

日本標準商品分類番号
874291

## 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

**ヨンデリス® 点滴静注用 0.25mg  
1mg**

**Yondelis® I.V. infusion**

点滴静注用トラベクテジン

剤形	注射剤
製剤の規制区分	毒薬、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	ヨンデリス点滴静注用 0.25mg：1バイアル中にトラベクテジン 0.25mg を含有する。 ヨンデリス点滴静注用 1mg：1バイアル中にトラベクテジン 1mg を含有する。
一般名	和名：トラベクテジン(JAN) 洋名：Trabectedin(JAN、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：2015年9月28日 薬価基準収載年月日：2015年11月26日 販売開始年月日：2015年12月7日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：大鵬薬品工業株式会社 提携先：Pharma Mar, S. A. スペイン
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL 0120-20-4527 受付時間：9時00分～17時30分 (土、日、祝日、その他当社の休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.taiho.co.jp/">https://www.taiho.co.jp/</a>

本IFは2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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



# 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—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	13
2. 効果又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	17
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	32
2. 薬理作用	32
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移	36
2. 薬物速度論的パラメータ	38
3. 母集団(ポピュレーション)解析	39
4. 吸収	39
5. 分布	39
6. 代謝	40
7. 排泄	42
8. トランスポーターに関する情報	42

9. 透析等による除去率	42
10. 特定の背景を有する患者	42
11. その他	42
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	43
2. 禁忌内容とその理由	43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
5. 重要な基本的注意とその理由	44
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44
7. 相互作用	47
8. 副作用	48
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50
10. 過量投与	50
11. 適用上の注意	50
12. その他の注意	52
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	55
2. 毒性試験	56
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	58
2. 有効期間	58
3. 包装状態での貯法	58
4. 取扱い上の注意	58
5. 患者向け資材	58
6. 同一成分・同効薬	59
7. 国際誕生年月日	59
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	59
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	59
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	59
11. 再審査期間	59
12. 投薬期間制限に関する情報	59
13. 各種コード	59
14. 保険給付上の注意	59
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	63
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	64
2. 海外における臨床支援情報	65
<b>XIII. 備考</b>	
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	68
2. その他の関連資料	68

## 略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>0-t</sub>	投与0時間から最終測定可能な濃度の時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	投与0時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BSC	ベストサポーターケア
CK	クレアチンキナーゼ
CL	全身クリアランス
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
CR	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
C <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度
DLT	用量制限毒性
DOX	ドキソルビシン
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - performance status
FAS	Full Analysis Set
hERG	ヒトether-a-go-go関連遺伝子
IFM	イホスファミド
LDH	乳酸脱水素酵素
MTD	最大耐量
NCI	米国国立がん研究所
NE	評価不能
OS	全生存期間
PD	病勢進行
PFS	無増悪生存期間
PNET	未熟神経外胚葉性腫瘍
PR	部分奏効
RD	推奨用量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RMP	医薬品リスク管理計画
RTV	相対腫瘍体積
SD	病勢安定
STS	悪性軟部腫瘍
TGI	腫瘍増殖抑制率
t <sub>1/2</sub>	最終相の消失半減期
t <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
ULN	基準値上限
V <sub>c</sub>	中央コンパートメント分布容積
V <sub>d<sub>ss</sub></sub>	定常状態分布容積
V <sub>d<sub>z</sub></sub>	最終相における見かけの分布容積
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
λ <sub>z</sub>	消失速度定数

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯<sup>1)</sup>

ヨンデリス<sup>®</sup>点滴静注用(一般名:トラベクテジン、以下本剤)はカリブ海産のホヤの一種 *Ecteinascidia turbinata* から単離された3つのテトラヒドロイソキノリン環を有するアルカロイド化合物であり、スペインのPharma Mar社により創製された抗悪性腫瘍剤である。本剤はDNAの副溝部分に結合し、DNAを主溝側へ屈曲させることで抗腫瘍効果を示す。

本剤はDNAと結合し、ヌクレオチド除去修復機構の抑制及び相同組換え経路の制御だけでなく、染色体転座陽性のヒト悪性骨軟部腫瘍細胞で認められる融合タンパク質をはじめとする様々な転写因子の機能を阻害することから、細胞増殖に関与する遺伝子群の転写制御を行うことが示唆されている。

悪性軟部腫瘍(Soft Tissue Sarcoma: STS)は国内での発生率がおよそ10万人に2人であり、すべての悪性腫瘍のうち1%未満の稀な疾患である。現在、国内でSTSの適応を持つ薬剤は限られており、STSは組織型ごとに化学療法に対する感受性が異なることが知られている<sup>1)</sup> ことから、その治療には多くの化学療法の選択肢が必要であると考えられる。

本剤は海外では、2007年9月に「アントラサイクリン系薬剤及びイホスファミドに無効、又はこれらの薬剤の投与に適さない成人の進行悪性軟部腫瘍の治療」を適応として、欧州連合/欧州経済領域(フランス、ドイツ、英国など31カ国)において承認を取得し、2015年7月時点で、欧州、カナダ、インド、ロシアを含む世界77カ国において、悪性軟部腫瘍の効能・効果にて承認されている。また、2015年10月には米国において「アントラサイクリン系薬剤を含む前治療歴のある、切除不能又は転移性の脂肪肉腫又は平滑筋肉腫の治療」を適応として承認を取得した。国内においては、大鵬薬品工業株式会社が2009年にPharma Mar社とライセンス契約を締結し、本剤の開発を開始した。2011年6月には予定される効能、効果又は対象疾病を「染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍」として希少疾病用医薬品の指定を受けた。

STS患者を対象に24時間投与方法における国内の推奨用量を検討した国内第I相試験(10045020試験)を実施し、その後、染色体転座が報告されている組織型のSTS患者を対象に本剤投与群とベストサポータティブケア(BSC)群の有効性を比較したランダム化国内第II相比較試験(10045030試験)及び10045030試験のBSC群に割り付けられた後、病勢進行が確認され試験を中止した患者を対象とした国内第II相安全性試験(10045040試験)を実施した。その結果、本剤投与群はBSC群に比べ高い有効性を示し、副作用は減量、休薬及び対症療法などの適切な処置によりコントロール可能であったため、臨床的有用性が示唆された。これらの国内で実施した3試験の結果から2015年1月に国内での承認申請を行い、2015年9月に「悪性軟部腫瘍」の効能・効果で承認を取得した。



# I. 概要に関する項目

## 2. 製品の治療学的特性

1) 本剤は、DNAの副溝部分に結合し、DNAを主溝側に屈曲させる作用機序を有する抗悪性腫瘍剤である。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照) (p.32)

2) 染色体転座が報告されている組織型\*1の悪性軟部腫瘍患者\*2を対象とした国内第II相比較試験(10045030試験)において、本剤投与群\*3はベストサポータティブケア(BSC)群に対し、無増悪生存期間を有意に延長した。

\*1: 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫等 (p.20参照)

\*2: アントラサイクリン系薬剤などの使用可能な化学療法に無効又は不適応

\*3: デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム20mg/body (デキサメタゾンとして16.5mg/body) 及び5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤の前投薬を実施

・無増悪生存期間の中央値は本剤投与群で5.6ヵ月(90%信頼区間: 4.2, 7.5)、BSC群で0.9ヵ月(90%信頼区間: 0.9, 1.0)であった。(p<0.0001、層別ログランク検定)

・Cox比例ハザードモデルによるBSC群に対する本剤投与群のハザード比は0.07(90%信頼区間: 0.03, 0.14)であった。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照) (p.20~25)

3) 重大な副作用として、肝不全、肝機能障害、骨髄抑制、横紋筋融解症、重篤な過敏症、感染症、心機能障害があらわれることがある。

主な副作用は、悪心、好中球減少、ALT上昇、食欲不振、白血球減少、便秘、AST上昇、倦怠感、嘔吐、血小板減少、貧血であった。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照) (p.48, 49)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

本剤は「染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍」を予定効能・効果として2011年6月10日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定(指定番号:(23薬)第245号)を受けている。

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	・医療従事者向け資料: 適正使用ガイド (「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 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)  
 なお、2015年9月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査(全例調査)の実施により404症例(安全性解析対象症例)のデータを集積したことから、2020年2月承認条件が解除となった。

(「V. 5. (6) 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」の項参照)  
 「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」



(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"> <li>肝不全・肝機能障害</li> <li>骨髄抑制・発熱性好中球減少症・感染症</li> <li>横紋筋融解症</li> <li>血管外漏出による組織障害</li> <li>心機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>二次性悪性腫瘍</li> <li>睥炎</li> <li>重篤な過敏症</li> <li>肝機能障害患者への投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		
↓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
<b>医薬品安全性監視計画の概要</b> 通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討</li> </ul> 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		<b>リスク最小化計画の概要</b> 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul> 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul>
<b>有効性に関する調査・試験の計画の概要</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		

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  
 ヨンデリス®点滴静注用 0.25mg  
 ヨンデリス®点滴静注用 1mg

(2) 洋名  
 Yondelis® I.V. infusion 0.25mg  
 Yondelis® I.V. infusion 1mg

(3) 名称の由来  
 特になし

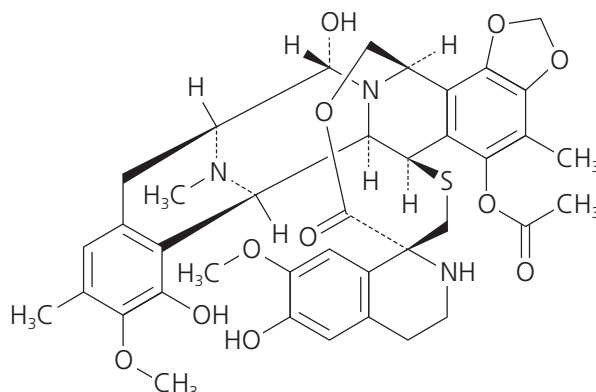
### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)  
 トラベクテジン(JAN)

(2) 洋名(命名法)  
 Trabectedin(JAN、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：C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>S  
 分子量：761.84

