

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
ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤

イストダックス®

点滴静注用10mg
ISTODAX® Injection

ロミデプシン注射用

| | |
|---------------------------------|--|
| 剤形 | 注射剤(凍結乾燥製剤) |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | イストダックス®点滴静注用10mg: 1バイアル中ロミデプシン11mg含有※ ※調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、専用溶解用液2.2mLで溶解したときに5mg/mLとなる。 |
| 一般名 | 和名:ロミデプシン(JAN) 洋名:Romidepsin(JAN)、romidepsin(INN) |
| 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:2017年7月3日 薬価基準収載年月日:2018年4月18日 販売開始年月日:2018年4月18日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507 (9:00~17:30/土日祝日および当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ URL https://www.bmshealthcare.jp |

本IFは2021年7月改訂(第1版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページにてご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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 と略す）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（<http://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。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・表現には薬機法の広告規則や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、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 を活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。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

| | | | |
|---------------------------|----|-------------------------------|----|
| 用語一覧..... | 6 | V. 治療に関する項目..... | 19 |
| I. 概要に関する項目..... | 8 | 1. 効能又は効果..... | 19 |
| 1. 開発の経緯..... | 8 | 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 19 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 9 | 3. 用法及び用量..... | 19 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 9 | 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 20 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性..... | 9 | 5. 臨床成績..... | 23 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 10 | VI. 薬効薬理に関する項目..... | 30 |
| 6. RMP の概要..... | 10 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... | 30 |
| II. 名称に関する項目..... | 11 | 2. 薬理作用..... | 30 |
| 1. 販売名..... | 11 | VII. 薬物動態に関する項目..... | 35 |
| 2. 一般名..... | 11 | 1. 血中濃度の推移..... | 35 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 11 | 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 37 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 11 | 3. 母集団(ポピュレーション)解析..... | 38 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質..... | 12 | 4. 吸収..... | 38 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 12 | 5. 分布..... | 38 |
| III. 有効成分に関する項目..... | 13 | 6. 代謝..... | 40 |
| 1. 物理化学的性質..... | 13 | 7. 排泄..... | 43 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 14 | 8. トランスポーターに関する情報..... | 44 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法..... | 14 | 9. 透析等による除去率..... | 44 |
| IV. 製剤に関する項目..... | 15 | 10. 特定の背景を有する患者..... | 45 |
| 1. 剤形..... | 15 | 11. その他..... | 45 |
| 2. 製剤の組成..... | 15 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目..... | 46 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量..... | 16 | 1. 警告内容とその理由..... | 46 |
| 4. 力価..... | 16 | 2. 禁忌内容とその理由..... | 46 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 16 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... | 46 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性..... | 16 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... | 46 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 17 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 47 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)..... | 17 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 49 |
| 9. 溶出性..... | 17 | 7. 相互作用..... | 52 |
| 10. 容器・包装..... | 17 | 8. 副作用..... | 55 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 18 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 71 |
| 12. その他..... | 18 | 10. 過量投与..... | 71 |
| | | 11. 適用上の注意..... | 71 |
| | | 12. その他の注意..... | 73 |

| | | | |
|--|-----------|--|-----------|
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 74 | 11. 再審査期間..... | 80 |
| 1. 薬理試験..... | 74 | 12. 投薬期間制限に関する情報..... | 80 |
| 2. 毒性試験..... | 75 | 13. 各種コード..... | 80 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 79 | 14. 保険給付上の注意 | 80 |
| 1. 規制区分..... | 79 | X I. 文献 | 81 |
| 2. 有効期間..... | 79 | 1. 引用文献..... | 81 |
| 3. 包装状態での貯法..... | 79 | 2. その他の参考文献..... | 81 |
| 4. 取扱い上の注意 | 79 | X II. 参考資料 | 82 |
| 5. 患者向け資材 | 79 | 1. 主な外国での発売状況 | 82 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 79 | 2. 海外における臨床支援情報 | 83 |
| 7. 国際誕生年月日 | 79 | X III. 備考 | 84 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準記載年月日、販売開始年月日 | 79 | 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..... | 84 |
| 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..... | 80 | 2. その他の関連資料..... | 84 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容..... | 80 | 3. 調製方法..... | 85 |

用語一覧

| 略語 | 英語表記 | 日本語表記 |
|------------------|---|--|
| AITL | Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma | 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 |
| ALCL | Anaplastic Large Cell Lymphoma | 未分化大細胞型リンパ腫 |
| ALK | Anaplastic Lymphoma Kinase | 未分化リンパ腫キナーゼ |
| ALT | Alanine Aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| APD | Action Potential Duration | 活動電位持続時間 |
| ASCT | Autologous Stem Cell Transplantation | 自家造血幹細胞移植 |
| AST | Aspartate Aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the Concentration-Time Curve | 濃度時間曲線下面積 |
| AUC _t | Area under the Concentration-Time Curve Calculated to the Last Observable Concentration | 血漿中薬物濃度時間曲線下面積 [時間0から血漿中濃度測定可能最終時点まで] |
| AUC _∞ | Area under the Plasma Concentration-Time Curve from 0 Extrapolated to Infinity | 血漿中薬物濃度時間曲線下面積 [時間0から無限時間まで外挿] |
| BSEP | Bile Salt Export Pump | 胆汁酸排泄ポンプ |
| CL | Clearance | クリアランス |
| CL _s | Systemic clearance | 全身クリアランス |
| C _{max} | Maximum Plasma Concentration | 最高血漿中濃度 |
| CR | Complete Response | 完全寛解 |
| CRu | Complete Response Unconfirmed | 不確定完全寛解 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| CTCL | Cutaneous T-Cell Lymphoma | 皮膚T細胞リンパ腫 |
| CYP | Cytochrome P450 | シトクロムP450 |
| DLT | Dose Limiting Toxicity | 用量制限毒性 |
| EATL | Enteropathy-Type T-Cell Lymphoma | 腸管症関連T細胞リンパ腫 |
| EB | Epstein-Barr | エプスタイン・バー |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | 米国東海岸癌臨床研究グループ |
| G-CSF | Granulocyte-Colony Stimulating Factor | 顆粒球コロニー刺激因子 |
| HDAC | Histone Deacetylase | ヒストン脱アセチル化酵素 |
| hERG | Human Ether-a-go-go-Related Gene | ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 |
| HPLC | High-Performance Liquid Chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| HSTL | Hepatosplenic T-Cell Lymphoma | 肝脾T細胞リンパ腫 |
| IC ₅₀ | 50% Inhibitory Concentration | 50%阻害濃度 |
| IWC | International Workshop Criteria | 国際ワークショップ基準 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 日米EU医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 |
| mIWC | Modified International Workshop Criteria | 改訂国際ワークショップ基準 |
| MST | Median Survival Time | 生存期間中央値 |
| NA | Not Applicable | 該当データなし |
| ND | Not Detected | 検出せず |
| NE | Not Estimable | 推定不可 |
| NK | Natural Killer | ナチュラルキラー |
| NKTCL | NK/T-Cell Lymphoma | NK/T細胞リンパ腫 |
| NS | Not Specimen | 試料採取なし |
| OAT | Organic Anion Transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | Organic Anion Transporting Polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |

| 略語 | 英語表記 | 日本語表記 |
|-----------|--|---------------------|
| OCT | Organic Cation Transporter | 有機カチオントランスポーター |
| PD | Progressive Disease | 病勢進行 |
| PFS | Progression-Free Survival | 無増悪生存期間 |
| PR | Partial Response | 部分寛解 |
| P-gp | P-Glycoprotein | P糖蛋白 |
| PS | Performance Status | 全身状態 |
| PTCL | Peripheral T-Cell Lymphoma | 末梢性T細胞リンパ腫 |
| PTCL-NOS | Peripheral T-Cell Lymphoma not otherwise Specified | 末梢性T細胞リンパ腫, 非特定型 |
| QTc | Corrected QT Interval | 補正QT |
| QTcF | Fridericia-Corrected QT | Fridericia式を用いた補正QT |
| RH | Relative Humidity | 相対湿度 |
| SCID | Severe Combined Immunodeficiency | 重症複合型免疫不全 |
| SPTCL | Subcutaneous Panniculitis-like T-Cell Lymphoma | 皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫 |
| $t_{1/2}$ | Terminal Half Life | 消失半減期 |
| t_{max} | Time to Maximum Plasma Concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TTP | Time to Progression | 無増悪期間 |
| UV | Ultraviolet | 紫外線 |
| V_{ss} | Volume of distribution at steady state | 定常状態下の分布容積 |
| V_z | Volume of Distribution | 分布容積 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イストダックス®（一般名：ロミデプシン）（以下ロミデプシン）は、*Chromobacterium violaceum* 968 株から単離された二環式デプシペプチドであり、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の阻害を特徴とする新規の抗腫瘍薬である。HDAC 活性阻害によりヒストン等の脱アセチル化が阻害され、細胞周期停止及びアポトーシス誘導が生じることにより、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。

末梢性 T 細胞リンパ腫は、胸腺での分化成熟を経て末梢臓器に移動した T 細胞を由来とする非ホジキンリンパ腫の 1 つであり、WHO 分類（2008）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される。無治療では月単位の病勢進行を示す予後不良の難治性疾患であり、未治療患者に対する初期治療としては多剤併用化学療法による治療実績が多いものの、概して奏効割合は低く、奏効が得られたとしても短期間のうちに再発する場合が多いとされている。

現在、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する治療として、造血器腫瘍診療ガイドライン*では臨床試験への参加が推奨されており、明確な標準治療は確立していない。その他の治療選択肢としては多剤併用化学療法があげられるが、いずれのレジメンもエビデンスに乏しく、予後の改善は期待できないとされている。そのため、本邦では再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する新たな治療薬の開発が強く望まれていた。

ロミデプシンの臨床開発は 1996 年に米国にて開始された。その後、2007 年に開始された再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした外国第 2 相臨床試験（GPI-06-0002 試験）で、ロミデプシンの有効性及び忍容可能な安全性が示されたことから、米国では本試験を有効性及び安全性の主要試験として承認申請し、2011 年 6 月に「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能又は効果として迅速承認された。現在、オーストラリア、カナダ、イスラエルにおいて同様の効能又は効果で承認されている（2020 年 11 月時点）。

本邦では、2011 年より再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001 試験）が開始され、第 1 相期では日本人患者での推奨用法及び用量が決定され、第 2 相期では、その用法及び用量での有効性と忍容可能な安全性が確認された。また、外国人患者と日本人患者で薬物動態に顕著な違いがないことが示されたことから、国内及び外国の臨床試験成績に基づき、2016 年 9 月に「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2017 年 7 月に承認を取得した。なお、ロミデプシンは 2016 年 8 月に厚生労働省より希少疾病用医薬品の指定を受けている。

*：日本血液学会 編：造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版，金原出版，2013

2. 製品の治療学的特性

- (1) ロミデプシンは、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する初の HDAC 阻害剤である。(19、30 ページ参照)
- (2) 国内第 1/2 相臨床試験の第 2 相期では再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者に対し、ロミデプシン単独治療での奏効割合 (PR 以上) は 42.5%、完全奏効割合は 25.0%であった*。(25-27 ページ参照)
- (3) 国内第 1/2 相臨床試験の第 2 相期では、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者における PR 以上の奏効持続期間中央値は 11.1 ヶ月 (337 日) であった*。(25-27 ページ参照)
- (4) ロミデプシンは点滴静注により投与する。(19、71、72 ページ参照)
- (5) 国内第 1/2 相臨床試験の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) 患者において、48 例中 48 例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、血小板減少症 47 例 (97.9%)、リンパ球減少症 40 例 (83.3%)、白血球減少症 39 例 (81.3%)、好中球減少症 39 例 (81.3%)、味覚異常 29 例 (60.4%)、悪心 26 例 (54.2%)、食欲減退 23 例 (47.9%)、発熱 22 例 (45.8%)、嘔吐 19 例 (39.6%)、貧血 16 例 (33.3%)、疲労 15 例 (31.3%) であった (承認時)。
また、重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、腫瘍崩壊症候群、過敏症が報告されている。(55-61 ページ参照)

* : International Workshop Response Criteria (IWC) for non-Hodgkin's lymphomas (NHL) 及び日本臨床腫瘍研究グループリンパ腫研究グループ (JCOG LSG) が作成した基準 (JCOG 版効果判定基準) の 2 つを踏まえて設定した基準 (modified IWC [mIWC] 1999) に基づく中央判定による。

3. 製品の製剤学的特性

外箱開封後は遮光して保存すること。(79 ページ参照)

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 | 医療関係者向け資料：適正使用ガイド (https://www.bmshealthcare.jp) |
| 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 | |

(2021 年 4 月時点)

[希少疾病用医薬品の指定について]

本剤は「末梢性 T 細胞リンパ腫」の効能又は効果で 2016 年 8 月 24 日に希少疾病用医薬品指定を受けている (指定番号：(28 薬) 第 387 号)

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m² (体表面積) を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬 (16~28 日目) する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I.6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

| 安全性検討事項 | | | | | | | | | | |
|---|---|---------------------|---|-------------------------|-----------------|--------|--|----------|--|---|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制 感染症（B型肝炎ウイルス及びエプスタイン・バーウイルスの再活性化を含む） QT間隔延長 腫瘍崩壊症候群 過敏症 | <ul style="list-style-type: none"> 出血 静脈血栓塞栓症 心臓障害 （心室性不整脈、虚血性心疾患等） 肝機能障害患者における使用 | なし | | | | | | | | |
| 有効性に関する検討事項 | | | | | | | | | | |
| 使用実態下における再発又は難治性のPTCL患者に対する有効性 | | | | | | | | | | |
| ↓上記に基づく安全性監視のための活動 | | ↓上記に基づくリスク最小化のための活動 | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査</td> </tr> <tr> <th>有効性に関する調査・試験の計画</th> </tr> <tr> <td>使用成績調査</td> </tr> </tbody> </table> | | 医薬品安全性監視計画 | 通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価 | 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査 | 有効性に関する調査・試験の計画 | 使用成績調査 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動 添付文書による情報提供・注意喚起 患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</td> </tr> </tbody> </table> | リスク最小化計画 | 通常のリスク最小化活動 添付文書による情報提供・注意喚起 患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起 | 追加のリスク最小化活動 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 |
| 医薬品安全性監視計画 | | | | | | | | | | |
| 通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価 | | | | | | | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査 | | | | | | | | | | |
| 有効性に関する調査・試験の計画 | | | | | | | | | | |
| 使用成績調査 | | | | | | | | | | |
| リスク最小化計画 | | | | | | | | | | |
| 通常のリスク最小化活動 添付文書による情報提供・注意喚起 患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起 | | | | | | | | | | |
| 追加のリスク最小化活動 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 | | | | | | | | | | |

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

イストダックス®点滴静注用 10mg

(2) 洋名

Istodax® Injection

(3) 名称の由来

Histone+HDAC 阻害剤

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ロミデプシン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

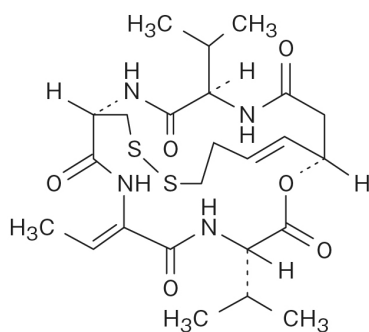
Romidepsin (JAN)

romidepsin (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₄H₃₆N₄O₆S₂

分子量 : 540.70

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

(和名) (1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*) -7-[(2*Z*) -エチリデン]-4,21-ビス (1-メチルエチル) -2-オキサ-12,13-ジ
チア-5,8,20,23-テトラアザビシクロ[8.7.6]トリコス-16-エン-3,6,9,19,22-ペンタオン (JAN)

(英名) (1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*) -7-[(2*Z*) -Ethylidene]-4,21-bis (1-methylethyl)
-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

FK228、Depsipeptide、FR901228、NSC 630176

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、クロロホルム、エタノール（99.5）又はアセトンにやや溶けにくく、水には極めて溶けにくい。

各種溶媒における溶解性

| 溶媒名 | 溶解性 (mg/mL) * | 日局による表現 |
|------------------------|---------------|----------|
| <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド | 249 | 溶けやすい |
| クロロホルム | 26.5 | やや溶けにくい |
| エタノール (99.5) | 23.5 | やや溶けにくい |
| アセトン | 22.4 | やや溶けにくい |
| 水 | 0.3 | 極めて溶けにくい |

*：溶解性 2 の測定は成り行き室温で実施した。

(3) 吸湿性

相対湿度 5～95% で低吸湿性であることが示された。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 272°C

(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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +38～+47° (0.2g、クロロホルム、10mL、100mm)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分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 | 25°C/60% RH | 高密度ポリエチレン瓶/ ポリプロピレン蓋 | 60ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40°C/75% RH | 高密度ポリエチレン瓶/ ポリプロピレン蓋 | 6ヵ月 | 変化なし |
| 光安定性試験 | 白色蛍光灯 及び 近紫外蛍光灯 | ガラス皿+透明フィルム | 総照度：120万lux・h以上 総近紫外放射 エネルギー： 200W・h/m ² 以上 | 含量低下 (3%低下、規格外) |
| | | 高密度ポリエチレン瓶/ ポリプロピレン蓋 | | 変化なし |

測定項目

長期保存試験：性状、類縁物質、水分、定量、粉末×線回折*

加速試験：性状、類縁物質、水分、定量

光安定性試験：性状、類縁物質、定量

*：12及び24ヵ月時点のみ

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

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

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

白色の固体、塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH[†] : 5.2~5.4

浸透圧比^{†, §} : 1.3~1.7

† : 専用溶解用液で溶解後、生理食塩液 500mL で希釈したとき

§ : 生理食塩液に対する比

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | 成分 | イストダックス [®] 点滴静注用10mg |
|------|--------|--------------------------------|
| 有効成分 | ロミデプシン | 11mg*を含有 |
| 添加剤 | ポビドン | 22mg |
| | pH調整剤 | 適量 |

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

| 成分 | 1バイアル中の含量* |
|------------|------------|
| プロピレングリコール | 1.97g |
| 無水エタノール | 0.37g |

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

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混在する可能性のある夾雑物（有効成分由来の原料、中間体、分解生成物）は、検出限界以下あるいは極めて低レベルである。

6. 製剤の各種条件下における安定性

・製剤の各種条件下における安定性

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|------------------|-----------------|---|-----------------------------|
| 長期保存試験 | 25°C/60% RH | 無色ガラスバイアル | 36ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40°C/75% RH | 無色ガラスバイアル | 6ヵ月 | 変化なし |
| 光安定性試験 | 白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯ランプ | 無色ガラスバイアル（曝光） | 総照度：120万lux・h以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ² 以上 | 含量低下 類縁物質増加 （いずれも規格内） |
| | | 無色ガラスバイアル（紙箱入り） | | 変化なし |

