
- 25) 社内資料：代謝（動物種間の比較）（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.5） REM-0027
- 26) 社内資料：放射能の排泄（2021年3月23日承認、CTD 2.6.4.6.1） REM-0029
- 27) Care A. S. et al.: Hypertension 2018; 72: 177-187 [PMID: 29785960] REM-0001
- 28) Robertson S. A. et al.: J. Clin. Invest. 2018; 128: 4224-4235 [PMID: 30272581] REM-0002
- 29) 社内資料：中枢神経系への影響（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.4.1） REM-0030
- 30) 社内資料：心血管系への影響（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.4.2） REM-0031
- 31) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.3） REM-0034
- 32) 社内資料：腎機能への影響（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.4.3） REM-0032
- 33) 社内資料：単回投与毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.2） REM-0033
- 34) 社内資料：遺伝毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.4） REM-0038

XI. 文献

- | | |
|---|----------|
| 35) 社内資料：生殖発生毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.6） | REM-0039 |
| 36) 社内資料：局所刺激性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.7） | REM-0040 |
| 37) 社内資料：免疫毒性試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.9.1） | REM-0037 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2023年7月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資材 「レミトロ[®]適正使用ガイド」
- ・患者向け資材 「レミトロ[®]点滴静注用 300 μ g を投与される患者さまへ」