### 5. 化学名(命名法) 又は本質

(1*R*,6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-Trihydroxy-7',9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-19-oxo-3',4',6,7,12,13,14,16-octahydro-2*H*,6*H*-spiro[6,16-(epithiopropanooxymethano)-7,13-epiminobenzo[4,5]azocino[1,2-*b*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]isoquinolin-20,1'-isoquinolin]-5-yl acetate (JAN)

(6*R*,6*aR*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*,20*R*)-6',8,14-trihydroxy-7',9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-19-oxo-3',4',6,7,12,13,14,16-octahydro-2'*H*,6*aH*-spiro[7,13-epimino-6,16-(epithiopropanooxymethano)[1,3]dioxolo[7,8]isoquino[3,2-*b*][3]benzazocine-20,1'-isoquinolin]-5-yl acetate (IUPAC)

## Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、  
記号番号

記号番号：ET-743(治験薬コード)

慣用名：ecteinascidin 743

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 白色の粉末である。
- (2) 溶解性 *N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、ジクロロメタン又はアセトニトリルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性 相対湿度が高い場合に吸湿する傾向を示した。相対湿度が90～100%になると、水分量は徐々に上昇し、最高で8.5%まで吸湿した。この吸湿は可逆的であった。
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 融点：155～162℃(分解)
- (5) 酸塩基解離定数 酸解離定数 $pK_{a1}$ 、 $pK_{a2}$ 、 $pK_{a3}$ 及び $pK_{a4}$ は、それぞれ3.05、4.46、6.69、10.49であった。
- (6) 分配係数 1-オクタノール/リン酸塩緩衝液(pH 5.7)における分配係数(log P)は $2.5 \pm 0.3$ であった。
- (7) その他の主な示性値 比旋光度： $[\alpha]_D^{20}$   $-51 \sim -61^\circ$

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### トラベクテジンの安定性試験のまとめ

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	-20℃±5℃	二次包装	36ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度/湿度	40℃/75%RH	バイアル(開栓)	36日	類縁物質の増加
	熱	60℃	一次包装	8日	類縁物質の増加
	光	1200klx·hr	一次包装	75klx×	規格内
二次包装			16時間	規格内	

測定項目：性状、確認試験、比旋光度、純度試験(塩化物、アンモニウム、重金属、銀、類縁物質、残留溶媒)、水分、強熱残分、エンドトキシン、定量法

一次包装：ガラスバイアル

二次包装：乾燥剤付き容器

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(臭化カリウム錠剤法)  
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（凍結乾燥）注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色の塊又は粉末である。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH<sup>注)</sup>：3.6～4.8

浸透圧比<sup>注)</sup>：約1(生理食塩液に対する比)

注)トラバクテジン0.25mg相当量/5mL生理食塩液又はトラバクテジン1mg相当量/20mL生理食塩液

#### (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

販売名	ヨンデリス点滴静注用 0.25mg	ヨンデリス点滴静注用 1mg
成分・含量	1バイアル中 トラバクテジン0.25mg	1バイアル中 トラバクテジン1mg
添加剤	精製白糖100mg、 リン酸二水素カリウム6.8mg、 pH調節剤	精製白糖400mg、 リン酸二水素カリウム27.2mg、 pH調節剤

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

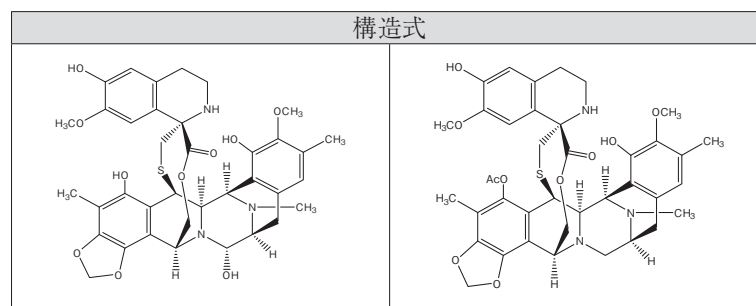
該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある 夾雑物

主な夾雑物として以下の二種が同定された。



## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

ヨンデリス点滴静注用0.25mg及びヨンデリス点滴静注用1mgの安定性試験のまとめ<sup>2)</sup>

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃ ±3℃	コントロール無し	コントロール無し(暗所)	ガラスバイアル(倒立)	6ヵ月	規格内
加速試験	25℃ ±2℃	60%RH ±5%RH	コントロール無し(暗所)	ガラスバイアル(正立)	6ヵ月	規格内
苛酷試験	熱 40℃ ±2℃	75%RH ±5%RH	コントロール無し(暗所)	ガラスバイアル(倒立)	3ヵ月	0.25mg: 不安定 (類縁物質の増加) 1mg: 規格内
	光 25℃ ±2℃	コントロール無し	2000 lx (D65 ランプ)	曝光: ガラスバイアル(正立) 遮光*: ガラスバイアル(正立)	120万 lx・hr	規格内

\*: アルミホイルで被覆

測定項目: 性状、確認試験、pH、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法

### 7. 調製法及び溶解後の安定性<sup>3)</sup>

調製法は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

#### 1) 溶解後の安定性<sup>3)</sup>

ヨンデリス点滴静注用0.25mg及びヨンデリス点滴静注用1mgの溶解後の安定性試験のまとめ

溶解液	保存条件		保存期間	結果
	温度	光		
生理食塩液	5℃ ± 3℃	遮光	30時間	規格内
	25℃ ± 2℃	遮光	30時間	規格内
	25℃ ± 2℃	室内散乱光*	30時間	規格内

試料濃度: 0.05mg/mL 保存形態: ガラスバイアル(正立) \*: 白色蛍光ランプ 500 lx

測定項目: 性状、pH、類縁物質、水分、不溶性微粒子、定量法



## IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び  
溶解後の安定性<sup>3)</sup>  
(続き)

2) 希釈後の安定性<sup>3)</sup>

ヨンデリス点滴静注用1mgの希釈後の安定性試験のまとめ

試料濃度	溶解液 →希釈液	保存条件		保存期間	結果
		温度	光		
1 μg/mL	生理食塩液 →生理食塩液	5°C ± 3°C	遮光	48時間	規格内
		25°C ± 2°C	遮光	48時間	規格内
		25°C ± 2°C	室内散乱光*	48時間	規格内
10 μg/mL	生理食塩液 →生理食塩液	5°C ± 3°C	遮光	48時間	規格内
		25°C ± 2°C	遮光	48時間	規格内
		25°C ± 2°C	室内散乱光*	48時間	規格内

保存形態：ソフトバッグ \*：白色蛍光ランプ 500 lx  
測定項目：性状、pH、類縁物質、水分、不溶性微粒子、定量法

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

●保護ケース(破瓶防止)

バイアルは保護ケース(緩衝材入り)に入っている。

注意事項

- ①調剤時は保護ケースから取り出して使用すること。
  - ・バイアルは保護ケースの中で固定されていない。
  - ・保護ケースに入れたまま調製しようとする、保護ケースからバイアルが落下して注射針が折れたり、破瓶したりする危険性がある。
- ②外部から強い衝撃を与えるとケースの蓋が開くことがある。

保護ケースの形状

	0.25mg用 ケース	1mg用 ケース
天面		
正面		

(2) 包装

ヨンデリス点滴静注用 0.25mg : 1 バイアル  
 ヨンデリス点滴静注用 1mg : 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ヨンデリス点滴静注用 0.25mg/1mg

バイアル	ゴム栓	キャップ
無色ガラスバイアル	ブチルゴム栓	アルミ/ポリプロピレン製

#### IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質（続き）

保護ケース及び緩衝材の材質

	保護ケース	緩衝材
材質	ポリプロピレン	ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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<sup>4~7)</sup>

#### 悪性軟部腫瘍

(解説)

海外臨床試験のレトロスペクティブデータから、本剤は染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍に対し有効性が報告<sup>4)</sup>されていたこと、また、国内第I相試験(10045020試験)<sup>5)</sup>の結果からも、患者数が少ないものの染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍に対して有効性が認められたことから、本邦では、使用可能な標準化学療法に無効又は不適応となった染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍患者を対象に、本剤の無増悪生存期間(PFS)についてベストサポーティブケア(BSC)群を対照として比較するランダム化第II相比較試験(10045030試験)を実施した。その結果、PFSの中央値は本剤投与群で5.6ヵ月(90%信頼区間: 4.2, 7.5)、BSC群で0.9ヵ月(90%信頼区間: 0.9, 1.0)であり、本剤は、原疾患の増悪又は死亡のリスクを有意に減少した( $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定)。また、本剤の副作用はコントロール可能であり、忍容性が認められた<sup>6)</sup>。

10045030試験のBSC群に割り付けられ、病勢進行のため試験中止した患者を対象とした第II相安全性試験(10045040試験)<sup>7)</sup>でも、同様の傾向を認めた。

以上より、染色体転座が報告されている組織型を含む「悪性軟部腫瘍」を【効能又は効果】に設定した。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた病理組織型以外の患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

(解説)

5.1 国内臨床試験は、使用可能な標準化学療法に無効又は不適応となった染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍患者を対象とした。このため、本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

5.2, 5.3 本剤の有効性・安全性を検討したランダム化第II相比較試験(10045030試験)に組み入れられた病理組織型以外の患者における有効性及び安全性は確立されておらず、慎重に適応患者の選択が行われることを促すために設定した。

## V. 治療に関する項目

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(解説)

本剤の投与時には生理食塩液(点滴静注用0.25mg:5mL、点滴静注用1mg:20mL)により溶解してトラベクテジン0.05mg/mLの濃度にした後、必要な量の溶解液をバイアルから抜き取り、500mL~1000mLの生理食塩液の入った点滴バッグに注入し、24時間かけて中心静脈から点滴静注する。

#### (2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠<sup>5~8)</sup>

本邦における本剤の用法及び用量は、国内臨床試験(10045020試験<sup>5)</sup>、10045030試験<sup>6)</sup>及び10045040試験<sup>7)</sup>の成績に基づいて検討した。

国内第I相試験(10045020試験)の投与方法は海外での承認時の投与方法と同じく、1サイクルを21日間とし、本剤を24時間かけて点滴静注した。用量は、海外の最大耐量である1.8mg/m<sup>2</sup>の半量である0.9mg/m<sup>2</sup>より投与を開始し、1.2mg/m<sup>2</sup>、1.5mg/m<sup>2</sup>へ1段階ずつ増量した。