測定項目：性状、溶状、類縁物質^キ、水分^キ、エンドトキシン^キ、不溶性微粒子^キ、無菌^キ、定量

キ：光安定性試験においては参考値である。

*：長期保存試験、加速試験でのみ測定。

・専用溶解用液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 | 25°C/60% RH | 無色ガラスバイアル | 48ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40°C/75% RH | 無色ガラスバイアル | 6ヵ月 | 変化なし |
| 光安定性試験 | 白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯ランプ | 無色ガラスバイアル（曝光） | 総照度：120万lux・h以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ² 以上 | 変化なし |
| | | 無色ガラスバイアル（紙箱入り） | | |

測定項目：性状、無菌^キ、不溶性微粒子^キ、定量（プロピレングリコール及び無水エタノール）

*：長期保存試験、加速試験でのみ測定。

7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解方法は「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照。

溶解後の安定性は下表のとおりである。

| 試料 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--|--------------------------------|---------------|------|------|
| 専用溶解用液で溶解後の ロミデプシン溶液 (ロミデプシン濃度約5mg/mL) | 25°C/60% RH 蛍光灯下 約900lux | 無色ガラス バイアル | 8時間 | 変化なし |

測定項目：目視検査（外観、微粒子）、pH測定、液体クロマトグラフィー分析（含量及び不純物）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

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

イストダックス®点滴静注用 10mg：1 バイアル（専用溶解用液付）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

凍結乾燥製剤

バイアル：ガラス（無色）

ゴム栓：表面をテフロン加工したブロモブチルゴム

キャップ：アルミニウム及びプラスチック

専用溶解用液

バイアル：ガラス（無色）

ゴム栓：表面をテフロン加工したブロモブチルゴム

キャップ：アルミニウム及びプラスチック

IV. 製剤に関する項目

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

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

2. 効能又は効果に関連する注意

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

(解説)

- 5.1. 本剤の使用に際しては、適応となる疾患及びその病理組織型等を適切に診断するとともに、本剤のベネフィットとリスクを十分理解しておく必要があると考え設定した。
- 5.2. 本剤の効能又は効果は、国内第 1/2 相臨床試験 (ROMI-TCL-001 試験) 及び外国第 2 相臨床試験 (GPI-06-0002 試験) の結果に基づき設定したことから、本剤の使用に際しては、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、患者を選択する必要があることから、注意喚起のために設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m² (体表面積) を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬 (16~28 日目) する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(解説)

イストダックス®点滴静注用 10mg : 1 バイアルを専用溶解用液 2.2mL で溶解し、5mg/mL の濃度とする。直ちにバイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように静かに円を描くように回して十分に溶解させる。患者の体表面積から投与量を計算し、無菌的に必要量をシリンジで抜き取り、日局生理食塩液 500mL で希釈し、速やかに使用する (詳細については「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照)。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ロミデプシンの用法及び用量は、国内第 1/2 相臨床試験 (ROMI-TCL-001 試験)¹⁾ の第 1 相の結果を踏まえて設定された。当該用法及び用量での良好な有効性、忍容可能な安全性は、国内第 1/2 相臨床試験 (ROMI-TCL-001 試験)^{1,2)} の第 2 相及び外国第 2 相臨床試験 (GPI-06-0002 試験)^{3,4)} において確認された (「V-5- (3) 用量反応探索試験」の項参照)。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
 7.2. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準

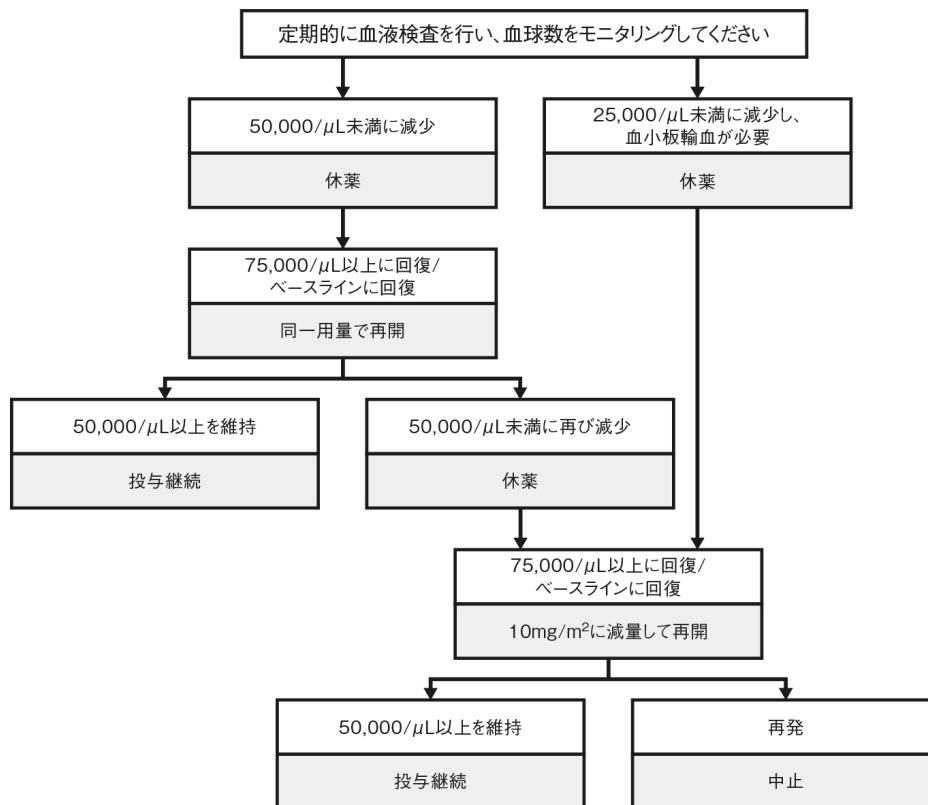
| 副作用 | | 処置 |
|--------|---|---|
| 血小板減少 | 血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 未満に減少 | 血小板数が $75,000/\mu\text{L}$ 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後は同一用量で再開してもよい。 |
| | 血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 未満に再び減少又は $25,000/\mu\text{L}$ 未満に減少し、血小板輸血が必要 | 血小板数が $75,000/\mu\text{L}$ 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は $10\text{mg}/\text{m}^2$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

* : Grade は CTCAE に基づく

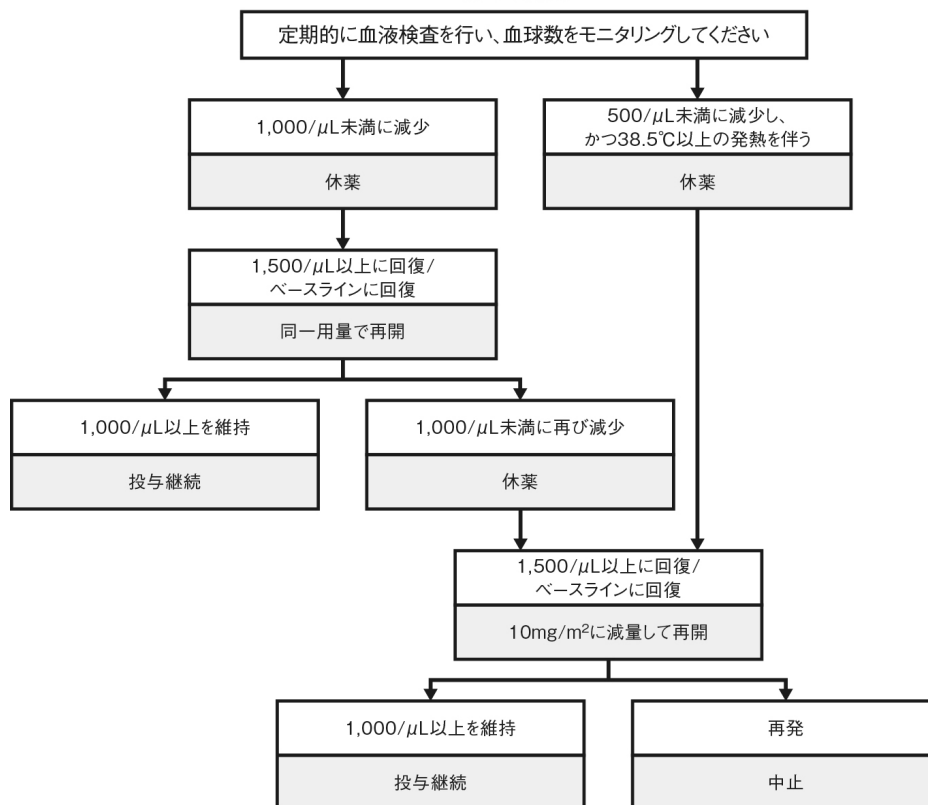
(解説)

- 7.1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における、本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。
 7.2. 本剤の国内第 1/2 相臨床試験 (ROMI-TCL-001 試験) 及び外国第 2 相臨床試験 (GPI-06-0002 試験) で、血小板減少、好中球減少、非血液毒性、QTc 間隔延長、不整脈に関する減量・休薬基準が設定されていた。本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与を中止するよう注意喚起した。

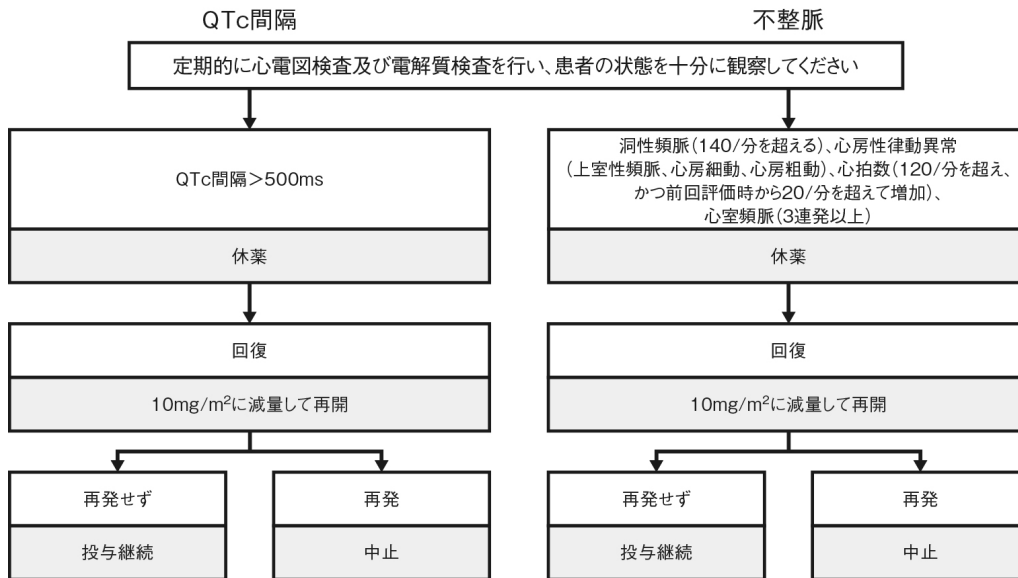
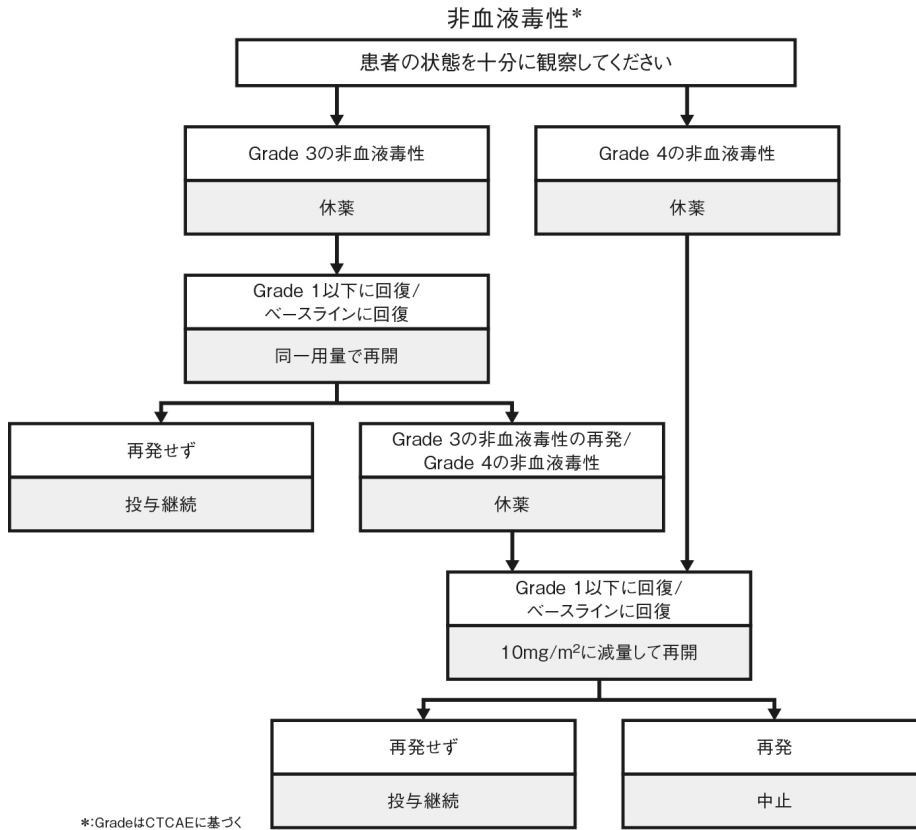
● 副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準
血小板減少



好中球減少



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

| | 国内試験 | 外国試験 |
|------|---|---|
| 臨床薬理 | <p>第1/2相 ROMI-TCL-001試験： 11例*1（第1相期） （再発又は難治性のPTCL患者/薬物動態/ オープンラベル用量漸増試験）</p> | <p>第1相 T-95-0077試験：38例 （難治性の悪性腫瘍患者/薬物動態/ オープンラベル用量漸増試験）</p> <p>第1相 T-95-0022試験：33例 （進行性の悪性腫瘍患者/薬物動態/ オープンラベル用量漸増試験）</p> <p>AN10018a：35例 （ノンコンパートメントモデル構築及び用 量比例性/T-95-0077試験のデータ再解析）</p> <p>第1相 ROMI-ADVM-001試験：15例 （進行性の悪性腫瘍患者/ケトコナゾール 併用下の薬物動態/2期オープンラベル試</p> <p>第1相 ROMI-ADVM-002試験：14例 （進行性の悪性腫瘍患者/リファンピシン 併用下の薬物動態/ 2期オープンラベル試験）</p> <p>AN10022：217例 （ポピュレーション薬物動態モデル構築 及びバリデーション/NCI 1312試験、 FJ-228-0001試験、FJ-228-0002試験、 GPI-04-0001試験、GPI-06-0005試験、 T-95-0077試験のデータ併合解析）</p> <p>ROMI-MPK-001：158例 （ポピュレーション薬物動態モデル及び 薬物相互作用/ROMI-ADVM-001試験、 ROMI-ADVM-002試験、GPI-06-0005試験、NCI 1312試験のデータ併合解析）</p> <p>AN10019：46例 （曝露-QTc反応ポピュレーション解析 /GPI-06-0005試験、 NCI 1312試験のデータ解析）</p> <p>第1相 GPI-06-0005試験：29例 （進行性の悪性腫瘍患者/経口バイオアベ イラビリティ及び薬物動態/ オープンラベル試験）</p> <p>第2相 NCI 1312試験：47例*2 （再発性のPTCL患者/薬物動態/ 医師主導型のオープンラベル試験）</p> |

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m²（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

V. 治療に関する項目

| | | |
|----------|--|--|
| 有効性及び安全性 | 第1/2相 ROMI-TCL-001試験： 11例*1（第1相期）、40例（第2相期） （再発又は難治性のPTCL患者/ オープンラベル用量漸増試験） | 第2相 GPI-06-0002試験：131例 （再発又は難治性のPTCL患者/ オープンラベル試験） |
| | | 第2相 NCI 1312試験：47例*2 （再発性のPTCL患者/医師主導型の オープンラベル試験） |

□ : 評価資料、□ : 参考資料

*1：TCL-001試験の第1相期では11名中9名がPTCL患者、2名がCTCL患者。第2相期では40名全員がPTCL患者。

*2：NCI 1312試験にはPTCL患者47名のほかにCTCL患者71名が登録されている。

AN10022の解析対象のFJ-228-0001試験は転移性の腎細胞がん患者、FJ-228-0002試験はアンドロゲン非依存性の転移性前立腺がん患者、GPI-04-0001試験はCTCL患者を対象としている。

PTCL：末梢性T細胞リンパ腫、CTCL：皮膚T細胞リンパ腫

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性

<外国第1相臨床試験（T-95-0077試験）>⁵⁾

難治性の悪性腫瘍患者38例を対象に、1サイクルを21日間として各サイクルの1及び5日目にロミデプシン1.00、1.70、2.50、3.50、6.50、9.10、12.70、17.80又は24.90mg/m²を4時間点滴静注する用量コホートのいずれかに割り付けた。

有害事象はすべての患者に発現し、主な有害事象は悪心、嘔吐、無力症、発熱、食欲減退、心筋虚血、低カルシウム血症であった。また、死亡例はみられなかった。

<外国第1相臨床試験（T-95-0022試験）>⁶⁾

進行性の悪性腫瘍患者33例を対象に、1サイクルを28日間として各サイクルの1、8、15日目にロミデプシン1.00、2.00、3.25、5.00、7.50、10.00、13.30、17.70又は23.54mg/m²を4時間点滴静注する用量コホートのいずれかに割り付けた。

有害事象はすべての患者に発現した。全体としての主な有害事象は悪心、無力症、食欲減退、嘔吐、貧血、高血糖であった。死亡に至った有害事象は4例にみられ、内訳は病勢進行2例、肺塞栓症、レンサ球菌（肺炎球菌性敗血症）各1例であった。

2) QT 間隔への影響

<外国第1相臨床試験（GPI-06-0005試験）>^{7,8)}

進行性の悪性腫瘍患者26例を対象に、ロミデプシン14mg/m²の4時間点滴静注後に行った心電図の中心傾向解析及びカテゴリカル解析の結果、ロミデプシン14mg/m²の4時間点滴静注は、投与開始後24時間にわたってQTcF^{*}間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。また、8、10、12mg/m²を1時間点滴静注したとき、QTcF^{*}間隔に対する用量依存的な影響もみられなかった。なお、14mg/m²を4時間点滴静注したとき、投与開始6時間後に心拍数の平均増加量が最大値（20bpm）を示した。

*：Fridericia式を用いてベースラインの心電図で補正したQT間隔

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m²（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