以下に示す本試験の結果に基づき、本邦の推奨用量を1.2mg/m<sup>2</sup>に決定した。なお、海外の推奨用量は1.5mg/m<sup>2</sup>である。

- ・1.5mg/m<sup>2</sup>の投与を受けた3例のうち2例に用量制限毒性(Dose-Limiting Toxicity: DLT)を認めた。
- ・1.2mg/m<sup>2</sup>及び0.9mg/m<sup>2</sup>の投与を受けた患者でDLTの発現はなかった。
- ・1.2mg/m<sup>2</sup>の投与を受けた患者の方が1.5mg/m<sup>2</sup>の投与を受けた患者より安全性は高く、また、忍容性があると考えた。
- ・薬物動態の結果から1.2mg/m<sup>2</sup>投与後の日本人患者の投与0時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>inf</sub>)は、海外臨床試験(ET743-STS-201試験)<sup>8)</sup>で1.5mg/m<sup>2</sup>を投与された患者のAUC<sub>inf</sub>に類似すると推察した。

10045020試験に続き、本剤1.2mg/m<sup>2</sup>を24時間点滴静注した国内第II相試験(10045030試験及び10045040試験)を実施し、本用法及び用量における有効性・安全性が確認されたことに基づき設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意<sup>6)</sup>

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 薬液が漏出した場合、重度の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈から投与すること。[14.3.1、14.3.2参照]

7.3 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬又は減量すること。[8.1-8.3参照]

・本剤投与開始前の臨床検査値が「投与開始基準」の基準値を満たさない場合は、本剤を投与しない又は基準値に回復するまで投与を延期すること。

<投与開始基準>

項目	基準値
好中球数	1500/mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL以上
血小板数	10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以上
アルブミン	2.5g/dL以上
総ビリルビン	1.5mg/dL以下
AST	施設基準値上限の2.5倍以下
ALT	
ALP <sup>注1</sup>	
CK	
クレアチニンクリアランス <sup>注2</sup>	30mL/min以上

注1：原疾患に起因する場合を除く。

注2：計算値はCockcroft-Gault式を用いて算出。実測した場合は、実測値にて本基準を満たすこと。

・「減量基準」に該当する副作用が発現した場合は、1段階ごとに減量すること。ただし、最低投与量は0.8mg/m<sup>2</sup>とする。

<減量基準>

項目	減量基準
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満が6日間以上持続する。 又は500/mm <sup>3</sup> 未満で発熱、感染を伴う。
血小板数	2.5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 未満
総ビリルビン	1.5mg/dLを超える。
AST	投与後21日目以降に施設基準値上限の 2.5倍を超える。
ALT	
ALP	施設基準値上限の2.5倍を超える。
非血液毒性	グレード3 <sup>注3</sup> 以上

注3：CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0に準じる。

<減量の目安>

減量段階	投与量
通常投与量	1.2mg/m <sup>2</sup>
1段階減量	1.0mg/m <sup>2</sup>
2段階減量	0.8mg/m <sup>2</sup>

## V. 治療に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意<sup>6)</sup> (続き)

(解説)

- 7.1 これまでに悪性軟部腫瘍について、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与したときの有効性及び安全性データが得られていないことから設定した。
- 7.2 動物実験(ウサギ)で注射部位の潰瘍及び壊死が確認されている。また、薬液が血管外に漏出した場合、注射部位の紅斑、疼痛又は組織の壊死等の重度の組織障害を引き起こすだけでなく、組織内に滞留しDNAと結合することによって持続的な組織障害をもたらす可能性がある。更に、海外第 I 相試験(ET-A-001-95試験)で、本剤を3時間かけて3週ごとに投与する投与方法で、本剤を末梢から投与した患者12例のうち8例(66.7%)に静脈炎が発現したとの報告があり、注射部位反応や血管外漏出を防ぐためには、末梢静脈からではなく中心静脈からの投与が重要であるため設定した。本剤は24時間かけて点滴静注するので、投与中は血管内留置カテーテルの閉塞の有無、注入速度等に留意すること。また、定期的に投与部位の観察を行うこと。
- 7.3 本剤の有効性・安全性は、主に国内第 II 相比較試験である10045030試験<sup>6)</sup>に基づいて評価された。10045030試験で規定した投与開始基準及び減量基準により、有害事象を管理することが可能であったことから設定した。



## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データ パッケージ<sup>4~14)</sup>

有効性	安全性	薬物動態	試験番号	試験デザイン	対象患者	投与方法	主目的
◎	◎	◎	10045030	国内第Ⅱ相ランダム化非盲検対照	染色体転座が報告されている組織型のSTS	トラバクテジン1.2mg/m <sup>2</sup> を3週間ごとに24時間点滴静注	有効性
◎	◎	-	10045040	国内第Ⅱ相非盲検単群	染色体転座が報告されている組織型のSTS	トラバクテジン1.2mg/m <sup>2</sup> を3週間ごとに24時間点滴静注	安全性
○	◎	◎	10045020	国内第Ⅰ相非盲検単群	STS	トラバクテジン0.9、1.2、1.5mg/m <sup>2</sup> を3週間ごとに24時間点滴静注	RDの決定
○	-	-	レトロスペクティブ統合解析	海外第Ⅱ相	染色体転座が報告されている組織型のSTS	トラバクテジン0.58mg/m <sup>2</sup> を毎週3時間点滴静注3週投与1週休薬、1.3~1.65mg/m <sup>2</sup> を3週間ごとに3時間点滴静注、1.5mg/m <sup>2</sup> を3週間ごとに24時間点滴静注	有効性
○	○	○	ET743-ST5-201	海外第Ⅱ相ランダム化非盲検対照	平滑筋肉腫 脂肪肉腫	・トラバクテジン0.58mg/m <sup>2</sup> を毎週3時間点滴静注3週投与1週休薬 ・トラバクテジン1.5mg/m <sup>2</sup> を3週間ごとに24時間点滴静注	有効性
○	○	○	ET-C-002-07	海外第Ⅲ相ランダム化非盲検対照	染色体転座が陽性のSTS	・トラバクテジン1.5mg/m <sup>2</sup> を3週間ごとに24時間点滴静注 ・DOX 75mg/m <sup>2</sup> 又はDOX 60mg/m <sup>2</sup> + IFM 6~9g/m <sup>2</sup> を3週間ごとに静脈内投与	有効性
-	○	○	ET743-OVC-1001	海外第Ⅰ/Ⅱa相単盲検対照	固形癌	プラセボ1.3mg/m <sup>2</sup> を3時間点滴静注、翌日にトラバクテジン1.3mg/m <sup>2</sup> を3時間点滴静注	QT/QTc間隔延長の潜在的可能性
-	○	○	ET743-OVC-1002	海外第Ⅰ/Ⅱa相非盲検ランダム化対照	固形癌 (肝細胞癌を除く)	・トラバクテジン1.3mg/m <sup>2</sup> を3時間点滴静注 ・トラバクテジン1.3mg/m <sup>2</sup> の3時間点滴静注にリファンピシンを追加	リファンピシン併用時の薬物動態
-	○	○	ET743-OVC-1003	海外第Ⅰ/Ⅱa相非盲検ランダム化対照	固形癌 (肝細胞癌を除く)	・トラバクテジン1.3mg/m <sup>2</sup> を3時間点滴静注 ・トラバクテジン0.2又は0.58mg/m <sup>2</sup> の3時間点滴静注にケトコナゾールを追加	ケトコナゾール併用時の薬物動態
-	○	○	ET-B-010-99	海外第Ⅱ相非盲検単群	STS	トラバクテジン1.3、1.5、1.65mg/m <sup>2</sup> を3週間ごとに3時間点滴静注	有効性
-	○	○	ET-A-002-95	海外第Ⅰ相非盲検単群	固形癌	トラバクテジン0.05、0.1、0.2、0.4、0.6、0.9、1.2、1.5、1.8mg/m <sup>2</sup> を3週間ごとに24時間点滴静注	MTD、RDの決定
-	○	○	ET-A-013-01	海外第Ⅰ相非盲検単群	固形癌	トラバクテジン1.1、1.3、1.5mg/m <sup>2</sup> を3週間ごとに3時間又は24時間点滴静注	マスバランス評価、代謝物の同定

◎：評価資料 ○：参考資料 DOX：ドキシソルピシン IFM：イホスファミド RD (Recommended Dose)：推奨用量

MTD(Maximum Tolerated Dose)：最大耐量

本邦における「効能又は効果」及び「用法及び用量」については、それぞれ「V. 1.効能又は効果」及び「V. 3.用法及び用量」を参照 (p.13、14)。

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験<sup>5,9)</sup>

#### 1) 忍容性：悪性軟部腫瘍患者を対象とした24時間投与方法における国内第I相試験 (10045020試験)<sup>5)</sup>

目的：悪性軟部腫瘍 (STS) 患者を対象に、21日を1サイクルとして本剤を1日目に1回、24時間かけて静脈内投与したときの国内推奨用量を決定する。

対象：アントラサイクリン系薬剤を含む最大4レジメンまでの全身療法の前治療に無効又は不適応となったSTS患者\*1 15例

\*1：WHO分類2002年又は悪性軟部腫瘍取り扱い規約2002年「悪性軟部腫瘍の病理」の項に規定される組織型であることを組織診により確認

投与方法：21日間を1サイクルとして、本剤\*2を1日目に1回、24時間以上、25時間以内で中心静脈より点滴投与し、その後、21日目までの20日間観察した。1サイクルは最大42日間とした。本剤の投与前にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム20mg/body（デキサメタゾンとして16.5mg/body）及び5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤を静脈内投与した。デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの投与終了から30分以上経過した後に本剤を投与した。

\*2：トラベクテジン0.05mg/mLの濃度に調製した本剤の溶解溶液の必要量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の入った点滴バッグに注入して500mL以上に希釈