(3) 用量反応探索試験

＜国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001 試験）＞^{1,2)}

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | ＜第1相期＞多施設共同、オープンラベル、用量漸増試験 ＜第2相期＞多施設共同、オープンラベル試験 |
| 対象 | ＜第1相期＞再発又は難治性のPTCL患者8例及びCTCL患者2例 ＜第2相期＞再発又は難治性のPTCL患者40例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・世界保健機関（WHO）分類（2008年）で、以下のPTCLと診断された患者 <ul style="list-style-type: none"> -末梢性T細胞リンパ腫、非特定型（PTCL-NOS） -血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL） -腸管症関連T細胞リンパ腫（EATL） -皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫（SPTCL） -皮膚原発$\gamma\delta$T細胞リンパ腫（菌状息肉症、セザリ-症候群を除く） -肝脾T細胞リンパ腫（HSTL） -ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK陰性ALCL） -自家造血幹細胞移植（ASCT）後に再発したALK陽性ALCL -形質転換菌状息肉症 -節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型（ただし、試験途中で対象とする病理組織型から除外） ・少なくとも1度の全身化学療法後に再発、再燃又は治療抵抗性の患者 ・ECOG PSスコア0-2の患者 ・血清カリウム値及び血清マグネシウム値が正常値下限以上の患者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・心機能異常を有する患者 ・重大なQT延長を引き起こす可能性のある薬剤を使用している患者 ・同種幹細胞移植の既往歴のある患者 |
| 試験方法 | <p>＜第1相期＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1サイクルを28日間とし、ロミデプシン$9\text{mg}/\text{m}^2$（コホート1）又は$14\text{mg}/\text{m}^2$（コホート2）を各サイクルの1、8、15日目に4時間点滴静注した。 <p>＜第2相期＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1サイクルを28日間とし、第1相期で決定したロミデプシンの推奨用量である$14\text{mg}/\text{m}^2$を各サイクルの1、8、15日目に4時間点滴静注した。 |
| 評価項目 | <p>＜第1相期＞</p> <p>主要評価項目：DLT発現の有無（NCI CTCAE ver. 3.0に基づく）</p> <p>副次評価項目：安全性、薬物動態/パラメータ、心機能への影響、有効性〔奏効割合、奏効までの期間、奏効持続期間、無増悪期間（TTP）、無増悪生存期間（PFS）〕^{*1,2}</p> <p>＜第2相期＞</p> <p>主要評価項目：奏効割合^{*1}</p> <p>副次評価項目：奏効割合^{*2}、奏効までの期間^{*1,2}、奏効持続期間^{*1,2}、TTP^{*1,2}、PFS^{*1,2}、安全性、心機能への影響など</p> <p>*1：mIWC1999に基づく。</p> <p>*2：mIWC2007に基づく。</p> |

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして $14\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

V. 治療に関する項目

| | | | | | | | |
|--|---|-------------------------------------|----|----------|----------|------------------------|------------------------|
| 結 果 | <p><第1相期> いずれの用量でもDLTは認められず、推奨用量は14mg/m²と決定された。 <第2相期> 中央評価で病理組織学的にPTCLと診断された患者は38例であった。</p> <p>有効性評価*（中央判定、病理組織学的PTCL集団）</p> | | | | | | |
| | | 病理組織型/ 例数 | 奏効 | 完全 寛解 | 部分 寛解 | 奏効割合 [95%信頼区間] | |
| | 第1相期 及び 第2相期 | 合計 | 44 | 21 | 11 | 10 | 47.7% [33.0, 62.5] |
| | | PTCL-NOS | 20 | 9 | 5 | 4 | 45.0% [23.2, 66.8] |
| | | AITL | 20 | 9 | 5 | 4 | 45.0% [23.2, 66.8] |
| | | ALK陰性ALCL | 3 | 3 | 1 | 2 | 100% [100.0, 100.0] |
| | | 形質転換 菌状息肉症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0% [0.0, 0.0] |
| | 第2相期 | 合計 | 38 | 17 | 10 | 7 | 44.7% [28.9, 60.5] |
| | | PTCL-NOS | 17 | 7 | 4 | 3 | 41.2% [17.8, 64.6] |
| | | AITL | 18 | 8 | 5 | 3 | 44.4% [21.5, 67.4] |
| ALK陰性ALCL | | 2 | 2 | 1 | 1 | 100% [100.0, 100.0] | |
| 形質転換 菌状息肉症 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0% [0.0, 0.0] | |
| （データカットオフ日：2015年7月28日） | | | | | | | |
| <p>特に指定のない限り、n *：mIWC1999に基づく中央判定</p> <p>第2相期有効性評価（中央判定、ITT集団）</p> | | | | | | | |
| | | ロミデプシン14mg/m ² (n=40) | | | | | |
| 抗腫瘍効果 | | | | | | | |
| PR以上の奏効割合、n (%) *1 | | 17 (42.5) | | | | | |
| 完全奏効割合、n (%) *1 | | 10 (25.0) | | | | | |
| PR以上の奏効持続期間中央値*2（日） [95%信頼区間] *1 | | 337.00 [50.00-NE] | | | | | |
| PR以上の奏効までの期間中央値（日） [最小-最大] *1 | | 56.0 [49.0-71.0] | | | | | |
| TTP | | | | | | | |
| 中央値*2（日） [95%信頼区間] *1 | | 170.00 [99.00-392.00] | | | | | |
| PFS | | | | | | | |
| 中央値*2（日） [95%信頼区間] *1 | | 170.00 [73.00-276.00] | | | | | |
| （データカットオフ日：2015年7月28日） | | | | | | | |
| <p>*1：mIWC1999に基づく中央判定 *2：中央値はKaplan-Meier法による推定値 NE：Not Estimable（推定不可）</p> | | | | | | | |

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m²（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

| | |
|-----|--|
| 結 果 | <p>安全性*</p> <p>安全性評価症例48例中48例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症47例（97.9%）、リンパ球減少症40例（83.3%）、白血球減少症39例（81.3%）、好中球減少症39例（81.3%）、味覚異常29例（60.4%）、悪心26例（54.2%）、食欲減退23例（47.9%）、発熱22例（45.8%）、嘔吐19例（39.6%）、貧血16例（33.3%）、疲労15例（31.3%）であった（承認時）。</p> <p>「Ⅷ-8 副作用-項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照</p> <p>*：制吐剤の予防的投与は強く推奨されたが、重大なQTc延長や、高度又は中等度のCYP3A4を抑制する制吐剤の使用は避けられた。がん化学療法による好中球減少症が認められた場合は顆粒球コロニー刺激因子G-CSFの使用を可能とした。感染を予防するため、ST（トリメトプリム・スルファメトキサゾール）合剤、アシクロビル等の予防的な投与を推奨した。また、CD4陽性Tリンパ球数をモニタリングし、投与中に200/μL以下であることが確認された際は、予防的投与を強く推奨した。他に、カリウム製剤、マグネシウム製剤、輸血、血液製剤、抗生物質、解熱鎮痛剤などの併用を可能とした。</p> |
|-----|--|

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001 試験）>^{1,2)}

「V-5-（3）用量反応探索試験」の項参照

<外国第 2 相臨床試験（GPI-06-0002 試験）>^{3,4)}

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 第2相、多施設共同、オープンラベル試験 |
| 対 象 | 全身治療歴のある再発又は難治性のPTCL患者131例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・病理組織学的にWHO分類で以下のPTCLと診断された患者 <ul style="list-style-type: none"> -末梢性T細胞リンパ腫, 非特定型 (PTCL-NOS) -血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL) -節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型 (NKTCL-鼻型) -腸管症関連T細胞リンパ腫 (EATL) -皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫 (SPTCL) -皮膚原発γ δ T細胞リンパ腫 -形質転換菌状息肉症 -肝脾T細胞リンパ腫 (HSTL) -ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫 (ALK陰性ALCL) -ALK陽性ALCL (ただし、ALK陽性ALCLの場合は自家幹細胞移植後の再発であること) ・1レジメン以上の全身治療を受けた後に病勢進行又は治療抵抗性を示した患者 ・IWCに基づく測定可能な病変、又は測定可能な皮膚病変を有する患者 ・ECOG PSが0-2の患者 ・血清カリウム\geq3.8mmol/Lかつマグネシウム\geq0.85mmol/Lの患者（補助剤投与により選択基準を満たす場合も登録可） |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・心機能異常を有する患者 ・重大な補正QT (QTc) 延長を引き起こす可能性のある薬剤を使用している患者 ・同種幹細胞移植歴のある患者 |
| 試験方法 | 1サイクルを28日間とし、各サイクルの1、8、15日目にロミデプシン14mg/m ² を4時間点滴静注した。 |

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m²（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

V. 治療に関する項目

| <p>評価項目</p> | <p><有効性> 主要評価項目：完全奏効割合*1 副次評価項目：奏効割合*1、完全奏効割合及び奏効割合*2、奏効持続期間*1、奏効までの期間*1、TTP*1、ECOG PS <安全性> 有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン、心電図等 *1：独立評価委員会による中央判定でのmIWCに基づく。 *2：治験責任医師判定でのmIWCに基づく。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|--|-----------------------------------|--------------|--|--------------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|------------|--|------------------------|---------------|
| <p>結果</p> | <p>中央評価で病理組織学的にPTCLと診断された患者は130例であった。</p> <p>有効性評価（中央判定、病理組織学的PTCL集団）</p> <table border="1" data-bbox="475 640 1401 1189"> <thead> <tr> <th></th> <th>ロミデプシン14mg/m² (n=130)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">抗腫瘍効果</td> </tr> <tr> <td>PR以上の奏効割合、n (%) *1</td> <td>34 (26.2)</td> </tr> <tr> <td>完全奏効割合、n (%) *1</td> <td>20 (15.4)</td> </tr> <tr> <td>PR以上の奏効持続期間中央値*2 (日) [95%信頼区間] *1</td> <td>NE [353-NE]</td> </tr> <tr> <td>完全奏効持続期間中央値*2 (日) [95%信頼区間] *1</td> <td>NE [500-NE]</td> </tr> <tr> <td>PR以上の奏効までの期間中央値 (日) [最小-最大] *1</td> <td>56.00 [43.0-162.0]</td> </tr> <tr> <td>完全奏効までの期間中央値 (日) [最小-最大] *1</td> <td>105.50 [49.0-281.0]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">TTP</td> </tr> <tr> <td>中央値*2 (日) [95%信頼区間] *1</td> <td>182 [106-290]</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1：mIWCに基づく中央判定 *2：中央値はKaplan-Meier法による推定値 NE: Not Estimable (推定不可)</p> <p>安全性* 安全性評価症例131例中121例 (92.4%) 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、悪心71例 (54.2%)、血小板減少症52例 (39.7%)、疲労51例 (38.9%)、嘔吐44例 (33.6%)、食欲減退43例 (32.8%)、好中球減少症38例 (29.0%)、下痢30例 (22.9%)、貧血28例 (21.4%)、味覚異常27例 (20.6%)、発熱23例 (17.6%)、無力症19例 (14.5%)、便秘19例 (14.5%)であった (承認時)。</p> <p>*：制吐剤の予防的投与は強く推奨されたが、重大なQTc延長や、高度又は中等度のCYP3A4を抑制する制吐剤の使用は避けられた。ヘモグロビン/血球容量を維持するためにエリスロポエチンの使用を可能とした。がん化学療法による好中球減少症が認められる場合は顆粒球コロニー刺激因子G-CSFの使用を可能とした。医師の判断により、輸血を可能とした。</p> | | ロミデプシン14mg/m ² (n=130) | 抗腫瘍効果 | | PR以上の奏効割合、n (%) *1 | 34 (26.2) | 完全奏効割合、n (%) *1 | 20 (15.4) | PR以上の奏効持続期間中央値*2 (日) [95%信頼区間] *1 | NE [353-NE] | 完全奏効持続期間中央値*2 (日) [95%信頼区間] *1 | NE [500-NE] | PR以上の奏効までの期間中央値 (日) [最小-最大] *1 | 56.00 [43.0-162.0] | 完全奏効までの期間中央値 (日) [最小-最大] *1 | 105.50 [49.0-281.0] | TTP | | 中央値*2 (日) [95%信頼区間] *1 | 182 [106-290] |
| | ロミデプシン14mg/m ² (n=130) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 抗腫瘍効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PR以上の奏効割合、n (%) *1 | 34 (26.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 完全奏効割合、n (%) *1 | 20 (15.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PR以上の奏効持続期間中央値*2 (日) [95%信頼区間] *1 | NE [353-NE] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 完全奏効持続期間中央値*2 (日) [95%信頼区間] *1 | NE [500-NE] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PR以上の奏効までの期間中央値 (日) [最小-最大] *1 | 56.00 [43.0-162.0] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 完全奏効までの期間中央値 (日) [最小-最大] *1 | 105.50 [49.0-281.0] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TTP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中央値*2 (日) [95%信頼区間] *1 | 182 [106-290] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

<日本人及び外国人のデータ>¹⁻⁴⁾

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験 (ROMI-TCL-001 試験) の第 2 相期及び外国第 2 相臨床試験 (GPI-06-0002 試験) において、有効性のサブグループ解析を行った。

① 年齢層別 (65 歳未満、65 歳以上)

年齢層別の PR 以上の奏効割合は、国内第 1/2 相臨床試験 (ROMI-TCL-001 試験) (第 2 相期) では 65 歳未満 50.0% (6/12 例)、65 歳以上 39.3% (11/28 例) であり、外国第 2 相臨床試験 (GPI-06-0002 試験) では 65 歳未満 25.9% (21/81 例)、65 歳以上 26.5% (13/49 例) であった。

② 性別 (男性、女性)

性別での PR 以上の奏効割合は、国内第 1/2 相臨床試験 (ROMI-TCL-001 試験) (第 2 相期) では男性 39.1% (9/23 例)、女性 47.1% (8/17 例) であり、外国第 2 相臨床試験 (GPI-06-0002 試験) では男性 25.0% (22/88 例)、女性 28.6% (12/42 例) であった。

③ PTCL の主な病型別 (PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL)

PTCL の主な病型別の PR 以上の奏効割合は、国内第 1/2 相臨床試験 (ROMI-TCL-001 試験) (第 2 相期) では PTCL-NOS 41.2% (7/17 例)、AITL 44.4% (8/18 例)、ALK 陰性 ALCL 100% (2/2 例) であり、外国第 2 相臨床試験 (GPI-06-0002 試験) では PTCL-NOS 29.0% (20/69 例)、AITL 33.3% (9/27 例)、ALK 陰性 ALCL 23.8% (5/21 例) であった。

(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

[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。

(7) その他

該当しない

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m² (体表面積) を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬 (16~28 日目) する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

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

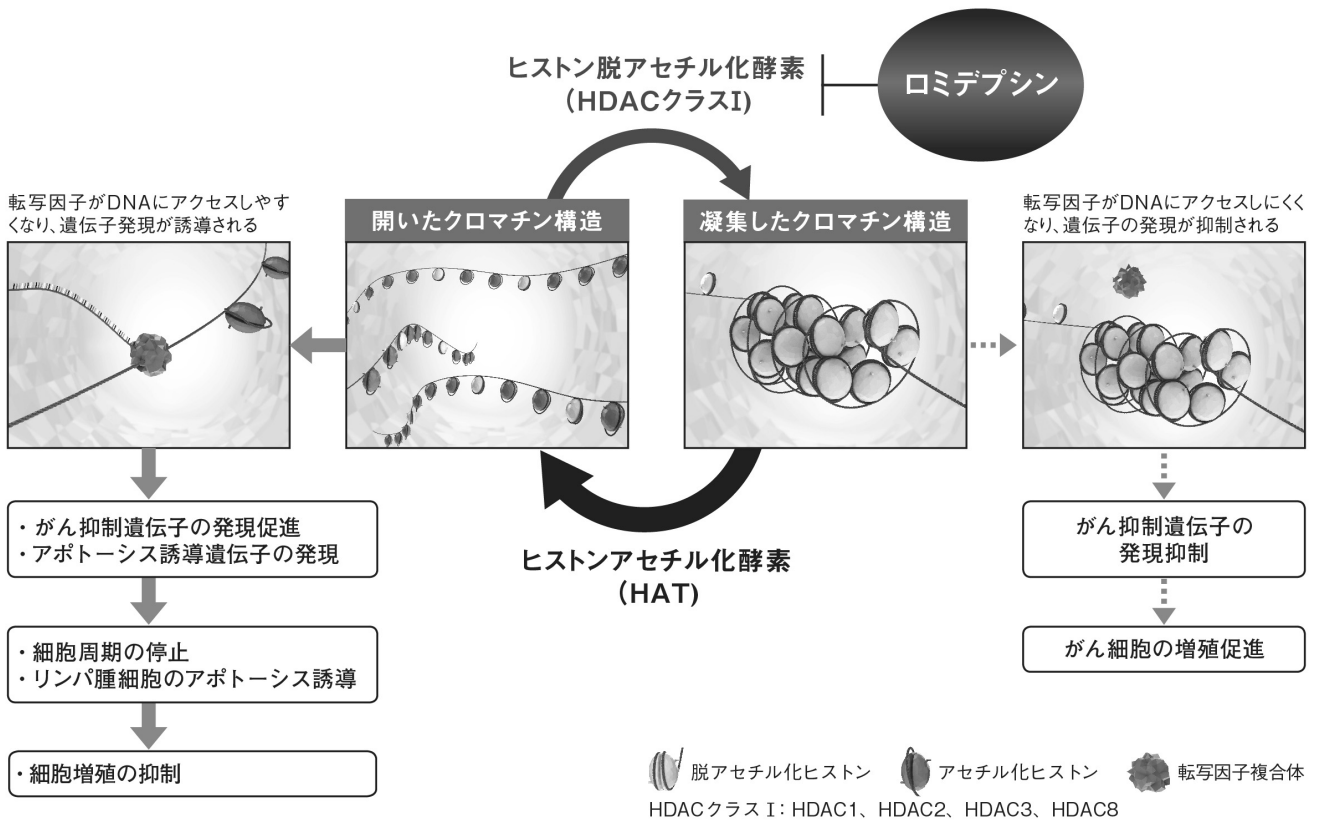
HDAC 阻害剤 [パノビノスタット乳酸塩、ボリノスタット]

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

ロミデプシンの作用機序 (イメージ図) ^{9,10)}



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) HDAC アイソフォーム選択性 (*in vitro*)¹¹⁾

遺伝子組換えヒト HDAC1~9 のアイソフォームを用いてロミデプシンの HDAC アイソフォーム選択性を検討した結果、ロミデプシンは HDAC クラス I (HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8) を pM レベルの低濃度で阻害した。

ロミデプシンの HDAC 阻害プロファイル

| HDAC アイソフォーム | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-----------------|-------|-------|-------|----|-----|-----|-------|-------|-------|
| Ki 値 (nM) | 0.002 | 0.038 | 0.150 | 21 | 550 | 9.5 | 1,250 | 0.150 | 1,100 |

2) ヒトリンパ腫由来細胞株に対する作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

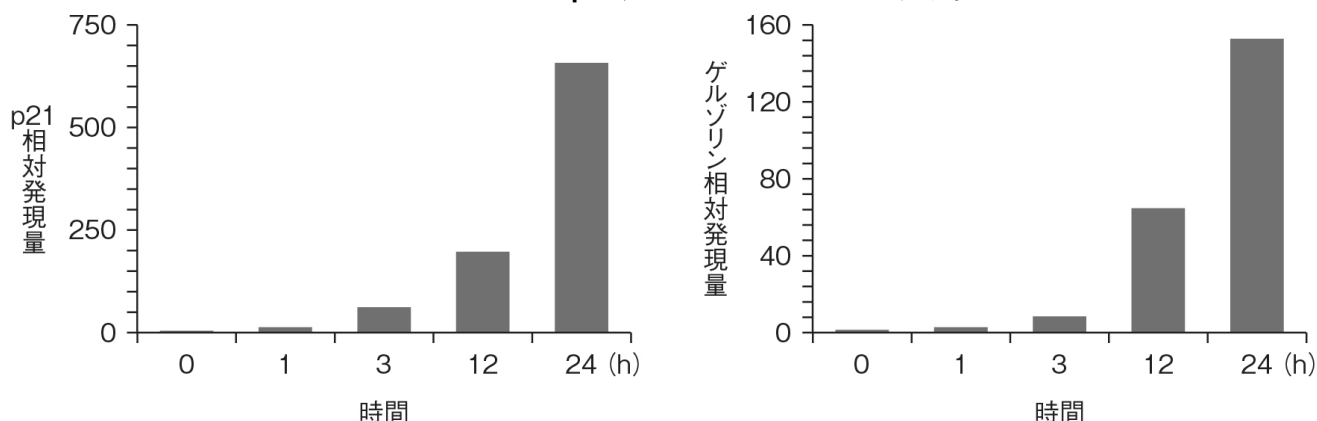
① ヒストンのアセチル化に対する作用

ヒトリンパ腫由来細胞株 (U-937) を用いて、ヒストンアセチル化に対するロミデプシンの作用を検討した。U-937 細胞をロミデプシン 5ng/mL 存在下で 2 時間培養した結果、p21^{WAF1/Cip1} プロモーター領域のヒストンのアセチル化増加が認められた。以上の結果より、ロミデプシンはヒストンのアセチル化を介して、p21^{WAF1/Cip1} 等の重要な制御因子の発現を誘導することが示された。

② p21^{WAF1/Cip1} 及びゲルゾリン mRNA 発現に対する作用

ヒトリンパ腫由来細胞株 (U-937) を用いて、p21^{WAF1/Cip1} 及びゲルゾリン mRNA に対するロミデプシンの作用を検討した。U-937 細胞をロミデプシン 5ng/mL 存在下で 0-24 時間培養した結果、β-アクチン mRNA に対する p21^{WAF1/Cip1} mRNA の相対値は 1 時間後で約 9 倍、24 時間後で 654 倍と時間依存的に増加した。また、ゲルゾリン mRNA の相対値は 1 時間後で 2 倍、24 時間後で 152 倍に増加した。

ロミデプシンによる p21、ゲルゾリン mRNA の発現変化



* : p21^{WAF1/Cip1} 及びゲルゾリンは細胞周期の停止、アポトーシス及び細胞分化と関連する因子である。

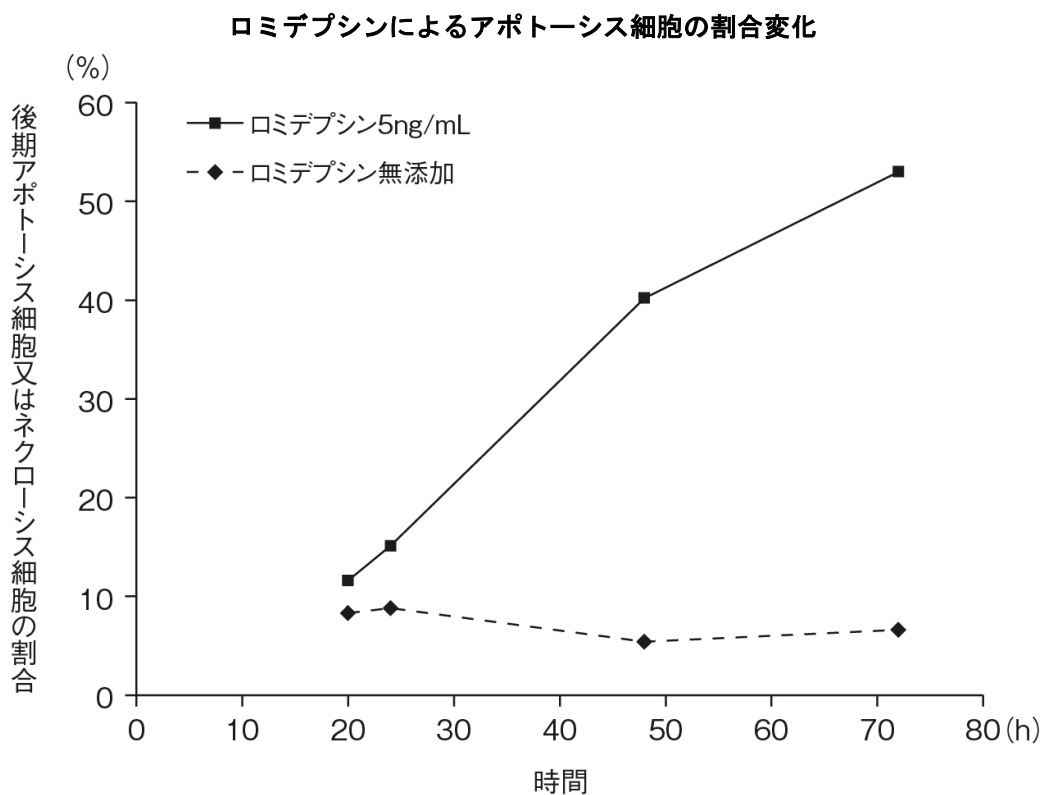
VI. 薬効薬理に関する項目

③ 細胞周期に対する作用

ヒトリンパ腫由来細胞株 (U-937) を用いて、ロミデプシンの細胞周期に対する作用を検討した。U-937 細胞をロミデプシン 5ng/mL 存在下で 12 時間培養した後、ヨウ化プロピジウム (PI) で染色し細胞周期を評価した結果、G₂/M 期での細胞周期停止が認められ、G₁ 期の細胞の占める割合が低下した。24 時間後には sub-G₁ 期 (G₁ 期よりも DNA 量の少ない細胞集団でアポトーシスの指標) の細胞の占める割合が増加した。また、U-937 細胞をロミデプシン 0.5ng/mL 存在下で 48 時間培養した後、ロミデプシンを除去し、さらに 24 時間培養を続けた結果、G₁ 期での細胞周期停止が認められた。以上の結果より、ロミデプシンは U-937 細胞の細胞周期を G₁ 及び G₂/M 期で停止させることが示された。

④ アポトーシス誘導作用

ヒトリンパ腫由来細胞株 (U-937) を用いて、ロミデプシンのアポトーシス誘導作用を検討した。U-937 細胞をロミデプシン 5ng/mL 存在下で 20 時間培養した後、蛍光標識アネキシン V 試薬及び PI で染色しアポトーシス細胞の割合を評価した結果、20.5% にアポトーシスが生じた。この割合は 48 時間後まで時間依存的に増加した。また、後期のアポトーシス又はネクローシスを示す細胞 (アネキシン V 陽性 / PI 陽性) の割合は、ロミデプシン存在下では 72 時間後までに 53% に増加したが、非存在下では 20~72 時間後まで約 6~8% で推移した。以上の結果より、ロミデプシンは U-937 細胞にアポトーシスを誘導することが示された。



Sasakawa Y, et al.: Biochem Pharmacol. 2002; 64: 1079-1090. より作図

3) ヒトリンパ腫由来細胞株に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)¹¹⁾

ヒトリンパ腫由来細胞株 (U-937) を用いて、ロミデプシンの細胞傷害活性を検討した。U-937 細胞をロミデプシン存在下又は非存在下で 72 時間培養した後、MTT 試薬を加えて 580nm における吸光度を測定した結果、ロミデプシンは増殖抑制作用を示し、U-937 細胞に対する 50% 阻害濃度 (IC₅₀) は 3.20ng/mL であった。

ロミデプシンの細胞増殖抑制作用

| 細胞株 | IC ₅₀ (ng/mL) |
|-------|--------------------------|
| U-937 | 3.20 |

4) ヒトリンパ腫由来細胞株の異種移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)¹⁰⁾

ヒトリンパ腫由来細胞株 (U-937) を腹腔内に移植した重症複合免疫不全 (SCID) マウスを用いて、ロミデプシンの抗腫瘍効果を検討した。ロミデプシン 0.1、0.18、0.32、0.56、1.0mg/kg を週 1 回又は週 2 回マウス腹腔内に投与した結果、生存期間中央値 (MST) は、ロミデプシン週 1 回投与群で 22.5~30.5 日、ロミデプシン週 2 回投与群で 25~33 日、溶媒対照群で 20 日であり、いずれの投与群でも溶媒対照群と比較して MST を有意に延長した (p<0.01, Peto's test)。

SCID マウスにおける U-937 細胞の抗腫瘍効果

| | ロミデプシン量 (mg/kg) | 生存期間中央値 (日) |
|------------------|-----------------|-------------|
| 溶媒対照群 | 0 | 20.0 |
| ロミデプシン 週1回投与群 | 0.1 | 22.5 |
| | 0.18 | 27.0 |
| | 0.32 | 28.0 |
| | 0.56 | 30.5 |
| | 1.0 | 28.0 |
| ロミデプシン 週2回投与群 | 0.1 | 25.0 |
| | 0.18 | 26.0 |
| | 0.32 | 33.0 |
| | 0.56 | 27.0 |
| | 1.0 | 25.5 |

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続時間

該当資料なし

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

1) 日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者での単回及び反復投与時の薬物動態：国内第 1/2 相臨床試験 (ROMI-TCL-001 試験)^{1,2)}

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者 8 例又は CTCL 患者 2 例にロミデプシン 9 又は 14mg/m² を 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注したとき、ロミデプシン血漿中濃度は投与 1 日目、15 日目のいずれでも投与開始後急速に増加し、投与開始およそ 1 時間後にプラトーに達した。点滴静注終了後、ロミデプシンは多相性に消失した。最高血中濃度到達時間 (t_{max}) は点滴静注開始ほぼ 1~4 時間後の範囲内であり、消失半減期 (t_{1/2}) は用量又は単回・反復にかかわらず約 9 時間であった。また、単回投与時 (1 日目) と反復投与時 (15 日目) のいずれも、AUC 及び C_{max} はロミデプシン 9mg/m² 点滴静注時と比べて、14mg/m² 点滴静注時に約 2 倍に増加した。なお、反復投与による蓄積性は認められなかった。

日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者での単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ

| | 9mg/m ² | | 14mg/m ² | |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 1 日目 (3 例) | 15 日目 (3 例) | 1 日目 (7 例) | 15 日目 (6 例) |
| AUC _t (ng·h/mL) | 1, 023. 76 (66. 7) | 1, 024. 66 (78. 1) | 2, 325. 55 (35. 3) | 1, 825. 74 (25. 8) |
| AUC _∞ (ng·h/mL) | 1, 027. 08 (66. 6) | NA | 2, 330. 91 (35. 2) | NA |
| C _{max} (ng/mL) | 269. 75 (48. 9) | 250. 05 (63. 3) | 593. 47 (37. 2) | 489. 47 (31. 2) |
| t _{max} (h) | 4. 02 (1. 9, 4. 0) | 1. 95 (1. 9, 3. 9) | 2. 00 (1. 0, 4. 1) | 2. 94 (1. 0, 4. 3) |
| t _{1/2} (h) | 9. 52 (19. 8) | 8. 77 (18. 6) | 9. 12 (11. 6) | 9. 01 (15. 8) |
| CL (L/h) | 14. 29 (60. 8) | NA | 9. 31 (35. 4) | NA |
| V _z (L) | 196. 24 (86. 8) | NA | 122. 47 (40. 4) | NA |

幾何平均 (%変動係数)

t_{max} は中央値 (最小, 最大)

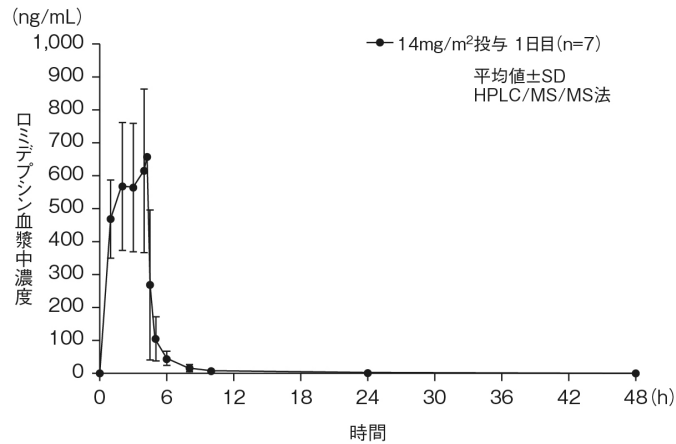
NA: Not Applicable (該当データなし)

注意：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」である。

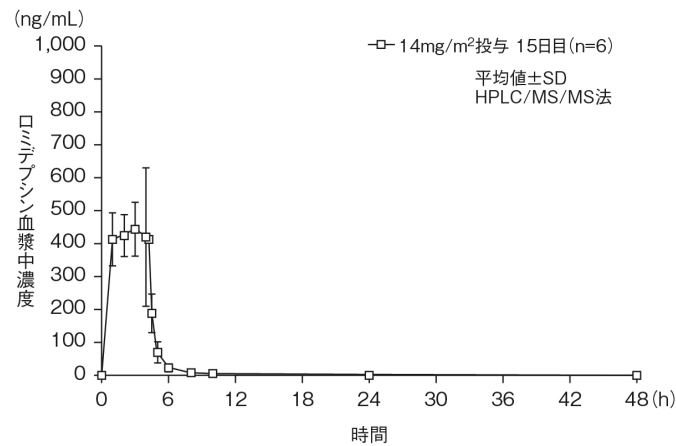
注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m² (体表面積) を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬 (16~28 日目) する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

VII. 薬物動態に関する項目

日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者での単回投与時の血漿中濃度の推移



日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者での反復投与時の血漿中濃度の推移



2) 進行性悪性腫瘍患者での単回投与時の薬物動態：外国第1相臨床試験（ROMI-ADVM-002 試験）¹²⁾ <外国人のデータ>

進行性の悪性腫瘍患者 14 例を対象に、ロミデプシン 14mg/m² を 1 及び 8 日目に 4 時間点滴静注したとき、ロミデプシン血漿中濃度は速やかに上昇し、約 1 時間後にプラトーに到達した。投与終了後、ロミデプシンは多相性に消失した。AUC_∞は 2,229.8ng・h/mL、C_{max}は 571.2ng/mL、t_{max}は 3.00 時間、t_{1/2}は 9.666 時間であった。

参考：日本人患者と白人患者での薬物動態の比較¹³⁾

日本人対象の ROMI-TCL-001 試験及び白人対象の ROMI-ADVM-002 試験で、ロミデプシン 14mg/m² を 4 時間点滴静注したときのロミデプシンの薬物動態を比較した結果、薬物動態パラメータは類似しており、日本人と白人との間に顕著な差は認められなかった。

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m²（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

<併用薬の影響>

1) ロミデプシンとケトコナゾールとの薬物相互作用

「Ⅷ-7- (2) 併用注意とその理由」の項参照

2) ロミデプシンとリファンピシンの薬物相互作用

「Ⅷ-7- (2) 併用注意とその理由」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

外国第1相臨床試験 (ROMI-ADVM-002 試験) では、進行性の悪性腫瘍患者 14 例にロミデプシン 14mg/m² を 1 及び 8 日目に 4 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータを、ノンコンパートメントモデルを用いて算出した¹²⁾。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ-1- (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(5) 分布容積

「Ⅶ-1- (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(6) その他

該当しない

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m² (体表面積) を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬 (16~28日目) する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

3-コンパートメントモデルを用いた。

(2) パラメータ変動要因

<外国人のデータ>

ポピュレーション薬物動態解析を行った結果、年齢、人種、性別、軽度から重度の腎機能障害、軽度から中等度の肝機能障害はロミデプシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された。また、ロミデプシンのクリアランスに対する最も重要な予測因子は体重と試験効果であり、ロミデプシンのクリアランスのばらつきの約2%は体重に起因、約4%は試験効果に起因していた¹⁴⁾。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

該当資料なし

＜参考＞¹³⁾

ラットに [¹⁴C] -ロミデプシン 0.3mg/kg を単回静脈内ボラス投与したとき、放射能は全身に速やかに分布し、回腸を除く組織における放射能濃度は投与 5 分後に最高値に達し、腎臓、膀胱、空腸、肝臓及び副腎で特に高値を示した。投与 4 時間後に採取した脳、眼球及び精巣内の放射能濃度は血漿中放射能濃度と比べて低いか、又は定量限界未満であった。

[¹⁴C] -ロミデプシン静脈内ボラス投与後の各組織における平均放射能濃度

| 組織/器官 | 放射能濃度 (ng eq. /g 又は mL) | | | |
|---------|-------------------------|-----------|------------|----------|
| | 5 分 | 4 時間 | 24 時間 | 168 時間 |
| 血漿 | 276.5±18.5 | 23.1±0.7 | 2.6±0.0 | ND |
| 全血 | 412.0±27.5 | 71.0±3.7 | 25.7±1.8 | 2.4±0.1 |
| 大脳 | 9.0±0.6 | ND | ND | ND |
| 小脳 | 10.2±1.3 | ND | ND | ND |
| 脳幹 | 6.9±0.6 | ND | ND | ND |
| 心臓 | 489.6±14.2 | 73.8±2.5 | 25.2±0.4 | 1.5±1.5 |
| 肺 | 496.1±14.7 | 149.8±3.5 | 60.8±1.7 | 9.8±1.2 |
| 肝臓 | 663.7±64.3 | 126.2±2.4 | 58.2±1.3 | 14.2±0.8 |
| 腎臓 | 2,187.3±110.3 | 194.9±3.5 | 80.6±4.2 | 12.0±0.7 |
| 皮膚 | 128.2±10.3 | 61.8±4.7 | 29.5±0.9 | 6.3±1.2 |
| 前立腺 | 215.0±43.3 | 57.8±1.5 | 38.3±0.4 | ND |
| 骨髄 | 313.0±9.7 | 250.1±9.0 | 119.9±4.7 | 7.7±0.5 |
| 腸間膜リンパ節 | 229.2±13.1 | 206.5±8.9 | 132.5±10.4 | 49.2±3.1 |
| 精巣 | 25.8 | 17.6 | 10.4 | 3.8 |
| 顎下腺 | 450.2 | 124.1 | 65.8 | 9.9 |
| 眼球 | 60.1 | 16.6 | 8.1 | 1.8 |

値はラット 3 例の平均値±標準誤差又は平均値を示す。

ND : 検出せず

VII. 薬物動態に関する項目

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>¹³⁾

ラットに [14C] -ロミデプシン 0.3mg/kg を単回静脈内ボラス投与したとき、5分後における大脳、小脳又は脳幹の血漿中濃度に対する比はそれぞれ 0.03、0.03 又は 0.02 であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>¹⁵⁾