◇投与量のレベル<sup>注)</sup>：本剤はレベル1(0.9mg/m<sup>2</sup>)より投与を開始し、レベル2(1.2mg/m<sup>2</sup>)及びレベル3(1.5mg/m<sup>2</sup>)へ1レベルずつ増量した。最大用量はレベル3(1.5mg/m<sup>2</sup>；海外推奨用量)とした。

注：本剤の承認用法及び用量：通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

◇各レベルでの症例数：各レベルにて3例に本剤を投与した。3例中1例に用量制限毒性(DLT)が認められた場合は当該レベルに更に3例を追加した。推奨用量と推定されるレベルでは計6例の投与を実施した。

◇レベル移行手順：各レベルにおいて、登録されたDLT評価対象例のサイクル1終了時点までの副作用発現状況に基づいて、次のレベルへの移行を決定した。

DLT発現例数／DLT評価対象例数	各レベルでの増量、例数追加、MTDの判断
0/3	1レベル増量
1/3	更に3例を追加
2/3以上	MTDと判断
1/6	1レベル増量
2/6以上	MTDと判断

MTD：最大耐量

◇推奨用量の決定手順：MTDはDLT発現割合が33%を超えた最小用量レベルとした。推奨用量は原則としてMTDと判断されたレベルの1つ下のレベルとした。

評価項目：主要評価項目：DLT

副次評価項目：薬物動態、安全性など

解析計画：主解析

DLT 評価対象例を対象とし、各レベルの DLT の内容について一覧表を作成し、DLT の発現率を算出する。

評価基準：安全性：CTCAE Ver.4.0に従う

(2) 臨床薬理試験<sup>5,9)</sup>  
(続き)

DLT：サイクル1における以下の副作用をDLTと定義した。下記グレードはCTCAE ver.4.0に従う。

- 1) 輸血を要するグレード3(<math>< 50,000/\mu\text{L}</math>)又はグレード4(<math>< 25,000/\mu\text{L}</math>)の血小板数減少
- 2) 6日間以上持続するグレード4(<math>< 500/\mu\text{L}</math>)の好中球数減少
- 3) 38.5℃以上の発熱を伴うグレード4(<math>< 500/\mu\text{L}</math>)の好中球数減少
- 4) Day 28を超えて施設基準値上限の2.5倍以下に軽快しない、施設基準値上限の5.0倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)又はアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の増加
- 5) その他のグレード3以上の非血液毒性 [ただし、グレード3のアルカリホスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ( $\gamma$ -GTP)の増加及び一過性の電解質異常は除く]。悪心、嘔吐、下痢、食欲不振は最大限の支持療法を行ったにもかかわらず継続してグレード3が認められた場合

患者特性：

症例数(%)

	本剤投与群 (15例)
組織型	
平滑筋肉腫	5(33.3)
滑膜肉腫	3(20.0)
骨外性Ewing肉腫	1( 6.7)
脱分化型脂肪肉腫	2(13.3)
粘液型脂肪肉腫	1( 6.7)
孤在性線維性腫瘍	1( 6.7)
悪性紡錘型肉腫	1( 6.7)
胞巣状軟部肉腫	1( 6.7)

結果(DLT、MTD及び推奨用量)：

開始用量であるレベル1(0.9mg/m<sup>2</sup>)に登録された3例にDLTは認められなかったため、レベル2(1.2mg/m<sup>2</sup>)へ移行した。レベル2でもDLTは認められなかったため、レベル3(1.5mg/m<sup>2</sup>)へ移行した。レベル3において3例のうち2例にDLTの発現を認めたため、レベル2に3例を追加した。この3例にDLTは認められなかった(レベル2として0/6例)。国内推奨用量が海外推奨用量と異なっており、レベル2の薬物動態の追加検討が必要と考えられたため、レベル2に更に3例が登録された。この3例にもDLTは認められなかった(レベル2として0/9例)。レベル3の3例のうち2例に、グレード3の血中クレアチンホスホキナーゼ(CPK)増加及びグレード3の食欲減退、グレード4の血小板数減少のDLTが発現した。レベル3はレベル2と比べ、有害事象、副作用共に重症度及び発現割合が高くなる傾向があり、日本人患者ではレベル2の方がレベル3より安全性は高く、忍容性があると考えられた。また、薬物動態の結果から、1.2mg/m<sup>2</sup>投与後の日本人患者のAUC<sub>inf</sub>(74.9±42.7ng・hr/mL)は海外臨床試験で1.5mg/m<sup>2</sup>を投与された患者のAUC<sub>inf</sub>(65.0±37.8ng・hr/mL)に類似すると推察された。

これらのことからMTDは1.5mg/m<sup>2</sup>、国内推奨用量は1.2mg/m<sup>2</sup>と決定した。

安全性：

本剤を投与した全ての患者に副作用が発現した。全レベルで悪心、嘔吐、便秘といった消化管毒性、好中球数減少等の骨髄抑制及びALT増加、AST増加といった肝機能検査値異常が発現した。レベル3で発現した副作用の発現率及び重症度は、レベル1及びレベル2で発現した副作用と比べて高い傾向にあり、用量依存性を認めた。

重篤な副作用はレベル1で医療機器関連感染が1例、レベル2で血小板数減少が2例、発熱性好中球減少症、食欲減退及び貧血が各1例、レベル3で心電図QT延長、食欲減退、横紋筋融解症、血小板数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び骨髄機能不全が各1例であった。

本剤の投与中止に至った副作用はレベル1では認められなかった。レベル2では好中球数減少が1例であった。レベル3では横紋筋融解症及び血小板数減少が各1例であった。

なお、投与期間中又は後観察期間中(本剤最終投与翌日から28日間)の死亡は認められなかった。

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験<sup>5,9)</sup> (続き)

#### 2) QT/QTc間隔への影響を評価した多施設共同第 I / II a試験(海外データ) (ET743-OVC-1001試験)<sup>9)</sup>

目的：進行固形悪性腫瘍患者を対象として、本剤のQT/QTc間隔に及ぼす潜在的影響を評価する。

方法：本試験では、患者は単盲検下で、1日目にプラセボを3時間点滴静注として、2日目に本剤1.3mg/m<sup>2</sup>を3時間点滴静注として投与を受けた\*。各投与日(1日目及び2日目)の投与前、投与1、2、2.75、4、6及び8時間後の各時点で連続3回の12誘導心電図を測定し、さらに、2日目の投与24時間後にも12誘導心電図を測定し、治療量(1.3mg/m<sup>2</sup>を3時間投与)の本剤とプラセボ間の同時刻での平均ΔQTcFの差を算出することにより本剤のQT/QTcへの影響を判定した。

結果：本試験で催不整脈作用の可能性を示す有害事象の報告はなかった。またプラセボ及び本剤の投与前のベースライン時のQTc間隔は同程度であったが、ベースラインから平均値までの本剤とプラセボとの差(ΔQTc)に対する両側90%信頼区間の上限はすべての時点で6.65ms以下であった。この結果は、Fridericia及びBazettの補正法に基づいて実施され、ICH E14ガイドラインに提示されている10msの限界を下回っており、本剤のQT/QTc間隔への影響は、プラセボによる影響とほぼ同等であることが示された。いずれの投与期及び測定時点でも500msを超えるFridericia又はBazettのQTc補正值又は同時刻で60msを超えるQTc値延長を認めず、本剤はプラセボと比較してQT/QTc間隔を延長しないことが明らかとなった。

\*：本剤の承認用法及び用量：通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

### (3) 用量反応探索試験

「V.5.(2) 臨床薬理試験」の項参照 (p.18~20)

### (4) 検証的試験<sup>6,7)</sup>

#### 染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍患者を対象とした国内第 II 相比較試験 (10045030試験)<sup>6)</sup>

#### 1) 有効性検証試験<sup>6)</sup>

試験デザイン	多施設共同非盲検ランダム化並行群間比較試験
目的	染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍(STS)患者を対象に、本剤投与群の無増悪生存期間(PFS)について、ベストサポータティブケア(BSC)群を対照として比較する。
対象	前治療において使用可能な化学療法に無効又は不適応となった染色体転座が報告されている組織型のSTS患者 76例(本剤投与群：39例、BSC群：37例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>各実施医療機関における病理組織診断により、下記の悪性軟部腫瘍であることが確認されている 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、胞巣型横紋筋肉腫、骨外性Ewing肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍(PNET)、隆起性皮膚線維肉腫、骨外性粘液型軟骨肉腫、低悪性度線維粘液性肉腫、胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫、類血管腫線維性組織球腫、巨細胞性線維芽細胞腫、間葉性軟骨肉腫、線維形成性小細胞腫瘍、子宮内膜間質肉腫</li> <li>中央病理組織診断及び遺伝子診断のため、標本提供が可能である</li> <li>粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、骨外性Ewing肉腫/PNETについては、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法に無効である又は忍容性が認められない</li> <li>粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、骨外性Ewing肉腫/PNET以外の染色体転座が報告されている組織型のSTSについては、各実施医療機関において使用可能な標準化学療法に無効である又は忍容性が認められない</li> <li>抗悪性腫瘍剤による全身療法の前治療歴が4レジメンまで(併用療法は3レジメンまで)である(術前又は術後化学療法、維持療法、ホルモン療法及び免疫療法は前治療歴として数えない)</li> <li>登録前14日以内の画像検査において、その前6ヵ月以内に実施した評価と比較して、RECISTに従った病勢進行(PD)が確認されている(術前又は術後化学療法のみ前治療歴を有する患者は前12ヵ月以内の評価と比較してPDが確認されている)</li> <li>Eastern Cooperative Oncology Group - performance status (ECOG-PS)が0~1である</li> <li>同意取得時の年齢が19歳以上である など</li> </ol>



## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証試験<sup>6)</sup> (続き)