サル 2 匹にロミデプシン 10mg/m² を 4 時間点滴静注したとき、脳脊髄液におけるロミデプシンの最高濃度は 3.6nM と 2.3nM であり、消失半減期は 250 分、325 分だった。また、血漿中濃度に対する比は 0.02 であった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

<in vitro>¹⁴⁾

蛋白結合率を評価した結果、ロミデプシンは 50～1,000ng/mL の濃度（臨床での濃度範囲）で高い蛋白結合率を示し、ヒト血清中で 94%～95%、ヒト血漿中で 92%～94% であった。ロミデプシンとヒト血清中アルブミン及び α1-酸性糖蛋白との結合率はそれぞれ 19.9% 及び 93.5% であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

<in vitro>¹³⁾

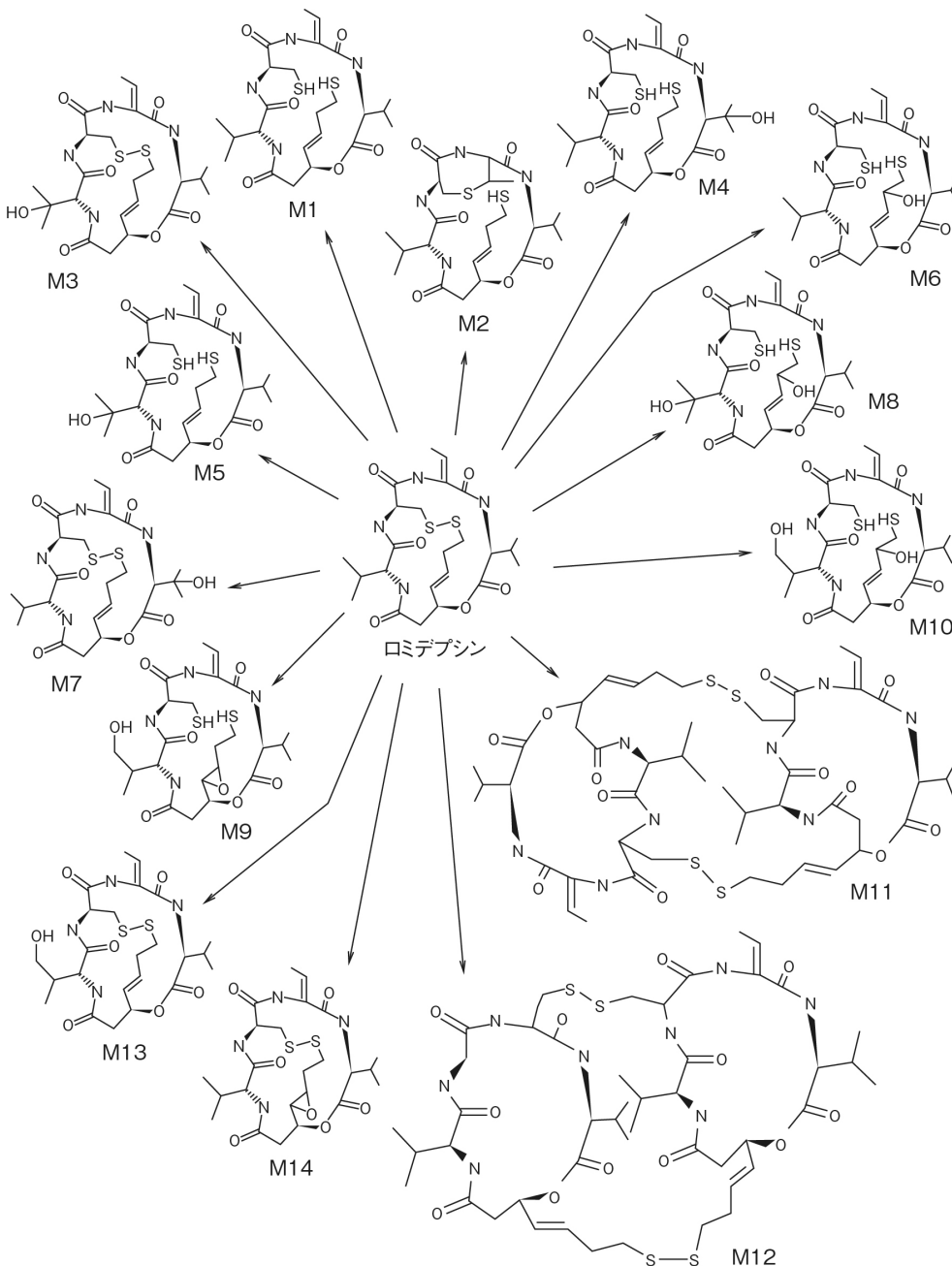
ロミデプシンはヒト肝ミクロソームで主に CYP3A4 により代謝される。

2) 代謝経路

<*in vitro*、*in vivo*>¹³⁾

ラット及びヒト肝マイクロソームでのロミデプシンの *in vitro* 代謝物として M1～M14 が生成した。また、ラット胆汁中の *in vivo* 代謝物として、代謝物 M15～M17 が単離された。M17 はヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験でも検出された。さらに、ロミデプシンとグルタチオンとのインキュベーションにより、グルタチオン抱合体 M18～M20 が生成されたほか、ヒト肝マイクロソーム中では、上述の M1～M14 及び M17 のほかに代謝物 M21～M28 が生成された。ロミデプシンは *in vitro* 及び *in vivo* で広範に代謝された。また、ラットでの代謝物のほとんどはヒトでも認められた。

ロミデプシンの推定代謝経路（ヒト及びラット肝マイクロソーム）



VII. 薬物動態に関する項目

<外国人のデータ>¹⁴⁾

進行性の悪性腫瘍患者 13 例にロミデプシン 14mg/m² を 1 及び 8 日目に 4 時間点滴静注したとき、各患者より採取した血漿検体中で同定された主な血中循環成分はロミデプシンの未変化体のみであり、その他に血漿中で同定された既知の代謝物はなかった。投与前後の検体を比較したところ、新しい代謝物やヒト特有の代謝物は検出されなかった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

<in vitro>¹³⁾

ロミデプシンは主に CYP3A4 によって代謝され、CYP3A5、CYP1A1、CYP2B6 及び CYP2C19 による代謝はわずかであった。

P450 酵素とロミデプシンの消失活性

| P450 | ロミデプシン消失活性 (pmol/10min/50pmol P450) |
|------------------------------|-------------------------------------|
| CYP1A1 | 109 |
| CYP1A2 | 0 |
| CYP1B1 | 0 |
| CYP2A6 | 0 |
| CYP2B6 | 30 |
| CYP2C8 | 0 |
| CYP2C9*1 (野生型) | 0 |
| CYP2C18 | 0 |
| CYP2C19 | 28 |
| CYP2D6*1 (野生型) | 0 |
| CYP2E1+チトクローム b ₅ | 0 |
| CYP3A4+チトクローム b ₅ | 2,098 |
| CYP3A5 | 352 |
| CYP4A11 | 0 |

方法 : [14C]-ロミデプシン 10µmol/L をヒト肝ミクロソームとともに 37°C で 7.5 分間インキュベートし、UV 検出器 (波長 210nm) 付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて分離分析し、分取した HPLC 溶出液の放射能をシンチレーションカウンターで測定した。

(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

1) 代謝物の活性の有無

該当資料なし

2) 活性比、存在比率

<in vitro>¹³⁾

ラット又はヒト肝マイクロソームによる *in vitro* 代謝及びラット胆汁中に認められた 28 種類の代謝物において、その比率に大きな偏りはなかった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ロミデプシンは、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられる¹³⁾。

(2) 排泄率

<外国人のデータ>⁸⁾

進行性悪性腫瘍患者にロミデプシン 14mg/m² を 4 時間点滴静注したときの投与 24 時間後までのロミデプシンの尿中排泄率は 0.5%未満であった。

<参考>¹³⁾

ラットに [¹⁴C] -ロミデプシン 0.3mg/kg を単回静脈内ボラス投与したとき、投与後 4、24 及び 168 時間における尿中放射能排泄率はそれぞれ 13.5%、15.4%及び 16.5%であり、投与後 24、48 及び 168 時間における糞中放射能排泄率はそれぞれ 58.0%、75.2%及び 79.4%であった。投与後 4、24 及び 48 時間における胆汁中放射能排泄率はそれぞれ 55.4%、63.6%及び 66.1%であった。ロミデプシンとして投与した放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄され、投与した放射能の 90%以上が投与後 48 時間以内に排泄された。

| 測定時間 (h) | 投与した放射能に対する比率 (%) | | |
|----------|-------------------|------|----------|
| | 尿 | 糞 | 呼気 |
| 0-4 | 13.5 | NS | NS |
| 0-8 | 14.5 | NS | NS |
| 0-24 | 15.4 | 58.0 | 0.1 |
| 0-48 | 15.9 | 75.2 | 0.1 |
| 0-72 | 16.2 | 77.2 | 0.1 |
| 0-96 | 16.3 | 78.2 | 0.1 (NS) |
| 0-144 | 16.4 | 79.0 | 0.1 (NS) |
| 0-168 | 16.5 | 79.4 | 0.1 (NS) |

NS : 試料採取なし

注意 : 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」である。

注意 : 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m² (体表面積) を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬 (16~28 日目) する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者 7 例にロミデプシン 14mg/m² を単回で 4 時間点滴静注したとき、クリアランスの幾何平均 (%変動係数) は 9.31L/h (35.4%)、t_{1/2} の幾何平均 (%変動係数) は 9.12 時間 (11.6%) であった。反復投与による蓄積性は認められなかった^{1,2)}。

「VII-1- (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

<in vitro>^{13,16)}

ロミデプシンは P 糖蛋白 (P-gp/ABCB1) の基質である。また、ロミデプシンは OAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP に対しては 10μM ではわずかな阻害が認められ、1μM ではいずれも阻害しなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m² (体表面積) を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬 (16~28 日目) する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害患者における薬物動態：外国第 1 相臨床試験（NCI 9008 試験）¹⁷⁾

<外国人のデータ>

肝機能正常患者、軽度障害患者、中等度障害患者、重度障害患者にそれぞれロミデプシン 14mg/m²、14mg/m²、7mg/m²、5mg/m² を 4 時間点滴静注したときのロミデプシンの薬物動態パラメータを下表に示す。

肝機能障害患者でのロミデプシンの薬物動態パラメータ

| 肝機能障害用量 | 正常 14mg/m ² (12 例) | 軽度障害 14mg/m ² (8 例) | 中等度障害 7mg/m ² (5 例) | 重度障害 5mg/m ² (6 例) |
|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| AUC _∞ (ng·h/mL) | 1,692* ¹ (38.6) | 2,443* ² (30.2) | 1,921 (54.1) | 1,957 (44.8) |
| C _{max} (ng/mL) | 428 (35.3) | 494 (40.1) | 411 (55.9) | 405 (28.6) |
| t _{max} (h) | 3.94 (3.82, 4.42) | 3.84 (3.78, 4.12) | 3.92 (3.80, 4.00) | 4.00 (3.80, 4.00) |
| t _{1/2} (h) | 11.13* ¹ (18.9) | 13.55* ² (10.4) | 14.08 (27.6) | 14.52 (29.2) |
| CL _s (L/h) | 16.2* ¹ (53.9) | 9.6* ² (27.8) | 6.9 (50.6) | 4.8 (57.6) |
| V _{ss} (L) | 20.7* ¹ (60.6) | 17.1* ² (14.7) | 19.0 (33.4) | 15.4 (33.5) |

幾何平均 (%変動係数)

t_{max} は中央値 (最小, 最大)

*1: 評価患者数 10 例、*2: 評価患者数 7 例

肝機能障害の定義

| | |
|-------|---|
| 正常 | ビリルビン値、AST 値がともに正常範囲内 |
| 軽度障害 | ビリルビン値は正常範囲内だが AST 値が NCI 9008 試験正常上限値を超える、又はビリルビン値が正常上限値を超えるが 1.5 倍以下 (AST 値は問わない) |
| 中等度障害 | ビリルビン値が正常上限値の 1.5 倍を超えるが 3 倍以下 (AST 値は問わない) |
| 重度障害 | ビリルビン値が正常上限値の 3 倍を超える (AST 値は問わない) |

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

11. その他

該当資料なし

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m² (体表面積) を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬 (16~28 日目) する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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. 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。

（解説）

本剤の使用に際しては、治療上の有益性と危険性について十分検討する必要があるため、本剤及び造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正に使用されるべきと考え注意を喚起した。また、本剤の治療開始に先立ち、副作用発現の可能性を含め、治療上の有用性を患者やその家族が十分理解することが必要であることから、注意喚起のために設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症反応を発現する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。

イスタックス点滴静注用 10mg 及び専用溶解用液に含まれる成分については「IV-2.製剤の組成」の項参照。なお、専用溶解用液にはエタノールが含まれており、アルコールに過敏な方は注意すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

ラット胚・胎児発生に関する試験において、ヒトの臨床曝露量未満の用量で、胎児への悪影響（胎児死亡、催奇形性、発育遅延）が認められており、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与すると胎児に有害な影響を及ぼす可能性があることから、禁忌とした（「IX-2-（5）生殖発生毒性試験」、「VIII-6-（5）妊婦」、「VIII-6-（6）授乳婦」の項参照）。

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」の項を参照すること。

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」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあるので、本剤の投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意すること。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルスの感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[9.1.2、11.1.2参照]
- 8.2 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型患者を対象とした外国臨床試験において、エプスタイン・バー（EB）ウイルスの再活性化による肝不全があらわれ、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.2参照]
- 8.3 本剤の投与により、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球減少症及び好中球減少症等があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]
- 8.4 本剤の投与により、QT間隔延長等の心電図異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質を補正するなどの適切な処置を行うこと。[9.1.3、11.1.3参照]
- 8.5 本剤の投与により、腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

（解説）

- 8.1 国内及び外国の臨床試験で、本剤投与中に肺炎や敗血症等の感染症が報告されている。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B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので¹⁸⁾、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルスの感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、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。なお、B型肝炎ウイルスの再活性化の対処法としては、日本肝臓学会の最新の「B型肝炎治療ガイドライン」等を参考にして、異常が認められた場合には、肝臓専門医に相談することを考慮すること（「VIII-6-（1）合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.2 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型患者を対象とした外国臨床試験において、エプスタイン・バー（EB）ウイルスの再活性化による肝不全があらわれ、死亡に至った例も報告されている¹⁹⁾。本剤の投与中は、定期的に肝機能検査を実施する等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと（「VIII-6-（1）合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

EB ウイルス（EBV）再活性化を認めた 3 例¹⁹⁾

（節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型患者の外国臨床試験）

| | 主な有害事象 | 経過 |
|---------|--------------------------------------|--|
| 50 代・男性 | EBV 再活性化、高ビリルビン血症、肝機能異常、発熱 | サイクル 1、1 日目にイストダックス投与。投与開始 7 日目に、発熱、ビリルビン上昇、AST 上昇等の肝機能異常を伴う EBV の再活性化を認めた（8、15 日目の投与は中止）。デキサメタゾン 4mg・6 時間毎（i.v.）及びエトポシド 100mg/m ² を 3 日間投与し、EBV DNA 量及び肝機能検査値は回復した。 <<EBV DNA 量 (copies/μL) の推移>> (1 日目) 392 ⇒ (14 日目) 2,113,315 ⇒ (26 日目) 3196 |
| 60 代・女性 | EBV 再活性化、高ビリルビン血症、肝機能異常、好中球減少症、貧血、発熱 | サイクル 1、1 日目にイストダックス投与。発熱、好中球減少症及び貧血を認めた。投与開始 7 日目に、ビリルビン上昇、AST 上昇を伴う肝機能異常及び EBV 再活性化を認めた（8、15 日目の投与は中止）。肝不全の急速な進行に関連した多臓器不全により、発現から 10 日目に死亡。 <<EBV DNA 量 (copies/μL) の推移>> (1 日目) 検出限界以下 ⇒ (8 日目) 106,691 |
| 60 代・男性 | EBV 再活性化、高ビリルビン血症、肝機能異常、発熱 | ガンシクロビルを予防投与し、サイクル 1、1 日目にイストダックスを投与。投与開始 2 日目より、EBV 活性化、7 日目にビリルビン上昇、AST 上昇等の肝機能異常を認めた（8、15 日目の投与は中止）。10 日目よりエトポシド 100mg/m ² を投与し、回復した。 <<EBV DNA 量 (copies/μL) の推移>> (1 日目) 検出限界以下 ⇒ (3 日目) 254 ⇒ (5 日目) 127 ⇒ (7 日目) 134 ⇒ (9 日目) 474 ⇒ (10 日目) 1,388 ⇒ (13 日目) 385 ⇒ (15 日目) 15 |

Kim SJ, et al.: Ann Oncol. 2016; 27: 508-513.より作成

- 8.3 国内及び外国の臨床試験で、骨髄抑制（血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び貧血など）が報告されていることから、本剤投与中は定期的に血液学的検査を行うなど、観察を十分に行うこと（「VIII-6-（1）合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.4 国内及び外国の臨床試験で、心電図 QT 延長、心電図 ST-T 変化、心電図 ST-T 部分上昇、心電図 T 波逆転等の心電図異常が報告されている。本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行うなど、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて、電解質を補正するなどの適切な処置を行うこと。
- なお、臨床試験では、本剤投与日又は投与前日にカリウム及びマグネシウムの電解質検査を行い、基準値下限以上に補正してから投与していた。また、500ms を超える QTc 間隔延長、T 波、ST 部分の異常等の心電図異常、不整脈等が認められた場合、休薬、減量することが規定されていた（「VIII-6-（1）合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.5 国内及び外国の臨床試験において、重篤な腫瘍崩壊症候群が報告されている。血清中電解質濃度測定、腎機能検査等を行い、注意深く臨床症状を観察すること（「VIII-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。

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 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

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

9.1.2 感染症を合併している患者

感染症が悪化するおそれがある。[8.1、8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長を起こすおそれがある。[8.4、11.1.3 参照]

(解説)

9.1.1 国内及び外国の臨床試験で、本剤との関連性が否定できない重篤な骨髄抑制が報告されており、骨髄抑制のある患者では重篤な血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び貧血が発現するおそれがあることから注意を促した（「VIII-5 重要な基本的注意とその理由」、
「VIII-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。

9.1.2 国内及び外国の臨床試験で、本剤との関連性が否定できない重篤な感染症が報告されており、外国の臨床試験で致死的な感染症が認められた。また、エプスタイン・バー（EB）ウイルス及びB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。感染症を合併している患者では感染症が悪化するおそれがあることから注意を促した（「VIII-5 重要な基本的注意とその理由」、
「VIII-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。

9.1.3 国内及び外国の臨床試験で、本剤との関連性が否定できないQT 間隔延長が報告されている。QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では、心電図検査のモニタリングを定期的に行うなど、慎重な投与が必要であることから注意を促した（「VIII-5 重要な基本的注意とその理由」、
「VIII-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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

(解説)