主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重症の合併症(肺線維症又は間質性肺炎、腎不全、肝不全、脳血管障害、輸血を必要とする潰瘍、コントロールが困難な糖尿病等)を有する</li> <li>2. 臨床上問題となる心電図異常が認められているか、又は以下に示す臨床上問題となる心疾患を有している うっ血性心不全、活動性冠動脈疾患、薬物でコントロール不良な不整脈、登録前1年以内に発症した心筋梗塞</li> <li>3. 過去に造血骨髄の30%以上に放射線治療を受けた</li> <li>4. 全身性の治療が必要な活動性の感染症を有する(感染症に起因する38℃以上の発熱を認める等) など</li> </ol>																																																				
評価例数	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性評価例数：本剤投与群37例、BSC群36例(FAS: Full Analysis Set)</li> <li>・安全性評価例数：本剤投与群36例*1、BSC群37例</li> </ul> <p>*1：本剤投与群は本剤投与39例のうち、データカットオフ時点でサイクル1の期間が終了しておらず、安全性の評価を実施できなかった3例を除外した36例を安全性評価対象例数とした。</p>																																																				
試験方法	<p>21日間を1サイクルとして、本剤*2(初回投与量1.2mg/m<sup>2</sup>)を1日目に1回、24時間以上、25時間以内で中心静脈より点滴投与し、その後、21日目までの20日間観察した。1サイクルは最大42日間とした。本剤の投与前にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム20mg/body(デキサメタゾンとして16.5mg/body)及び5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤を静脈内投与した。デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの投与終了から約30分後に本剤を投与した。BSC群は症状の緩和及びQOLを改善する処置を可能な限り継続した。</p> <p>*2：トラベクテジン0.05mg/mLの濃度に調製した本剤の溶解溶液の必要量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の入った点滴バッグに注入して500mL以上に希釈</p>																																																				
評価項目	<p>主要評価項目：PFS 副次評価項目：奏効率、病態制御率、3ヵ月/6ヵ月無増悪生存率、全生存期間(OS)、安全性、薬物動態など</p>																																																				
解析計画	<p>主要評価項目のPFSはFASを対象として、Kaplan-Meier法を用いて治療群ごとにPFS曲線を作成し、中央値と90%信頼区間を推定する。治療群の比較は割付調整因子の組織型(カテゴリーA、B)を層とした層別ロジック検定を用いて有意水準片側5%で行い、ハザード比(HR)と90%信頼区間は割付調整因子を層とした層別Cox比例ハザードモデルで算出する。また、PFSのサブグループ解析として事前に計画した背景因子でCox比例ハザードモデルによりHRと95%信頼区間および交互作用のp値を求める。副次評価項目のOSはFASを対象として、Kaplan-Meier法を用いて治療群ごとにOS曲線を作成し、中央値と95%信頼区間を推定する。治療群の比較はロジック検定を用いて有意水準両側5%で行い、ハザード比(HR)と95%信頼区間はCox比例ハザードモデルで算出する。奏効率及び病態制御率の治療群の比較は有意水準両側5%でFisherの直接確率法で行う。なお、治療群の患者特性の比較には<math>\chi^2</math>検定を用いてp値を求める。</p>																																																				
患者特性	症例数(%)																																																				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 15%;">本剤投与群 (37例)</th> <th style="width: 15%;">BSC群 (36例)</th> <th style="width: 10%;">p値*3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央病理組織診断による組織型</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.537</td> </tr> <tr> <td>粘液型/円形細胞型脂肪肉腫</td> <td style="text-align: center;">14(37.8)</td> <td style="text-align: center;">10(27.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>隆起性皮膚線維肉腫</td> <td style="text-align: center;">1(2.7)</td> <td style="text-align: center;">0(0.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>類血管腫線維性組織球腫</td> <td style="text-align: center;">1(2.7)</td> <td style="text-align: center;">0(0.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胞巣型横紋筋肉腫</td> <td style="text-align: center;">2(5.4)</td> <td style="text-align: center;">3(8.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>滑膜肉腫</td> <td style="text-align: center;">7(18.9)</td> <td style="text-align: center;">11(30.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胞巣状軟部肉腫</td> <td style="text-align: center;">3(8.1)</td> <td style="text-align: center;">2(5.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>明細胞肉腫</td> <td style="text-align: center;">1(2.7)</td> <td style="text-align: center;">4(11.1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>骨外性粘液型軟骨肉腫</td> <td style="text-align: center;">2(5.4)</td> <td style="text-align: center;">0(0.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>間葉型軟骨肉腫</td> <td style="text-align: center;">3(8.1)</td> <td style="text-align: center;">3(8.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>骨外性Ewing肉腫/PNET</td> <td style="text-align: center;">3(8.1)</td> <td style="text-align: center;">2(5.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>線維形成性小細胞腫瘍</td> <td style="text-align: center;">0(0.0)</td> <td style="text-align: center;">1(2.8)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		本剤投与群 (37例)	BSC群 (36例)	p値*3	中央病理組織診断による組織型			0.537	粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	14(37.8)	10(27.8)		隆起性皮膚線維肉腫	1(2.7)	0(0.0)		類血管腫線維性組織球腫	1(2.7)	0(0.0)		胞巣型横紋筋肉腫	2(5.4)	3(8.3)		滑膜肉腫	7(18.9)	11(30.6)		胞巣状軟部肉腫	3(8.1)	2(5.6)		明細胞肉腫	1(2.7)	4(11.1)		骨外性粘液型軟骨肉腫	2(5.4)	0(0.0)		間葉型軟骨肉腫	3(8.1)	3(8.3)		骨外性Ewing肉腫/PNET	3(8.1)	2(5.6)		線維形成性小細胞腫瘍	0(0.0)	1(2.8)	
	本剤投与群 (37例)	BSC群 (36例)	p値*3																																																		
中央病理組織診断による組織型			0.537																																																		
粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	14(37.8)	10(27.8)																																																			
隆起性皮膚線維肉腫	1(2.7)	0(0.0)																																																			
類血管腫線維性組織球腫	1(2.7)	0(0.0)																																																			
胞巣型横紋筋肉腫	2(5.4)	3(8.3)																																																			
滑膜肉腫	7(18.9)	11(30.6)																																																			
胞巣状軟部肉腫	3(8.1)	2(5.6)																																																			
明細胞肉腫	1(2.7)	4(11.1)																																																			
骨外性粘液型軟骨肉腫	2(5.4)	0(0.0)																																																			
間葉型軟骨肉腫	3(8.1)	3(8.3)																																																			
骨外性Ewing肉腫/PNET	3(8.1)	2(5.6)																																																			
線維形成性小細胞腫瘍	0(0.0)	1(2.8)																																																			
	*3： $\chi^2$ 検定																																																				

## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証試験<sup>6)</sup> (続き)

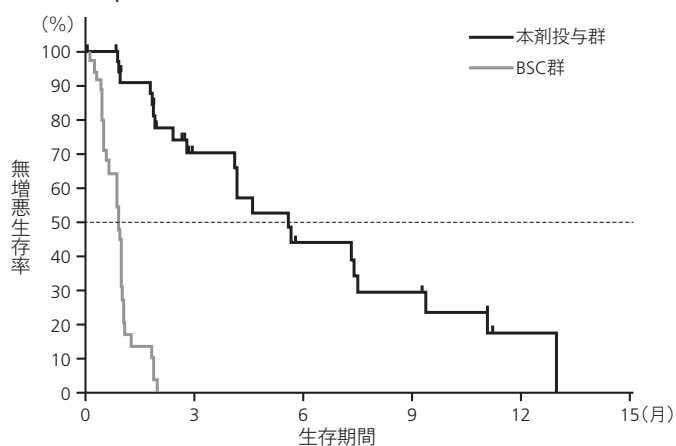
#### 試験結果

#### 有効性

##### 1) 無増悪生存期間(独立画像評価機関判定)

PFSの中央値は、本剤投与群で5.6ヵ月(90%信頼区間: 4.2, 7.5)、BSC群で0.9ヵ月(90%信頼区間: 0.9, 1.0)であった (P<0.0001、層別ログランク検定)。Cox比例ハザードモデルによるBSC群に対する本剤投与群のハザード比は0.07(90%信頼区間: 0.03, 0.14)であった。本剤投与群の3ヵ月及び6ヵ月無増悪生存率はそれぞれ70.3%及び44.0%であり、BSC群では全例が3ヵ月以内にPDであった。

PFSのKaplan-Meier曲線



	期間(月)	0	3	6	9	12
本剤投与群	症例数	37	16	9	6	1
	無増悪生存率(%)	100.0	70.3	44.0	29.3	17.6
BSC群	症例数	36	0	0	0	0
	無増悪生存率(%)	100.0	0	0	0	0

治療群	症例数	PFS中央値(月) (90%信頼区間)	p値*4	ハザード比*5 (90%信頼区間)
本剤投与群	37	5.6(4.2, 7.5)	<0.0001	0.07 (0.03, 0.14)
BSC群	36	0.9(0.9, 1.0)		

\*4: 割付調整因子(組織型: カテゴリーA, B)を層とした層別ログランク検定のp値として算出した。有意水準は片側0.05であった。

\*5: 割付調整因子(組織型: カテゴリーA, B)にて調整したCox比例ハザードモデルに基づき算出した。

#### <組織型>

カテゴリーA	粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、胞巣型横紋筋肉腫、滑膜肉腫及び骨外性Ewing肉腫/PNET
カテゴリーB	その他の染色体転座が報告されている組織型のSTS

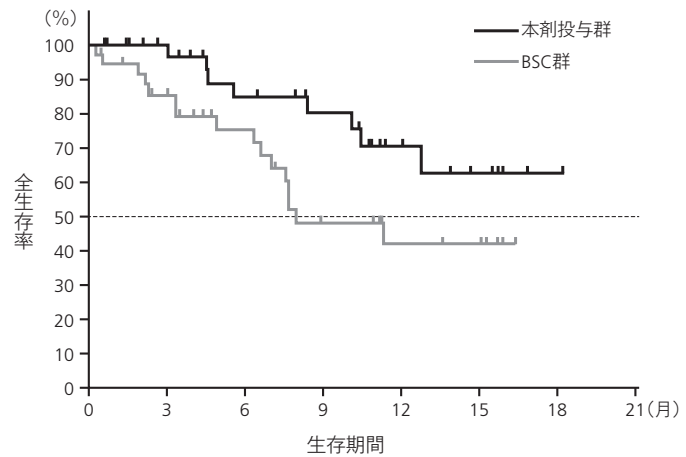
1) 有効性検証試験<sup>6)</sup>  
(続き)

試験結果  
(続き)

2) 全生存期間

OSの中央値は、本剤投与群では未到達(95%信頼区間：12.8, 未到達)、BSC群は8.0ヵ月(95%信頼区間：7.0, 未到達)であった (P=0.038、ログランク検定)。

OSのKaplan-Meier 曲線



	期間(月)	0	3	6	9	12	15	18
	本剤投与群	症例数	37	30	22	17	10	5
	累積全生存率 (%)	100.0	100.0	85.1	80.3	70.6	62.7	62.7
BSC群	症例数	36	28	20	11	7	6	-
	累積全生存率 (%)	100.0	85.5	75.4	48.1	42.1	42.1	-

治療群	症例数	OS中央値(月) <sup>*6</sup> (95%信頼区間)	p値 <sup>*7</sup>	ハザード比 (95%信頼区間)
本剤投与群	37	- (12.8, -)	0.038	0.42 (0.18, 0.98)
BSC群	36	8.0 (7.0, -)		

\*6：未到達の場合「-」で示した。

\*7：ログランク検定

3) 奏効率及び病態制御率(独立画像評価機関判定)

奏効率及び病態制御率

	本剤投与群 (37例)	BSC群 (36例)	p値 <sup>*8</sup>
完全奏効 (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	
部分奏効 (PR)	3 (8.1) <sup>*9</sup>	0 (0.0)	
病勢安定 (SD)	21 (56.8)	0 (0.0)	
PD	7 (18.9)	30 (83.3)	
評価不能 (NE)	6 (16.2)	6 (16.7)	
奏効率 (CR+PR)	3 (8.1)	0 (0.0)	0.240
95%信頼区間 (%)	[ 1.7, 21.9]	[0.0, 9.7]	
病態制御率 (CR+PR+SD)	24 (64.9)	0 (0.0)	<0.0001
95%信頼区間 (%)	[47.5, 79.8]	[0.0, 9.7]	

RECIST Ver1.1による評価

\*8：Fisherの直接確率法

\*9：組織型の内訳；3例全て粘液型/円形細胞型脂肪肉腫



## V. 治療に関する項目

### 1) 有効性検証試験<sup>6)</sup> (続き)

試験結果  
(続き)

#### 安全性

##### 1) 有害事象

本剤投与群とBSC群で検査及び観察期間の間隔が異なるため、一律に有害事象の発現状況の比較はできないものの、有害事象発現率は、本剤投与群が100% (36/36例)、BSC群が64.9% (24/37例)とBSC群に比べ本剤投与群で発現率が高かった。主な有害事象は本剤投与群では、骨髄抑制、肝機能検査値異常、消化管毒性、倦怠感、食欲減退、筋肉痛及び発熱であった。BSC群では腫瘍疼痛であった。また、本剤投与群で横紋筋融解症が1例 (2.8%) 発現した。

主な有害事象一覧(いずれかの群で発現率が10%以上及び横紋筋融解症)  
症例数(%)

有害事象*10	本剤投与群 (36例)	BSC群 (37例)
	全グレード	全グレード
有害事象発現	36 (100.0)	24 (64.9)
血液およびリンパ系障害		
貧血	11 ( 30.6)	1 ( 2.7)
発熱性好中球減少症	5 ( 13.9)	0 ( 0.0)
胃腸障害	34 ( 94.4)	5 (13.5)
便秘	21 ( 58.3)	0 ( 0.0)
下痢	8 ( 22.2)	0 ( 0.0)
悪心	32 ( 88.9)	3 ( 8.1)
口内炎	6 ( 16.7)	0 ( 0.0)
嘔吐	15 ( 41.7)	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 ( 83.3)	2 ( 5.4)
疲労	7 ( 19.4)	0 ( 0.0)
倦怠感	16 ( 44.4)	0 ( 0.0)
末梢性浮腫	5 ( 13.9)	0 ( 0.0)
発熱	9 ( 25.0)	1 ( 2.7)
埋込み部位疼痛	4 ( 11.1)	0 ( 0.0)
感染症および寄生虫症	13 ( 36.1)	4 (10.8)
鼻咽頭炎	4 ( 11.1)	3 ( 8.1)
臨床検査	36 (100.0)	1 ( 2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 ( 66.7)	0 ( 0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 ( 47.2)	0 ( 0.0)
血中ビリルビン増加	4 ( 11.1)	0 ( 0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 ( 16.7)	0 ( 0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 ( 27.8)	0 ( 0.0)
リンパ球数減少	8 ( 22.2)	0 ( 0.0)
好中球数減少	30 ( 83.3)	0 ( 0.0)
血小板数減少	13 ( 36.1)	0 ( 0.0)
白血球数減少	20 ( 55.6)	0 ( 0.0)
代謝および栄養障害	21 ( 58.3)	2 ( 5.4)
食欲減退	21 ( 58.3)	2 ( 5.4)
筋骨格系および結合組織障害	14 ( 38.9)	2 ( 5.4)
筋肉痛	10 ( 27.8)	0 ( 0.0)
横紋筋融解症	1 ( 2.8)	0 ( 0.0)
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)	4 ( 11.1)	8 (21.6)
腫瘍疼痛	3 ( 8.3)	7 (18.9)
神経系障害	11 ( 30.6)	2 ( 5.4)
味覚異常	5 ( 13.9)	0 ( 0.0)
頭痛	6 ( 16.7)	1 ( 2.7)
精神障害	5 ( 13.9)	1 ( 2.7)
不眠症	5 ( 13.9)	1 ( 2.7)

同じ項目の有害事象が複数発現した場合、最も高いグレード1つを記載した。\*10 : MedDRA/J Ver.16.1

1) 有効性検証試験<sup>6)</sup>  
(続き)

試験結果  
(続き)

2) 副作用

本剤投与群の副作用発現率は100%(36/36例)であった。このうち、グレード3以上は91.7%(33例)であった。本剤投与群の主な副作用は骨髄抑制、肝機能検査値異常、消化管毒性、倦怠感及び食欲減退であった。

本剤投与群の重篤な副作用は発熱性好中球減少症5例、血小板数減少2例、食欲減退、肺炎、貧血、大腸炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び横紋筋融解症の各1例であった。

本剤の投与中止に至った副作用は血小板数減少2例、横紋筋融解症、発熱性好中球減少症及び血中アルカリホスファターゼ増加の各1例であった。

なお、投与期間中又は後観察期間中(本剤最終投与翌日から28日間)の死亡は本剤投与群では認められなかった。

主な副作用一覧(発現率が10%以上及び横紋筋融解症)

副作用*11	本剤投与群(36例)	
	全グレード	グレード3*12以上
副作用発現	36(100.0)	33(91.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	11( 30.6)	7(19.4)
発熱性好中球減少症	5( 13.9)	5(13.9)
胃腸障害	34( 94.4)	4(11.1)
便秘	17( 47.2)	0( 0.0)
下痢	6( 16.7)	1( 2.8)
悪心	32( 88.9)	3( 8.3)
口内炎	6( 16.7)	0( 0.0)
嘔吐	14( 38.9)	0( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	26( 72.2)	1( 2.8)
疲労	6( 16.7)	1( 2.8)
倦怠感	16( 44.4)	0( 0.0)
末梢性浮腫	4( 11.1)	0( 0.0)
発熱	6( 16.7)	0( 0.0)
臨床検査	36(100.0)	33(91.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24( 66.7)	22(61.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17( 47.2)	15(41.7)
血中ビリルビン増加	4( 11.1)	0( 0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4( 11.1)	1( 2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10( 27.8)	9(25.0)
リンパ球数減少	8( 22.2)	8(22.2)
好中球数減少	30( 83.3)	24(66.7)
血小板数減少	13( 36.1)	6(16.7)
白血球数減少	20( 55.6)	20(55.6)
代謝および栄養障害	21( 58.3)	2( 5.6)
食欲減退	21( 58.3)	2( 5.6)
筋骨格系および結合組織障害	7( 19.4)	1( 2.8)
筋肉痛	5( 13.9)	0( 0.0)
横紋筋融解症	1( 2.8)	1( 2.8)
神経系障害	9( 25.0)	0( 0.0)
味覚異常	5( 13.9)	0( 0.0)

同じ項目の副作用が複数発現した場合、最も高いグレード1つを記載した。

\*11: MedDRA/J Ver.16.1 \*12: CTCAE Ver.4.03

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験<sup>7)</sup>

該当資料なし

<参考>染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相安全性試験(10045040試験)<sup>7)</sup>

試験デザイン	多施設共同非盲検単群試験
目的	染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍(STS)患者を対象に本剤の安全性を評価する。
対象	比較試験(10045030試験)でベストサポータティブケア(BSC)群に割り付けられた後、病勢進行(PD)が確認され、試験を中止した染色体転座が報告されている組織型のSTS患者 31例(本剤投与例:30例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>比較試験(10045030試験)でBSC群に割り付けられた</li> <li>10045030試験において登録前14日以内に実施した画像評価と比較してResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST Ver.1.1)に従ったPDが確認されている</li> <li>Eastern Cooperative Oncology Group-performance status(ECOG-PS)が0~1である</li> <li>同意取得時の年齢が19歳以上である など</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>重症の合併症(肺線維症又は間質性肺炎、腎不全、肝不全、脳血管障害、輸血を必要とする潰瘍、コントロールが困難な糖尿病等)を有する</li> <li>臨床上問題となる心電図異常が認められているか、又は以下に示す臨床上問題となる心疾患を有している うっ血性心不全、活動性冠動脈疾患、薬物でコントロール不良な不整脈、登録前1年以内に発症した心筋梗塞</li> <li>全身性の治療が必要な活動性の感染症を有する(感染症に起因する38℃以上の発熱を認める等) など</li> </ol>
評価例数	<p>有効性評価例数:29例(FAS)、安全性評価例数:28例<sup>*1</sup></p> <p><sup>*1</sup>: 本剤投与30例のうち、データカットオフ時点でサイクル1の期間が終了しておらず、安全性の評価を実施できなかった2例を除外した28例を安全性評価対象例数とした。</p>
投与方法	<p>21日間を1サイクルとして、本剤<sup>*2</sup>(初回投与量1.2mg/m<sup>2</sup>)を1日目に1回、24時間以上、25時間以内で中心静脈より点滴投与し、その後、21日目までの20日間観察した。1サイクルは最大42日間とした。本剤の投与前にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム20mg/body(デキサメタゾンとして16.5mg/body)及び5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤を静脈内投与した。デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの投与終了から約30分後に本剤を投与した。</p> <p><sup>*2</sup>: トラベクテジン0.05mg/mLの濃度に調製した本剤の溶解溶液の必要量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の入った点滴バッグに注入して500mL以上に希釈</p>
評価項目	<p>主要評価項目:安全性</p> <p>副次評価項目:奏効率、病態制御率、無増悪生存期間(PFS)、3ヵ月/6ヵ月無増悪生存率、全生存期間(OS) など</p>
解析計画	<p>安全性評価対象症例で主要評価項目の有害事象(副作用)発現率と95%信頼区間を算出する。FAS症例で副次評価項目の奏効率及び病態制御率と95%信頼区間を算出する。発現率、奏効率及び病態制御率の信頼区間はF分布に基づく正確な方法を用いる。PFS及び全OSはKaplan-Meier法を用いて中央値と95%信頼区間を推定する。</p>