肝機能障害患者における薬物動態の影響を検討した外国第1相臨床試験（NCI 9008 試験）の結果から、肝機能障害患者に本剤を投与する場合に本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられた。肝機能障害のある患者では曝露量の増加に伴う副作用の発現等に留意し、慎重な投与が必要であることから注意を促した（「VII-1-（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

(解説)

ラット、イヌの反復毒性試験において、精巣毒性が認められ回復性が認められず、男性の生殖器に影響を及ぼす可能性があることから注意を促した（「VIII-6-（5）妊婦」、「IX-2-（2）反復投与毒性試験」の項参照）。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

ラット胚・胎児発生に関する試験において、臨床使用時の曝露量未満となる用量で、胎児に有害な影響が認められたことから注意を促した（「VIII-2 禁忌内容とその理由」、「VIII-6-（4）生殖能を有する者」、「IX-2-（5）生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

本剤の乳汁中への移行は検討されておらず、安全性が確立していないことから注意を促した。

(7) 小児等

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。

(解説)

本剤の低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への使用経験はなく、安全性は確立していないことから注意を促した。

(8) 高齢者

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。

(解説)

PTCL は高齢者に発症することが多いうえ、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいことから注意喚起した。

●年齢層別（65歳未満、65歳以上）の有害事象発現状況²⁰⁾

再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国内第1/2相臨床試験（ROMI-TCL-001試験）における、年齢層別（65歳未満、65歳以上）による有害事象の発現状況を下記に示す。

年齢層別の有害事象の発現状況：国内第1/2相臨床試験（ROMI-TCL-001試験）

| | 9mg/m ² (n=2) | | 14mg/m ² (n=46) | | 全体 (n=48) | |
|--------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | 65歳未満 n(%) | 65歳以上 n(%) | 65歳未満 n(%) | 65歳以上 n(%) | 65歳未満 n(%) | 65歳以上 n(%) |
| 評価患者数 | 1 | 1 | 12 | 34 | 13 | 35 |
| 有害事象 | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 12 (100.0) | 34 (100.0) | 13 (100.0) | 35 (100.0) |
| 本剤との関連性が否定できない有害事象 | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 12 (100.0) | 34 (100.0) | 13 (100.0) | 35 (100.0) |
| Grade 3以上の有害事象 | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 11 (91.7) | 31 (91.2) | 12 (92.3) | 32 (91.4) |
| 重篤な有害事象 | 0 | 0 | 3 (25.0) | 10 (29.4) | 3 (23.1) | 10 (28.6) |

<外国人のデータ>²⁰⁾

再発又は難治性のPTCL患者を対象とした外国第2相臨床試験（GPI-06-0002試験）における、年齢層別（65歳未満、65歳以上）による有害事象の発現状況を下記に示す。

年齢層別の有害事象の発現状況：外国第2相臨床試験（GPI-06-0002試験）

| | 全体 (n=131) | |
|--------------------|---------------|---------------|
| | 65歳未満 n(%) | 65歳以上 n(%) |
| 評価患者数 | 81 | 50 |
| 有害事象 | 79 (97.5) | 49 (98.0) |
| 本剤との関連性が否定できない有害事象 | 73 (90.1) | 48 (96.0) |
| Grade 3以上の有害事象 | 53 (65.4) | 36 (72.0) |
| 重篤な有害事象 | 36 (44.4) | 25 (50.0) |

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m²（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

| <p>10. 相互作用</p> <p>本剤は主に CYP3A により代謝される。 [16.4 参照]</p> | | |
|--|--|---|
| <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| <p>CYP3A 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、クラリスロマイシン、アタザナビル硫酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル等 [16.7.1 参照]</p> | <p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p> | <p>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> |
| <p>リファンピシン [16.7.2 参照]</p> | <p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p> | <p>機序不明</p> |
| <p>抗不整脈剤 アミオダロン塩酸塩、ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ソタロール塩酸塩等</p> <p>QT 間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン、オンダンセトロン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、ペプリジル塩酸塩水和物、ピモジド等</p> | <p>QT 間隔延長等の重篤な心電図異常を起こすおそれがある。</p> | <p>本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあり、併用により増強する可能性がある。</p> |

(解説)

1) CYP3A 阻害剤

本剤の外国臨床試験で、本剤とケトコナゾールとの併用投与時に本剤の AUC_∞が増加したとの報告があり、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから、注意喚起のために設定した。

＜ロミデプシンとケトコナゾールの薬物相互作用（外国人のデータ）：外国第1相臨床試験
 (ROMI-ADVM-001 試験) >^{12,21)}

進行性悪性腫瘍患者 15 例を対象に、ロミデプシン単独又はケトコナゾール^{*}を併用した場合のロミデプシンの薬物動態への影響を検討した。その結果、ロミデプシン単独投与時と比較して、ロミデプシンとケトコナゾールを併用した際のロミデプシンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 25%及び約 10%増加し、AUC の増加には統計学的有意差が認められた。

*：ケトコナゾール（経口剤）は国内未承認

ロミデプシンの薬物動態パラメータ（単独及びケトコナゾール併用時）

| 薬物動態パラメータ | 治験薬投与条件 | N | 幾何平均 | 幾何平均比 (%) | 幾何平均比の 90%信頼区間 |
|-------------------------------|--------------------|----|---------|-----------|----------------|
| AUC _∞ (ng・h/mL) | ロミデプシン+ ケトコナゾール | 13 | 1,140.6 | 124.6 | [109.0, 142.4] |
| | ロミデプシン単独 | 15 | 915.3 | | |
| C _{max} (ng/mL) | ロミデプシン+ ケトコナゾール | 13 | 250.9 | 109.5 | [94.9, 126.4] |
| | ロミデプシン単独 | 15 | 229.0 | | |

幾何平均、幾何平均比、幾何平均比の 90%信頼区間は ANOVA モデル解析を用いて算出した。

投与スケジュール：ロミデプシン 8mg/m² を 1 及び 8 日目に 4 時間点滴静注し、4～8 日目にケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回経口投与した。

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m²（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) リファンピシン

本剤の外国臨床試験で、本剤とリファンピシンとの併用投与時に本剤の AUC_{∞} が約 80% 増加したとの報告があることから、注意喚起のために設定した。

<ロミデプシンとリファンピシンの薬物相互作用（外国人のデータ）：外国第 1 相臨床試験 (ROMI-ADVM-002 試験) >^{12,22)}

進行性悪性腫瘍患者 14 例を対象に、ロミデプシン単独又はリファンピシンを併用した場合のロミデプシンの薬物動態をロミデプシン単独投与時と比較した。その結果、ロミデプシン単独投与時と比較して、ロミデプシンとリファンピシンを併用した際のロミデプシンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 80% 及び約 60% 増加した。

ロミデプシンの薬物動態パラメータ（単独及びリファンピシン併用時）

| 薬物動態パラメータ | 治験薬投与条件 | N | 幾何平均 | 幾何平均比 (%) | 幾何平均比の 90% 信頼区間 |
|-----------------------------|--------------------|----|---------|-----------|-----------------|
| AUC_{∞} (ng・h/mL) | ロミデプシン+ リファンピシン | 13 | 4,005.5 | 179.6 | [160.5, 201.0] |
| | ロミデプシン単独 | 14 | 2,229.8 | | |
| C_{max} (ng/mL) | ロミデプシン+ リファンピシン | 13 | 909.0 | 159.1 | [135.8, 186.5] |
| | ロミデプシン単独 | 14 | 571.2 | | |

幾何平均、幾何平均比、幾何平均比の 90% 信頼区間は ANOVA モデル解析を用いて算出した。

投与スケジュール：ロミデプシン 14mg/m² を 1 及び 8 日目に 4 時間点滴静注し、4~8 日目にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回経口投与した。

3) 抗不整脈剤及び QT 間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤

本剤及びこれらの薬剤は QT 間隔延長等の重篤な心電図異常を起こすおそれがあり、併用により作用が増強する可能性があることから、注意喚起のために設定した。

注意：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」である。

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m²（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16~28 日目）する。この 28 日間で 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」である。

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

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

11.1.2 感染症

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

11.1.3 QT 間隔延長（4.2%）

[8.4、9.1.3 参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（6.3%）

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

11.1.5 過敏症

呼吸困難（頻度不明）、低血圧（頻度不明）等の過敏症があらわれることがある。

(解説)

重大な副作用の発現率は、国内第 1/2 相臨床試験結果に基づき発現頻度を記載した。なお、当該試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

11.1.1 国内及び外国の臨床試験において、Grade 3 以上の血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血が報告されていることから、定期的に血液検査を行うこと。また、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6-（1）合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-8. 副作用-項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2 国内及び外国の臨床試験において、Grade 3以上のサイトメガロウイルス感染、肺炎、敗血症等の重篤な感染症が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6-（1）合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. 副作用-項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。

本剤の休薬、減量又は中止等の目安は、「V-4 用法及び用量に関連する注意」の項を参照。なお、国内第1/2相臨床試験（ROMI-TCL-001試験）では、感染症予防としてCD4陽性Tリンパ球が一度でも200/ μ L以下になった患者に対しては、ST合剤及び抗ヘルペスウイルス製剤の予防投与を推奨した。

11.1.3 国内及び外国の臨床試験において、QT間隔延長が認められている。定期的な電解質のモニタリング、心電図検査など観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6-（1）合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. 副作用-項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。

本剤の休薬、減量又は中止等の目安は、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照。

11.1.4 国内及び外国の臨床試験において、重篤な腫瘍崩壊症候群が報告されている。血清中電解質濃度測定、腎機能検査等を行い、注意深く臨床症状を観察し、異常が認められた場合には、生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. 副作用-項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。

11.1.5 外国の製造販売後の使用経験において、呼吸困難、低血圧等の過敏症が報告されているため、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、本剤の投与を中止し、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（「VIII-8. 副作用-項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|--------------|--|--|---|------------------|
| | 10%以上 | 5～10%未満 | 5%未満 | 頻度不明 |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、便秘、 下痢、口内炎 | | | 腹痛 |
| 心臓 | | 心房細動 | 心電図 ST-T 変化、 心電図 ST-T 部分上 昇、心電図 T 波逆転 | 頻脈 |
| 呼吸器 | | 上気道の炎症、 低酸素症 | | 咳嗽 |
| 肝 | AST 増加、 ALT 増加 | | | |
| 代謝 | 食欲減退、低リン酸 血症、低カリウム血 症、低カルシウム血 症 | 体重減少、低ナトリ ウム血症、低アルブ ミン血症、低マグネ シウム血症 | | |
| 精神・神経系 | 味覚異常、頭痛 | 末梢性感覚 ニューロパチー | | |
| 全身症状 | 発熱、疲労、倦怠感 | | 悪寒 | |
| 血管 | | 静脈炎 | | 深部静脈血栓症、 肺塞栓症 |
| その他 | ヘモグロビン減少、 注射部位反応、発疹 | | 末梢性浮腫 | 出血 |

(解説)

発現頻度は、国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001 試験）の結果に基づき、5%以上（3 例以上）発現した事象を記載した。また、腹痛、頻脈、咳嗽に関しては CCDS*で重要な安全性情報とされていること、深部静脈血栓症、肺塞栓症、出血に関しては外国の臨床試験で報告され、本剤の医薬品リスク管理計画書の重要な潜在的リスクに設定したことを踏まえて記載した。

なお、国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001 試験）において、Grade 1/2 の悪心が 26 例（54.2%）、嘔吐が 19 例（39.6%）に認められたが、本試験では予め全例に制吐剤が併用された。

* : CCDS（Company Core Data Sheet:企業中核データシート）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001 試験）における本剤の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況

(n=48)

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | 合計 |
|--------------------------|----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|------------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | |
| 副作用の発現症例数 | 9 (18.8) | 48 (100) | 47 (97.9) | 44 (91.7) | 41 (85.4) | 20 (41.7) | 1 (2.1) | 48 (100) |
| 副作用の発現件数 | 16 | 1,858 | 1,067 | 532 | 236 | 38 | 1 | 1,874 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 48 (100.0) | 23 (47.9) | 29 (60.4) | 39 (81.3) | 19 (39.6) | 0 | 48 (100.0) |
| 血小板減少症 | 0 | 47 (97.9) | 15 (31.3) | 14 (29.2) | 14 (29.2) | 4 (8.3) | 0 | 47 (97.9) |
| リンパ球減少症 | 0 | 40 (83.3) | 1 (2.1) | 7 (14.6) | 18 (37.5) | 14 (29.2) | 0 | 40 (83.3) |
| 白血球減少症 | 0 | 39 (81.3) | 5 (10.4) | 11 (22.9) | 22 (45.8) | 1 (2.1) | 0 | 39 (81.3) |
| 好中球減少症 | 0 | 39 (81.3) | 3 (6.3) | 10 (20.8) | 23 (47.9) | 3 (6.3) | 0 | 39 (81.3) |
| 貧血 | 0 | 16 (33.3) | 4 (8.3) | 6 (12.5) | 5 (10.4) | 1 (2.1) | 0 | 16 (33.3) |
| 胃腸障害 | 0 | 41 (85.4) | 38 (79.2) | 12 (25.0) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 41 (85.4) |
| 悪心 | 0 | 26 (54.2) | 16 (33.3) | 10 (20.8) | 0 | 0 | 0 | 26 (54.2) |
| 嘔吐 | 0 | 19 (39.6) | 15 (31.3) | 4 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 19 (39.6) |
| 便秘 | 0 | 14 (29.2) | 11 (22.9) | 2 (4.2) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 14 (29.2) |
| 下痢 | 0 | 13 (27.1) | 11 (22.9) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 13 (27.1) |
| 口内炎 | 0 | 7 (14.6) | 7 (14.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (14.6) |
| 腹部不快感 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 口唇乾燥 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 血便排泄 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 歯周病 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (4.2) | 37 (77.1) | 29 (60.4) | 10 (20.8) | 5 (10.4) | 0 | 1 (2.1) | 38 (79.2) |
| 発熱 | 2 (4.2) | 20 (41.7) | 15 (31.3) | 4 (8.3) | 3 (6.3) | 0 | 0 | 22 (45.8) |
| 疲労 | 0 | 15 (31.3) | 12 (25.0) | 2 (4.2) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 15 (31.3) |
| 倦怠感 | 0 | 13 (27.1) | 9 (18.8) | 3 (6.3) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 13 (27.1) |
| 注射部位反応 | 0 | 6 (12.5) | 6 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (12.5) |
| 悪寒 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 顔面浮腫 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 注入部位血管外漏出 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 注射部位漏出 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 粘膜の炎症 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 多臓器不全 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) |
| 浮腫 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | 合計 |
|--------------------------|----------|------------|------------|------------|-----------|----------|---------|------------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | |
| 代謝および栄養障害 | 1 (2.1) | 33 (68.8) | 26 (54.2) | 13 (27.1) | 7 (14.6) | 2 (4.2) | 0 | 33 (68.8) |
| 食欲減退 | 0 | 23 (47.9) | 14 (29.2) | 6 (12.5) | 3 (6.3) | 0 | 0 | 23 (47.9) |
| 低リン酸血症 | 0 | 9 (18.8) | 0 | 4 (8.3) | 5 (10.4) | 0 | 0 | 9 (18.8) |
| 低カリウム血症 | 0 | 7 (14.6) | 7 (14.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (14.6) |
| 低カルシウム血症 | 0 | 5 (10.4) | 5 (10.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (10.4) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 4 (8.3) | 4 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (8.3) |
| 低アルブミン血症 | 0 | 3 (6.3) | 1 (2.1) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (6.3) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 3 (6.3) | 3 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (6.3) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 0 | 3 (6.3) | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 3 (6.3) |
| 高カリウム血症 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 2 (4.2) |
| 高尿酸血症 | 0 | 2 (4.2) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 2 (4.2) |
| 脱水 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 高カルシウム血症 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 高マグネシウム血症 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 神経系障害 | 0 | 30 (62.5) | 27 (56.3) | 8 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 30 (62.5) |
| 味覚異常 | 0 | 29 (60.4) | 21 (43.8) | 8 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 29 (60.4) |
| 頭痛 | 0 | 5 (10.4) | 5 (10.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (10.4) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 4 (8.3) | 4 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (8.3) |
| 臨床検査 | 0 | 26 (54.2) | 18 (37.5) | 12 (25.0) | 4 (8.3) | 0 | 0 | 26 (54.2) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 9 (18.8) | 1 (2.1) | 5 (10.4) | 3 (6.3) | 0 | 0 | 9 (18.8) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 8 (16.7) | 5 (10.4) | 2 (4.2) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 8 (16.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 8 (16.7) | 3 (6.3) | 5 (10.4) | 0 | 0 | 0 | 8 (16.7) |
| 体重減少 | 0 | 3 (6.3) | 3 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (6.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 心電図QT延長 | 0 | 2 (4.2) | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 血中リン減少 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 血中リン増加 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 血圧上昇 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 血中尿素増加 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| C-反応性蛋白増加 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 心電図ST-T変化 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 心電図ST-T部分上昇 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 心電図T波逆転 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | 合計 |
|--------------------------|----------|-----------|----------|---------|----------|---------|---------|-----------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (12.5) | 5 (10.4) | 4 (8.3) | 2 (4.2) | 5 (10.4) | 1 (2.1) | 0 | 11 (22.9) |
| サイトメガロウイルス感染 | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 細菌感染 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 結膜炎 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 膀胱炎 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| サイトメガロウイルス血症 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| B型肝炎 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 肺炎 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 敗血症 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (2.1) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 尿路感染 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 10 (20.8) | 9 (18.8) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 10 (20.8) |
| 発疹 | 0 | 5 (10.4) | 4 (8.3) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 5 (10.4) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 脱毛症 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| ヘンリッホ・シェーンライン紫斑病 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| そう痒症 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 8 (16.7) | 6 (12.5) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 8 (16.7) |
| 上気道の炎症 | 0 | 4 (8.3) | 4 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (8.3) |
| 低酸素症 | 0 | 3 (6.3) | 1 (2.1) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (6.3) |
| 口腔咽頭不快感 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 心臓障害 | 1 (2.1) | 5 (10.4) | 3 (6.3) | 3 (6.3) | 0 | 1 (2.1) | 0 | 6 (12.5) |
| 心房細動 | 0 | 4 (8.3) | 1 (2.1) | 3 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (8.3) |
| 上室性期外収縮 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 心肺停止 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (2.1) |
| 心嚢液貯留 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 6 (12.5) | 6 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (12.5) |
| 関節痛 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 筋痙縮 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 筋骨格硬直 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 背部痛 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 4 (8.3) | 3 (6.3) | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 4 (8.3) |
| 無尿 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 慢性腎臓病 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 頻尿 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 蛋白尿 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 血管障害 | 0 | 3 (6.3) | 1 (2.1) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (6.3) |
| 静脈炎 | 0 | 3 (6.3) | 1 (2.1) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (6.3) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | 合計 |
|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|----------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | |
| 肝胆道系障害 | 0 | 2 (4.2) | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 肝機能異常 | 0 | 2 (4.2) | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 回転性めまい | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 眼障害 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 網膜剥離 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 霧視 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 精神障害 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 不眠症 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |

n 又は n (%)

MedDRA/J ver.18.1 で表示

* : CTCAE ver.3.0 に基づく。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

外国第2相臨床試験（GPI-06-0002試験）における本剤の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況

(n=131)

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | | 合計 |
|--------------------------|---------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|------------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | 不明 | |
| 副作用の発現症例数 | 34 (26) | 121 (92.4) | 110 (84) | 82 (62.6) | 63 (48.1) | 19 (14.5) | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 121 (92.4) |
| 副作用の発現件数 | 60 | 1,568 | 935 | 465 | 186 | 38 | 2 | 2 | 1,628 |
| 胃腸障害 | 6 (4.6) | 87 (66.4) | 71 (54.2) | 41 (31.3) | 6 (4.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 90 (68.7) |
| 悪心 | 1 (0.8) | 70 (53.4) | 41 (31.3) | 28 (21.4) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 71 (54.2) |
| 嘔吐 | 4 (3.1) | 40 (30.5) | 17 (13.0) | 22 (16.8) | 4 (3.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 44 (33.6) |
| 下痢 | 0 | 30 (22.9) | 26 (19.8) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 30 (22.9) |
| 便秘 | 0 | 19 (14.5) | 14 (10.7) | 5 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 19 (14.5) |
| 口内炎 | 0 | 9 (6.9) | 6 (4.6) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (6.9) |
| 腹痛 | 0 | 8 (6.1) | 5 (3.8) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (6.1) |
| 消化不良 | 0 | 6 (4.6) | 6 (4.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (4.6) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 5 (3.8) | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (3.8) |
| 上腹部痛 | 0 | 4 (3.1) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 口内乾燥 | 0 | 3 (2.3) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 大腸炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 嚥下障害 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 放屁 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 機能的胃腸障害 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 胃炎 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 消化器痛 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 舌痛 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 吐血 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 下部消化管出血 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 口腔内痛 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 腭炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 舌潰瘍 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | | 合計 |
|--------------------------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|----|-----------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | 不明 | |
| 一般・全身障害および 投与部位の状態 | 7 (5.3) | 83 (63.4) | 53 (40.5) | 38 (29.0) | 13 (9.9) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 86 (65.6) |
| 疲労 | 0 | 51 (38.9) | 27 (20.6) | 18 (13.7) | 6 (4.6) | 0 | 0 | 0 | 51 (38.9) |
| 発熱 | 5 (3.8) | 18 (13.7) | 12 (9.2) | 6 (4.6) | 5 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 23 (17.6) |
| 無力症 | 0 | 19 (14.5) | 13 (9.9) | 5 (3.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 19 (14.5) |
| 悪寒 | 0 | 6 (4.6) | 6 (4.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (4.6) |
| 胸痛 | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 浮腫 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 注射部位反応 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 倦怠感 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 粘膜の炎症 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 疼痛 | 0 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 適用部位紅斑 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 顔面浮腫 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 注射部位疼痛 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 局所腫脹 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 限局性浮腫 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 粘膜乾燥 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 多臓器不全 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 潰瘍 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 9 (6.9) | 71 (54.2) | 17 (13.0) | 35 (26.7) | 39 (29.8) | 16 (12.2) | 0 | 0 | 72 (55.0) |
| 血小板減少症 | 1 (0.8) | 51 (38.9) | 10 (7.6) | 12 (9.2) | 21 (16.0) | 9 (6.9) | 0 | 0 | 52 (39.7) |
| 好中球減少症 | 2 (1.5) | 36 (27.5) | 7 (5.3) | 7 (5.3) | 16 (12.2) | 8 (6.1) | 0 | 0 | 38 (29.0) |
| 貧血 | 2 (1.5) | 26 (19.8) | 5 (3.8) | 16 (12.2) | 6 (4.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 28 (21.4) |
| 白血球減少症 | 2 (1.5) | 14 (10.7) | 1 (0.8) | 7 (5.3) | 6 (4.6) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 16 (12.2) |
| リンパ球減少症 | 0 | 5 (3.8) | 0 | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 5 (3.8) |
| 発熱性好中球減少症 | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| リンパ節痛 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 小球性貧血 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 食物不耐性 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 高血糖 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | | 合計 |
|-----------------------|---------|-----------|-----------|-----------|----------|---------|---------|---------|-----------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | 不明 | |
| 代謝および栄養障害 | 4 (3.1) | 53 (40.5) | 39 (29.8) | 13 (9.9) | 10 (7.6) | 0 | 0 | 0 | 56 (42.7) |
| 食欲減退 | 0 | 43 (32.8) | 30 (22.9) | 10 (7.6) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 43 (32.8) |
| 低カリウム血症 | 0 | 7 (5.3) | 5 (3.8) | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 7 (5.3) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 7 (5.3) | 6 (4.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (5.3) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 体液貯留 | 0 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 低カルシウム血症 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 過小食 | 0 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 食物不耐性 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 高血糖 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 神経系障害 | 1 (0.8) | 47 (35.9) | 37 (28.2) | 21 (16.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 48 (36.6) |
| 味覚異常 | 0 | 27 (20.6) | 20 (15.3) | 7 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 27 (20.6) |
| 頭痛 | 0 | 14 (10.7) | 8 (6.1) | 6 (4.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 (10.7) |
| 浮動性めまい | 0 | 7 (5.3) | 4 (3.1) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (5.3) |
| 嗜眠 | 0 | 6 (4.6) | 3 (2.3) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (4.6) |
| 記憶障害 | 0 | 5 (3.8) | 4 (3.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (3.8) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 3 (2.3) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 錯感覚 | 0 | 3 (2.3) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 味覚消失 | 0 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 味覚減退 | 0 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 片頭痛 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 多発ニューロパチー | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 振戦 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 臨床検査 | 5 (3.8) | 22 (16.8) | 17 (13.0) | 8 (6.1) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 26 (19.8) |
| 体重減少 | 0 | 10 (7.6) | 8 (6.1) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 (7.6) |
| アラニンミトランスフェラーゼ増加 | 0 | 4 (3.1) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 4 (3.1) |
| アスパギン酸ミトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 4 (3.1) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 心電図QT延長 | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心電図T波振幅減少 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心電図T波逆転 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心電図再分極異常 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| QOL低下 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 体重増加 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | | 合計 |
|--------------------------|---------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|----|-----------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | 不明 | |
| 筋骨格系および 結合組織障害 | 3 (2.3) | 24 (18.3) | 17 (13.0) | 7 (5.3) | 5 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 26 (19.8) |
| 筋痙縮 | 0 | 9 (6.9) | 7 (5.3) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (6.9) |
| 筋肉痛 | 0 | 7 (5.3) | 4 (3.1) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 7 (5.3) |
| 関節痛 | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 背部痛 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 筋力低下 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 筋骨格痛 | 0 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 頸部痛 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 四肢痛 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 骨痛 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 関節周囲炎 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 脊椎痛 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 腱障害 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (4.6) | 21 (16.0) | 7 (5.3) | 14 (10.7) | 6 (4.6) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 24 (18.3) |
| 上気道感染 | 0 | 6 (4.6) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 6 (4.6) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 4 (3.1) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 蜂巣炎 | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 気管支炎 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 胃腸炎 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 陰部ヘルペス | 0 | 2 (1.5) | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 咽頭炎 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 肺炎 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 気道感染 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 敗血症 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.5) |
| 尿路感染 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 適用部位感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 医療機器関連感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 真菌感染 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 下気道感染 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 口腔感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚感染 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | | 合計 |
|-----------------------|---------|-----------|-----------|---------|---------|---------|---------|----|-----------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | 不明 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 18 (13.7) | 16 (12.2) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 (13.7) |
| 発疹 | 0 | 7 (5.3) | 7 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (5.3) |
| そう痒症 | 0 | 4 (3.1) | 4 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 寝汗 | 0 | 3 (2.3) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 紅斑 | 0 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 多汗症 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 爪の障害 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 全身性そう痒症 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚変色 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚剥脱 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚刺激 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚腫瘤 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 顔面腫脹 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.8) | 16 (12.2) | 12 (9.2) | 4 (3.1) | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 17 (13.0) |
| 呼吸困難 | 0 | 7 (5.3) | 5 (3.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 7 (5.3) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 咳嗽 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼻出血 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 副鼻腔不快感 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肺臓炎 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 湿性咳嗽 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肺塞栓症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 呼吸障害 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 呼吸不全 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼻漏 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | | 合計 |
|--------------------------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|----|----------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | 不明 | |
| 精神障害 | 1 (0.8) | 10 (7.6) | 5 (3.8) | 6 (4.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 (8.4) |
| 不眠症 | 0 | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| うつ病 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 食物嫌悪 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 激越 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 不安 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 譫妄 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 精神状態変化 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 睡眠障害 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心臓障害 | 0 | 10 (7.6) | 8 (6.1) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 (7.6) |
| 頻脈 | 0 | 6 (4.6) | 5 (3.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (4.6) |
| 動悸 | 0 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 心房細動 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心筋症 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 洞性頻脈 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心室性期外収縮 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血管障害 | 5 (3.8) | 6 (4.6) | 3 (2.3) | 4 (3.1) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 10 (7.6) |
| 低血圧 | 1 (0.8) | 5 (3.8) | 2 (1.5) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 6 (4.6) |
| 深部静脈血栓症 | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| ほてり | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血栓症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼障害 | 1 (0.8) | 7 (5.3) | 6 (4.6) | 4 (3.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 7 (5.3) |
| 眼刺激 | 0 | 4 (3.1) | 4 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 眼窩周囲浮腫 | 0 | 4 (3.1) | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 流涙増加 | 0 | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 霧視 | 0 | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 閉塞隅角緑内障 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼痛 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 蛋白尿 | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 腎不全 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 食道熱傷 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肋骨骨折 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 重篤度 | | Grade* | | | | | | 合計 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----|---------|
| | 重篤 | 非重篤 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | 不明 | |
| 良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープ を含む) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.5) |
| 悪性黒色腫 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 腫瘍フレア | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 先天性、家族性および 遺伝性障害 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 形成不全 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 免疫系障害 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 過敏症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 卵巣障害 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

n 又は n (%)

MedDRA/J ver.18.1 で表示

* : CTCAE ver.3.0 に基づく。

性別の有害事象発現状況²⁰⁾

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001 試験）における、性別による有害事象の発現状況を下記に示す。

性別による有害事象の発現状況：国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001 試験）

| | 9mg/m ² (n=2) | | 14mg/m ² (n=46) | | 全体 (n=48) | |
|--------------------|-----------------------------|--------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | 男性 n (%) | 女性 n (%) | 男性 n (%) | 女性 n (%) | 男性 n (%) | 女性 n (%) |
| 評価患者数 | 1 | 1 | 27 | 19 | 28 | 20 |
| 有害事象 | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 27 (100.0) | 19 (100.0) | 28 (100.0) | 20 (100.0) |
| 本剤との関連性が否定できない有害事象 | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 27 (100.0) | 19 (100.0) | 28 (100.0) | 20 (100.0) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 23 (85.2) | 19 (100.0) | 24 (85.7) | 20 (100.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 | 0 | 7 (25.9) | 6 (31.6) | 7 (25.0) | 6 (30.0) |

＜外国人のデータ＞²⁰⁾

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした外国第 2 相臨床試験（GPI-06-0002 試験）における、性別による有害事象の発現状況を下記に示す。

性別による有害事象の発現状況：外国第 2 相臨床試験（GPI-06-0002 試験）

| | 全体 (n=131) | |
|--------------------|---------------|-------------|
| | 男性 n (%) | 女性 n (%) |
| 評価患者数 | 89 | 42 |
| 有害事象 | 87 (97.8) | 41 (97.6) |
| 本剤との関連性が否定できない有害事象 | 81 (91.0) | 40 (95.2) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 58 (65.2) | 31 (73.8) |
| 重篤な有害事象 | 39 (43.8) | 22 (52.4) |

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m²（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

PTCL の主な病型別の有害事象発現状況²⁰⁾

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001 試験）における、PTCL の主な病型別による有害事象の発現状況を下記に示す。

PTCL の主な病型別の有害事象の発現状況：国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001 試験）

| | 9mg/m ² (n=1) | 14mg/m ² (n=43) | | | 全体 (n=44) | | |
|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------|-----------------------|---------------|-------------------------|
| | AITL n (%) | PTCL- NOS n (%) | AITL n (%) | ALK 陰性 ALCL n (%) | PTCL- NOS n (%) | AITL n (%) | ALK 陰性 ALCL n (%) |
| 評価患者数 | 1 | 20 | 20 | 3 | 20 | 21 | 3 |
| 有害事象 | 1 (100.0) | 20 (100.0) | 20 (100.0) | 3 (100.0) | 20 (100.0) | 21 (100.0) | 3 (100.0) |
| 本剤との関連性が 否定できない有害事象 | 1 (100.0) | 20 (100.0) | 20 (100.0) | 3 (100.0) | 20 (100.0) | 21 (100.0) | 3 (100.0) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 1 (100.0) | 19 (95.0) | 18 (90.0) | 2 (66.7) | 19 (95.0) | 19 (90.5) | 2 (66.7) |
| 重篤な有害事象 | 0 | 7 (35.0) | 4 (20.0) | 1 (33.3) | 7 (35.0) | 4 (19.0) | 1 (33.3) |

<外国人のデータ>²⁰⁾

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした外国第 2 相臨床試験（GPI-06-0002 試験）における、PTCL の主な病型別による有害事象の発現状況を下記に示す。

PTCL の主な病型別の有害事象の発現状況：外国第 2 相臨床試験（GPI-06-0002 試験）

| | 全体 (n=117) | | |
|------------------------|-------------------|---------------|--------------------|
| | PTCL-NOS n (%) | AITL n (%) | ALK陰性ALCL n (%) |
| 評価患者数 | 69 | 27 | 21 |
| 有害事象 | 68 (98.6) | 27 (100.0) | 19 (90.5) |
| 本剤との関連性が否定できない 有害事象 | 65 (94.2) | 26 (96.3) | 19 (90.5) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 48 (69.6) | 21 (77.8) | 10 (47.6) |
| 重篤な有害事象 | 30 (43.5) | 15 (55.6) | 6 (28.6) |

注意：本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m²（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は専用溶解用液に溶解して使用すること。

14.1.2 溶解方法

本剤は専用溶解用液 2.2mL で溶解したときに 5mg/mL となる。

- (1) 専用溶解用液はシリンジを用いて無菌的に必ず 2.2mL 抜き取り、その全量をゆっくりとバイアル内に注入する。
- (2) 専用溶解用液を注入した後、直ちにバイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように静かに円を描くように回して十分に溶解させる（振り混ぜないこと）。
- (3) 専用溶解用液で溶解後、8 時間以内に使用すること。
- (4) 本剤投与時には投与量に合わせ、無菌的に必要量をシリンジで抜き取り、日局生理食塩液 500mL で希釈し、希釈後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、24 時間以内に使用すること。未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。

14.2.2 本剤は 4 時間かけて点滴静注すること。

（解説）

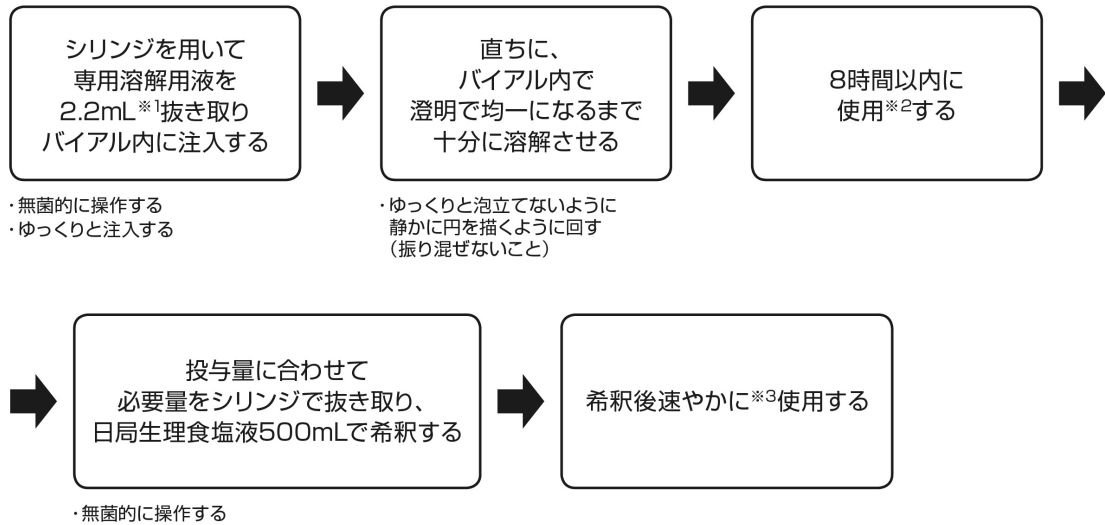
本剤が適切に投与されるよう、薬剤調製時及び薬剤投与時の注意を明記した。

また、専用溶解用液には下記のようにラベルに必ず 2.2mL を抜き取るよう注意を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

①調製時の注意

専用溶解用液は過量充填されているので、必ず2.2mLを抜き取ってください。



・無菌的に操作する
・ゆっくりと注入する

・ゆっくりと泡立てないように静かに円を描くように回す（振り混ぜないこと）

・無菌的に操作する

※1: 本剤を専用溶解用液2.2mLで溶解したときの濃度は5mg/mLとなります。

※2: 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄してください。

※3: やむを得ず保存を必要とする場合でも、24時間以内に使用してください。

②投与時の注意

本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないでください。
本剤は4時間かけて点滴静注してください。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当しない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

(解説)