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験<sup>7)</sup> (続き)

患者特性	症例数(%)	
		本剤投与例(29例)
中央病理組織診断による組織型		
粘液型/円形細胞型脂肪肉腫		8(27.6)
胞巣型横紋筋肉腫		3(10.3)
滑膜肉腫		10(34.5)
胞巣状軟部肉腫		1( 3.4)
明細胞肉腫		1( 3.4)
間葉型軟骨肉腫		3(10.3)
骨外性Ewing肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍		2( 6.9)
線維形成性小細胞腫瘍		1( 3.4)
試験結果	<p><b>安全性</b></p> <p>有害事象発現率は100.0%(28/28例、95%信頼区間：87.7, 100.0)であった。このうちグレード3以上は92.9%(26例)であった。主な有害事象は骨髄抑制、肝機能検査値異常、消化管毒性、倦怠感、食欲減退及び発熱であった。</p> <p>副作用発現率は96.4%(27/28例、95%信頼区間：81.7, 99.9)であった。このうちグレード3以上は92.9%(26例)であった。主な副作用は骨髄抑制、肝機能検査値異常、消化管毒性、倦怠感及び食欲減退であった。</p> <p>重篤な副作用は発熱性好中球減少症3例、貧血及び食欲減退の各2例、腫瘍出血、脱水、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び悪心の各1例であった。</p> <p>本剤の投与中止に至った副作用は食欲減退及び悪心が各2例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、倦怠感及び嘔吐が各1例であった。</p> <p>なお、投与期間中又は後観察期間中（本剤最終投与翌日から28日間）の死亡は1例に認められたが、死因は疾患進行であり、本剤との因果関係は否定された。</p>	

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験<sup>7)</sup> (続き)

#### 主な有害事象及び副作用一覧(発現率が10%以上)

有害事象または副作用*3	本剤投与例(28例)			
	有害事象		副作用	
	全グレード	グレード3*4以上	全グレード	グレード3*4以上
有害事象または副作用発現	28(100.0)	26(92.9)	27(96.4)	26(92.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	8( 28.6)	8(28.6)	8(28.6)	8(28.6)
発熱性好中球減少症	7( 25.0)	7(25.0)	7(25.0)	7(25.0)
発熱性好中球減少症	5( 17.9)	5(17.9)	5(17.9)	5(17.9)
胃腸障害	28(100.0)	2( 7.1)	26(92.9)	1( 3.6)
腹部不快感	3( 10.7)	0( 0.0)	2( 7.1)	0( 0.0)
便秘	17( 60.7)	1( 3.6)	12(42.9)	0( 0.0)
下痢	4( 14.3)	0( 0.0)	3(10.7)	0( 0.0)
悪心	26( 92.9)	1( 3.6)	25(89.3)	1( 3.6)
口内炎	3( 10.7)	0( 0.0)	3(10.7)	0( 0.0)
嘔吐	11( 39.3)	0( 0.0)	9(32.1)	0( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	24( 85.7)	1( 3.6)	23(82.1)	0( 0.0)
疲労	5( 17.9)	0( 0.0)	5(17.9)	0( 0.0)
倦怠感	18( 64.3)	0( 0.0)	18(64.3)	0( 0.0)
末梢性浮腫	4( 14.3)	0( 0.0)	2( 7.1)	0( 0.0)
発熱	6( 21.4)	0( 0.0)	3(10.7)	0( 0.0)
臨床検査	27( 96.4)	26(92.9)	27(96.4)	26(92.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19( 67.9)	19(67.9)	19(67.9)	19(67.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18( 64.3)	15(53.6)	18(64.3)	15(53.6)
血中ビリルビン増加	3( 10.7)	0( 0.0)	2( 7.1)	0( 0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12( 42.9)	12(42.9)	12(42.9)	12(42.9)
リンパ球数減少	6( 21.4)	6(21.4)	6(21.4)	6(21.4)
好中球数減少	26( 92.9)	24(85.7)	26(92.9)	24(85.7)
血小板数減少	11( 39.3)	6(21.4)	11(39.3)	6(21.4)
白血球数減少	19( 67.9)	19(67.9)	19(67.9)	19(67.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	6( 21.4)	0( 0.0)	6(21.4)	0( 0.0)
代謝および栄養障害	20( 71.4)	6(21.4)	20(71.4)	4(14.3)
食欲減退	20( 71.4)	5(17.9)	20(71.4)	3(10.7)
筋骨格系および結合組織障害	9( 32.1)	1( 3.6)	5(17.9)	0( 0.0)
筋肉痛	4( 14.3)	0( 0.0)	3(10.7)	0( 0.0)
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)	5( 17.9)	2( 7.1)	1( 3.6)	1( 3.6)
腫瘍疼痛	5( 17.9)	1( 3.6)	0( 0.0)	0( 0.0)
神経系障害	8( 28.6)	0( 0.0)	5(17.9)	0( 0.0)
味覚異常	3( 10.7)	0( 0.0)	3(10.7)	0( 0.0)
頭痛	4( 14.3)	0( 0.0)	2( 7.1)	0( 0.0)
精神障害	3( 10.7)	0( 0.0)	1( 3.6)	0( 0.0)
不眠症	3( 10.7)	0( 0.0)	1( 3.6)	0( 0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10( 35.7)	2( 7.1)	4(14.3)	0( 0.0)
咳嗽	3( 10.7)	0( 0.0)	1( 3.6)	0( 0.0)
しゃっくり	4( 14.3)	0( 0.0)	3(10.7)	0( 0.0)

同じ項目の有害事象または副作用が複数発現した場合、最も高いグレード1つを記載した。

\*3: MedDRA/J Ver.16.1

\*4: CTCAE Ver.4.03

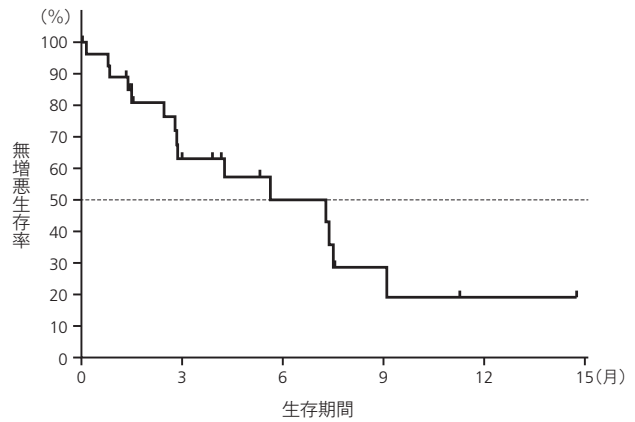
2) 安全性試験<sup>7)</sup> (続き)

試験結果  
(続き)

有効性

1) 無増悪生存期間(独立画像評価機関判定)

PFSのKaplan-Meier曲線

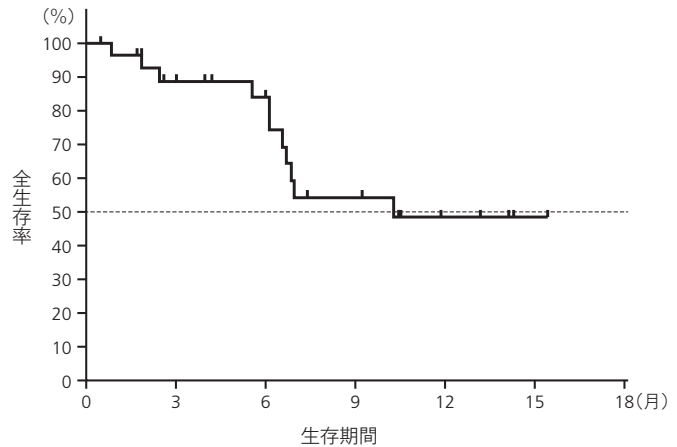


生存期間(月)	0	3	6	9	12
症例数	29	14	7	3	1
無増悪生存率(%)	100.0	63.0	50.1	28.6	19.1

	PFS中央値(月) (95%信頼区間)
本剤投与例(29例)	7.3(2.9, 9.1)

2) 全生存期間

OSのKaplan-Meier曲線



生存期間(月)	0	3	6	9	12	15
症例数	29	22	18	10	5	2
累積全生存率(%)	100.0	88.7	84.0	54.4	48.3	48.3

	OS中央値(月)*5 (95%信頼区間)
本剤投与例(29例)	10.3(6.6, -)

\*5: 未到達の場合「-」で示した。

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験<sup>7)</sup> (続き)

試験結果  
(続き)

### 3) 奏効率及び病態制御率(独立画像評価機関判定)

症例数(%)

	本剤投与例(29例)
完全奏効(CR)	0(0.0)
部分奏効(PR)	4(13.8) <sup>*6</sup>
病勢安定(SD)	16(55.2)
PD	4(13.8)
評価不能(NE)	5(17.2)
奏効率(CR+PR)	4(13.8)
95%信頼区間(%)	[3.9, 31.7]
病態制御率(CR+PR+SD)	20(69.0)
95%信頼区間(%)	[49.2, 84.7]