非臨床試験の反復投与毒性試験で、雌雄動物の精巣及び卵巣等の生殖器への影響が認められ、回復性は認められず、男女の受胎能に対して影響を及ぼす可能性が示唆されることから注意を喚起した（「IX-2- (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX. 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²³⁾

| 試験の種類 | 動物種 (n) | 投与量 (投与経路) | 結果 |
|-----------------------|----------------------------|---|--|
| 中枢神経系 | | | |
| 一般症状、行動、四肢の緊張、握力、活動性等 | ラット (6) | 0.1、0.3、 1.0 mg/kg (静脈内) | 0.1mg/kg : 影響なし 0.3mg/kg : 四肢の緊張及び握力の低下、活動性の低下 1.0mg/kg : 3例死亡。生存例では、四肢の緊張及び握力の低下、活動性の低下、運動失調・歩行異常・攣縮、半眼/閉鎖(眼瞼下垂)・けいれん・疼痛反応の低下・驚愕反応の低下・心拍数増加・呼吸数増加 |
| 自発運動量、体温、摂餌量 | イヌ (4) | 0.1、0.3、 1.0 mg/kg (静脈内) | 0.1mg/kg : 自発運動量増加 0.3mg/kg : 自発運動量増加、体温上昇 1.0mg/kg : 摂餌量減少、体温上昇 |
| 心血管系 | | | |
| hERG カリウムチャネル電流に対する作用 | hERG をトランスフェクトした HEK293 細胞 | 0.3、1、 10 µg/mL (<i>in vitro</i>) | 被験物質適用 10 分後のテール電流の最大振幅低下により作用を評価 溶媒 : 阻害率 8.3% 0.3µg/mL : 阻害率 7.9% 1µg/mL : 阻害率 18% (p<0.001) 10µg/mL : 阻害率 37.3% (p<0.001) |
| モルモット乳頭筋標本の活動電位に対する作用 | モルモット (5) | 0.3、1、 10 µg/mL (<i>in vitro</i>) | 10µg/mL : 活動電位振幅を有意に減少させ、90%再分極時の活動電位持続時間 (APD ₉₀) を有意に短縮した |
| 血圧、心拍数、ECG パラメータ | イヌ (4) | 0.1、0.3、 1.0 mg/kg (静脈内) | 0.1mg/kg : 影響なし 0.3mg/kg : 血圧に影響なし。心拍数は 52%増加、RR 間隔は 34%短縮 (静脈内持続注入 10~18 時間後で最大) 1.0mg/kg : 血圧に影響なし。心拍数は 34%増加 (静脈内持続注入開始 4.5~10 時間後で最大)、RR 間隔は 26%短縮 (静脈内持続注入開始 5~10 時間後で最大) |
| 呼吸器系 | | | |
| 呼吸器系パラメータ | イヌ (4) | 0.1、0.3、 1.0 mg/kg (静脈内) | 影響なし |

IX. 非臨床試験に関する項目

| 造血系 | | | |
|--|------------------------|---------------------------|--|
| 血液学的パラメータ | イヌ (4) | 0.1、0.3、1.0 mg/kg (静脈内) | 0.1mg/kg : 影響なし 0.3mg/kg : 静脈内持続注入開始 24 時間後の平均赤血球ヘモグロビン濃度増加、リンパ球数減少、平均赤血球容積減少 1.0mg/kg : 静脈内持続注入開始 24 時間後の赤血球数増加、ヘモグロビン量増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度増加、リンパ球数減少、平均赤血球容積減少 |
| 受容体及びイオンチャネル | | | |
| 心血管カリウムチャネル (K _{ATP} 、SK _{CA} 、hERG) | ハムスター、ラット、ヒト | 10 μM 還元型 (in vitro) | いずれのカリウムチャネルに対しても 50%を超える阻害活性は認められなかった |
| 結合親和性、結合阻害 | ラット、ヒト (組換え)、モルモット、ウサギ | 0.3、1、10 μg/mL (in vitro) | 1μg/mL : エストロゲン受容体を 26.61%阻害 10μg/mL : エストロゲン受容体を 97.76%阻害、ニューロキニン 2 受容体を 71.36%阻害 |

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁴⁾

| 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 性別 (匹/群) | 概略の致死量 (mg/kg) |
|-----|------|-----------------------------|----------|------------------------|
| ラット | 静脈内 | 0.7、1.0、1.4、1.9、2.6、3.6、5.1 | 雄 5、雌 5 | 雄 : 2.6~3.6 雌 : 3.6 |
| イヌ | 静脈内 | 0.01、0.1、1.0 | 雄 1、雌 1 | 雌雄 > 1.0 |

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験²⁴⁾

| 動物種 | 投与経路・投与期間・ 投与量 (mg/kg) | 無毒性量 (mg/kg) | 主な所見 |
|-----|--|-----------------|--|
| ラット | 静脈内（ボーラス投与）・ 4週間（毎日）・ 0、0.0032、0.010、0.032、0.10 | 0.0032 | 0.010mg/kg以上の用量において、リンパ系、骨髄及び雌ラットの卵巣に変化が認められた。 |
| ラット | 静脈内（4時間持続注入）・ 4日に1回×3・ 0、0.33、1.67、3.3 | <0.33 | 1.67mg/kg：5～10日目に10匹中7匹のラットが死亡又は一般状態悪化のため安楽死させた。 3.3mg/kg：3～5日目に10匹すべてが死亡又は一般状態悪化のため安楽死させた。 骨髄細胞枯渇が用量制限毒性と考えられ、最大耐量は0.33～1.67mg/kg（1.98～10mg/m ² ）と判断された。 |
| ラット | 静脈内（4時間持続注入）・ 4日に1回×3・ 0、0.1、1.0、1.67 | <0.1 | 1.67mg/kg：10匹中2匹を一般状態悪化のため安楽死させた。 0.1mg/kg：可逆的な骨髄抑制及びリンパ節における細胞枯渇が認められた。 すべての群で投与部位の病変（壊死）がみられた。 |
| ラット | 静脈内（4時間持続注入）・ 週1回×3・ 0、0.1、0.3、1.0 | <0.1 | 1.0mg/kg：雄11匹中4匹、雌で12匹中5匹が、初回投与後2～3日に死亡した。 最大耐量は雌雄いずれにおいても0.3mg/kgであった。 |
| ラット | 静脈内（ボーラス投与）・ 26週間（週1回×3、 その後1週間休薬）・ 0、0.10、0.33、0.67/1.0 （3回目の投与から1.0mg/kg に変更） | <0.1 | 0.67/1.0mg/kg：尾（投与部位近傍）の乾燥、発赤、痂皮又は壊死性変化。 ロミデプシンのすべての用量において、血小板数及び白血球数並びに白血球分画絶対数の減少、網状赤血球数及び平均血小板容積に増加が認められた。 |
| イヌ | 静脈内（ボーラス投与）・ 4週間（毎日）・ 0、0.0032、0.010、0.032 | <0.0032 | すべての投与群で、リンパ系におけるリンパ球の変性、壊死及び可染小体マクロファージ増加が認められた。 |
| イヌ | 静脈内（1時間持続注入）・ 週1回×4又は週2回×4・ 0、0.5、1.0、2.0 | <0.5 | 1.0mg/kg以上（週2回）：投与部位の局所的腫脹が認められた。 2.0mg/kg（週2回）：2匹中1匹死亡した。 |
| イヌ | 静脈内（4時間又は24時間持 続注入）・ 4日に1回×3・ 0、1.0、2.0 | <2.0 | 2.0mg/kg（4時間又は24時間持続注入）：それぞれ4匹中1匹（4日目）及び4匹中4匹（2日目）死亡した。 4時間静脈内持続注入の方が、24時間持続注入と比較して、観察された毒性は軽度であった。 |
| イヌ | 静脈内（4時間持続注入）・ 4日に1回×3・ 0、0.5、1.0 | <0.5 | 0.5mg/kg以上：白血球数増加に伴う好中球の増加、リンパ球減少、投与部位の肥厚及び胸腺の縮小が認められた。 |
| イヌ | 静脈内（4時間持続注入）・ 4日に1回×3・ 0、0.05、0.1、0.5、1.0 | <0.05 | 0.05mg/kg：体重、摂餌量及び摂水量の減少、血液学的検査値の変動が認められた。リンパ球枯渇、肺の壊死並びに雄生殖臓器及び付属臓器の変化がみられ、最大耐量は1.0mg/kgであった。 |
| イヌ | 静脈内（4時間持続注入）・ 週1回×3・ 0、0.3、1.0 | <0.3 | ロミデプシンに関連した変化の多くは2週間の休薬期間でほぼ回復を示した。以上の結果から無毒性量は0.3mg/kg未滿と推定された。 |

(3) 遺伝毒性試験²⁴⁾1) 細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)

ネズミチフス菌の4菌株及び大腸菌の1菌株を用いた復帰突然変異 (Ames) 試験では、いずれの菌株においても変異原性は認められなかった。

2) マウスリンパ腫細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞においてロミデプシン 0.3µg/mL までの濃度で極めて弱い変異原性を示すことが示唆された。この変化は統計学的有意差があるものの、その程度は低かった。

3) ラットの骨髄赤血球における小核試験 (*in vivo*)

ロミデプシン最大耐量 (雄は 1mg/kg、雌は 3mg/kg) の静脈内投与において、骨髄細胞に小核は誘導されなかった。

(4) がん原性試験

該当資料無し

(5) 生殖発生毒性試験²⁴⁾

| 動物種 | 投与経路 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg) | 無毒性量 (mg/kg) | 主な所見 |
|-------------------------|------|-----------------|-----------------------|--|--|
| ラット胚・胎児発生に関する試験 (低用量試験) | | | | | |
| ラット | 静脈内 | 雌：妊娠 6 ～16 日 | 0、0.006、 0.02、0.06 | 親世代 一般毒性：0.006 次世代 発生毒性：0.006 | <母動物> 0.02mg/kg 以上：摂餌量減少 0.06mg/kg 以上：体重減少 <胎児> 0.02mg/kg 以上：胎児体重減少 |
| ラット胚・胎児発生に関する試験 (高用量試験) | | | | | |
| ラット | 静脈内 | 雌：妊娠 6 ～17 日 | 0、0.1、0.2、 0.5 | 親世代 一般毒性：<0.1 次世代 発生毒性：0.1 | <母動物> 0.1mg/kg 以上：体重、体重増加量及び摂餌量の減少 0.2mg/kg 以上：妊娠子宮重量の減少 0.5mg/kg 以上：膈周囲の褐色又は赤色物質、円背位、脱水、尾の腫脹、耳及び四肢の蒼白、自発運動低下並びに全胚吸収 <胎児> 0.2mg/kg 以上：後肢捻転及び網膜褶曲を有する胎児の発現頻度の増加、胎児体重減少及び骨化遅延 0.5mg/kg 以上：過剰肋骨の発現頻度の増加 |

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験²⁴⁾

ウサギの腹側部にロミデプシン 0 及び 0.5g を含有するガーゼパッチを 4 時間貼付し、パッチ除去 1、24、48 及び 72 時間後の貼付部位の皮膚反応及び一般状態を観察した結果、ロミデプシンの投与に関連した所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料無し

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：イストダックス®点滴静注用 10mg 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：ロミデプシン

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：モガムリズマブ（遺伝子組換え）〔ポテリジオ®〕、
ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）〔アドセトリス®〕、
フロロデシン塩酸塩〔ムンデシン®〕、
プララトレキサート〔ジフォルタ®〕

7. 国際誕生年月日

2009年11月5日（米国）

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

製造販売承認日：2017年7月3日

承認番号：22900AMX00586000

薬価基準収載年月日：2018年4月18日

販売開始年月日：2018年4月18日

X. 管理的事項に関する項目

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

10年：2017年7月3日～2027年7月2日（希少疾病用医薬品）

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 | HOT（13桁）番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|------------------------|---------------|-----------------------|-----------|
| イストダックス® 点滴静注用 10mg | 1257304010101 | 4291440D1026 | 622573001 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) ROMI-TCL-001 試験 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.7.6.6)
- 2) Maruyama D, et al.: Int J Hematol. 2017; 106: 655-665. (PMID: 28664499)
- 3) GPI-06-0002 試験 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.7.6.7)
- 4) Coiffier B, et al.: J Clin Oncol. 2012; 30: 631-636. (PMID: 22271479)
- 5) T-95-0077 試験 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.7.6.1)
- 6) T-95-0022 試験 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.7.6.2)
- 7) Sager PT, et al.: Cancer Med. 2015; 4: 1178-1185. (PMID: 25914207)
- 8) GPI-06-0005 試験 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.7.6.5)
- 9) Ververis K, et al.: Biologics. 2013; 7: 47-60. (PMID: 23459471)
- 10) Sasakawa Y, et al.: Biochem Pharmacol. 2002; 64: 1079-1090. (PMID: 12234611)
- 11) 効力を裏付ける試験 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.6.2.2)
- 12) Laille E, et al.: J Clin Pharmacol. 2015; 55: 1378-1385. (PMID: 26053962)
- 13) 薬物動態試験の概要文 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.6.4)
- 14) 臨床薬理試験 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.7.2)
- 15) Berg SL, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2004; 54: 85-88. (PMID: 15042312)
- 16) Xiao JJ, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2005; 313: 268-276. (PMID: 15634944)
- 17) 社内資料 : ロミデプシンの肝機能障害患者を対象とした外国第 I 相臨床試験 (NCI9008 試験)
- 18) Ritchie D, et al.: Haematologica. 2009; 94: 1618-1622. (PMID: 19608677)
- 19) Kim SJ, et al.: Ann Oncol. 2016; 27: 508-513. (PMID: 26658891)
- 20) 特別な患者集団及び状況下における安全性 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.7.4.5)
- 21) ROMI-ADVM-001 試験 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.7.6.3)
- 22) ROMI-ADVM-002 試験 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.7.6.4)
- 23) 安全性薬理試験 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.6.2.4)
- 24) 毒性試験の概要文 (承認年月日 : 2017 年 7 月 3 日、CTD2.6.6)

2. その他の参考文献

該当資料なし

資料請求先 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

TEL : 0120-093-507

(9 : 00~17 : 30/土日祝日および当社休日を除く)

医療関係者向けホームページ

URL <https://www.bmshealthcare.jp>

XII. 参考資料

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ロミデプシンは、2009年に米国FDAから全身治療歴がある皮膚T細胞リンパ腫の治療薬として承認を取得して以来、米国、オーストラリア、カナダ、イスラエルを含む4ヵ国で承認されている（2020年11月時点）。これらの状況は以下のとおりである。

外国での承認取得状況（2020年11月時点）

<治療歴がある末梢性T細胞リンパ腫>

| 国名 | 申請年月日 | 承認年月日 |
|---------|-------------|-------------|
| 米国 | 2010年12月17日 | 2011年6月16日 |
| オーストラリア | 2012年7月3日 | 2013年8月7日 |
| カナダ | 2011年12月21日 | 2013年10月16日 |
| イスラエル | 2012年6月8日 | 2013年10月9日 |

<全身治療歴がある皮膚T細胞リンパ腫>

| 国名 | 申請年月日 | 承認年月日 |
|-------|------------|------------|
| 米国 | 2009年1月12日 | 2009年11月5日 |
| イスラエル | 2012年6月8日 | 2013年10月9日 |

米国（2020年11月時点）の概要

| 国名 | 米国 |
|--------|---|
| 会社名 | Bristol-Myers Squibb Company |
| 販売名 | ISTODAX [®] |
| 剤形・規格 | 注射剤 10mg |
| 発売年 | 2009年 |
| 効能又は効果 | ・少なくとも1回以上の全身治療歴がある皮膚T細胞リンパ腫（CTCL） ・少なくとも1回以上の治療歴がある末梢性T細胞リンパ腫（PTCL） |
| 用法及び用量 | ・1サイクルを28日間とし、ロミデプシン 14mg/m ² を各サイクルの1、8、15日目に4時間点滴静注する。治療効果及び忍容性が継続している間はサイクルを繰り返す。 ・薬物毒性を管理する場合、治療を中止又は中断する。 ・中等度および重度の肝機能障害患者に対し、開始用量を減量する。 |

効能又は効果、用法及び用量の詳細は下記を参照すること。

- ・ Istdox[®] (romidepsin) 米国添付文書（2020年10月）

<https://packageinserts.bms.com/pi/pi_istodax.pdf>

（2021/4/19 アクセス）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する外国情報

| | 分類 |
|---|--------------|
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | D (2016年11月) |

<参考：オーストラリアの分類の概要>

D : Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

米国の添付文書における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。なお、FDA では2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類（A/B/C/D/Xの表記：旧カテゴリー）の表記を終了した。

| | 記載内容 |
|-----------------------|--|
| 米国の添付文書 (2020年10月) | <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on its mechanism of action and findings from animal studies, ISTODAX can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.1)]. There are no available data on ISTODAX use in pregnant women to inform a drug associated risk of major birth defects and miscarriage. In an animal reproductive study, romidepsin was embryocidal and caused adverse developmental outcomes including embryo-fetal toxicity and malformations at exposures below those in patients at the recommended dose (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus and to avoid becoming pregnant while receiving ISTODAX and for at least 1 month after the last dose. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> Romidepsin was administered intravenously to pregnant rats during the period of organogenesis at doses of 0.1, 0.2, or 0.5 mg/kg/day. Substantial resorption or postimplantation loss was observed at the high-dose of 0.5 mg/kg/day, a maternally toxic dose. Adverse embryo-fetal effects were noted at romidepsin doses of ≥ 0.1 mg/kg/day, with systemic exposures (AUC) $\geq 0.2\%$ of the human exposure at the recommended dose of 14 mg/m²/week. Drug-related fetal effects consisted of reduced fetal body weights, folded retina, rotated limbs, and incomplete sternal ossification.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of ISTODAX or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise lactating women not to breastfeed during treatment with ISTODAX and for at least 1 week after the last dose.</p> |

XIII. 備考

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

該当資料無し

2. その他の関連資料

該当資料無し

3. 調製方法

| | |
|--|---|
| <p>(1) 調製の準備 イストダックスの調製には、イストダックス点滴静注用 10mg バイアル、専用溶解用液 2.2mL バイアル、日局生理食塩液（500mL）を用いる。 ※ イストダックスはガラスバイアル及び汎用される点滴バッグ（ポリ塩化ビニル製、エチレン酢酸ビニル共重合樹脂製、ポリエチレン製）で有効成分の減少は認められていない。</p> |  |
| <p>(2) 専用溶解用液の抜き取り シリンジを用いて専用溶解用液 2.2mL を正確に抜き取る。 ※ 必ず無菌的に操作すること。 ※ 専用溶解用液はプロピレングリコールと無水エタノールの混合液である。調製時の損失を考慮して 2.4mL 充填している。</p> |  |
| <p>(3) 専用溶解用液の注入 イストダックスのバイアルに、抜き取った専用溶解用液 2.2mL を注入する。 ※ ゆっくりと注入すること。 ※ 調製時の損失を考慮し、1 バイアル中に 11mg の原末が入っているため、溶解液は 5mg/mL となる。</p> |  |
| <p>(4) イストダックスの溶解 澄明で均一な液になるまで、静かに円を描くようにバイアルを回して十分に溶解する。 ※ ゆっくりと泡立てないように注意すること。 ※ 振り混ぜない（振とうさせない）。 ※ 本剤に専用溶解用液を注入した直後は粉末が液面に浮遊する#。 ※ 粉末が液中に沈降したことを確認する。その後静置させずに、液が澄明で均一になるまで十分に溶解させること。 ※ 専用溶解用液で溶解後、8 時間以内に使用すること。 ※ 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。 # 本剤の専用溶解用液はプロピレングリコールを含有し粘稠性が高いため粉末が沈降しづらくなっている。</p> |  |
| <p>(5) イストダックスの抜き取り 患者の体表面積から調製液量を計算し [14mg/m² (体表面積)]、イストダックス溶解液を抜き取る。</p> |  |
| <p>(6) イストダックスの希釈 抜き取ったイストダックス溶解液を日局生理食塩液（500mL）で希釈する。 ※ 患者の状態により適宜減量すること。</p> |  |
| <p>(7) 調製した点滴液の確認 希釈後の点滴液に不溶性の異物がないことを目視により確認し、速やかに使用する。</p> |  |

製造販売元
ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1

2021年7月作成
MI/IST/21-07/001