\*6: 組織型の内訳: 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫3例及び滑膜肉腫1例

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査

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

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施 予定の内容又は実施 した調査・試験の 概要

#### 特定使用成績調査(全例調査)(終了)

調査目的	本剤による肝機能障害及び骨髄抑制の発現に関するリスク因子を検討することを主な目的とし、あわせて使用実態下における本剤の安全性等を検討する。
調査方式	中央登録方式
症例数	調査票回収症例: 425例 (予定症例数: 140例)
調査期間等	調査期間: 2015年12月~2017年6月投与期間: 本剤投与開始から24週後(24週未満で投与中止した場合投与中止時点) まで
主な調査項目	有効性: 最良総合効果 安全性: 転帰(死亡)(本剤最終投与日から28日以内の死亡の場合のみ)、有害事象
重点調査項目	1. 肝不全・肝機能障害 2. 骨髄抑制・発熱性好中球減少症 3. 横紋筋融解症
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例404例において、副作用発現率は91.3%(369例)で、このうち、グレード3以上の副作用発現率は69.8%(282例)であった。主な副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加50.0%(202例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加49.3%(199例)、好中球数減少(好中球減少症含む)45.5%(184例)、白血球数減少(白血球減少症含む)44.1%(178例)、貧血(ヘモグロビン減少含む)38.6%(156例)、血小板数減少(血小板減少症含む)26.7%(108例)、肝機能異常23.5%(95例)等であった。 重篤な副作用発現率は31.2%(126例)で、1%以上に認められた重篤な副作用は好中球数減少(好中球減少症含む)11.4%(46例)、白血球数



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 (続き)

主な試験結果  
(続き)

減少 (白血球減少症含む) 7.9% (32例)、血小板数減少 (血小板減少症含む) 7.4% (30例)、貧血 (ヘモグロビン減少含む) 5.2% (21例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4.2% (17例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加3.7% (15例)、骨髓機能不全及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各3.0% (12例)、横紋筋融解症2.7% (11例)、発熱性好中球減少症及び肝機能異常2.5% (10例)、食欲減退1.7% (7例)、悪心及び嘔吐各1.2% (5例) であった。  
副作用による死亡例は、肺炎及び呼吸困難1例、心不全及び駆出率減少1例、肺出血1例、消化管穿孔1例の計4例であった。

重点調査項目

1.肝不全・肝機能障害

副作用として77.0% (311例) に発現し、グレード3以上は42.8% (173例)、グレード4以上は4.7% (19例) であった。

2.骨髓抑制・発熱性好中球減少症

副作用として67.3% (272例) に発現し、グレード3以上は50.2% (203例)、グレード4以上は21.8% (88例) であった。

3.横紋筋融解症

血中クレアチンホスホキナーゼ増加11.6% (47例)、横紋筋融解症3.2% (13例) が発現し、横紋筋融解症に関する事象全体で13.4% (54例) に認められた。グレード3以上は5.2% (21例)、グレード4以上は2.7% (11例) であった。

有効性

有効性評価対象症例344例のうち、RECISTで評価された症例328例の最良総合効果は、完全奏効 (CR) 2例、部分奏効 (PR) 32例、病勢安定 (SD) 124例、病勢進行 (PD) 170例であった。奏効率 (CR+PR) は10.4% (34例)、病態制御率 (CR+PR+SD) は48.2% (158例) であった。



## 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

パゾパニブ塩酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、イホスファミド

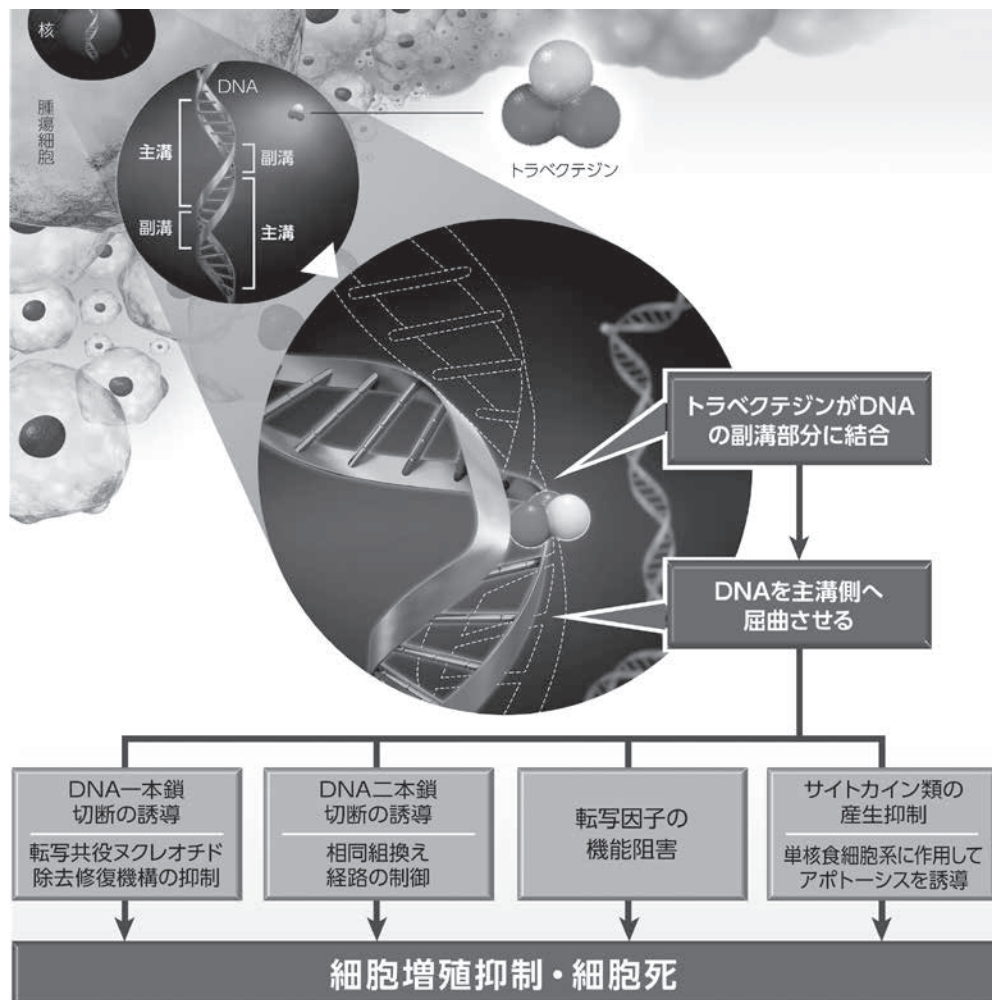
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>15~24)</sup>

トラベクテジンはDNAの副溝部分に結合し、DNAを主溝側へ屈曲させる。トラベクテジンがDNAに結合することにより、転写と共役したヌクレオチド除去修復や相同組換えのようなDNA修復機構に影響を及ぼす。更にトラベクテジンによる細胞増殖に関わる遺伝子群の転写制御、サイトカイン類の産生抑制及び腫瘍中に含まれる単核食細胞系に作用し、アポトーシスを誘導することが報告されており、これらが抗腫瘍効果に寄与していると考えられている。

また、トラベクテジンは染色体転座陽性のヒト悪性骨軟部腫瘍であるヒト粘液型脂肪肉腫由来FUS-CHOPタンパク質及びヒトEwing肉腫由来EWS-FLI1タンパク質の転写因子としての機能を阻害し、その制御下にある癌関連遺伝子の発現を調節することが報告されている。

#### 作用機序イメージ図

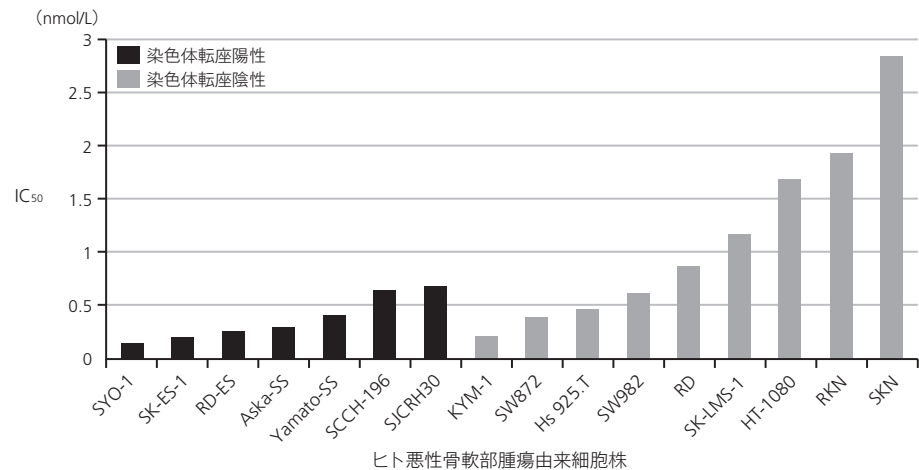


(2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>25~32)</sup>

1) ヒト腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制効果 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

染色体転座陽性の株を含む複数のヒト悪性骨軟部腫瘍由来細胞株に対する本剤の増殖抑制効果を評価した。染色体転座陽性及び陰性のヒト悪性骨軟部腫瘍由来細胞株のIC<sub>50</sub>値は0.145~2.846nmol/Lであり、本試験で使用した全ての細胞株に対してトラバクテジンは細胞増殖抑制効果を示した。また、染色体転座陽性及び陰性にIC<sub>50</sub>の幾何平均値を比較した結果、それぞれ0.325nmol/L及び0.837nmol/Lであり、IC<sub>50</sub>の幾何平均値比(陽性/陰性)は0.388(95%信頼区間: 0.172, 0.875)であったことから、染色体転座陰性に比較して陽性で有意に高い増殖抑制効果を示した。

ヒト悪性骨軟部腫瘍由来細胞株に対するトラバクテジンの増殖抑制効果



染色体転座陽性及び陰性のヒト悪性骨軟部腫瘍由来細胞株に対するトラバクテジンの増殖抑制効果の比較

染色体転座	細胞株数	IC <sub>50</sub> の幾何平均値 (nmol/L)	IC <sub>50</sub> の幾何平均値比 (95%信頼区間)
陰性	9	0.837	1
陽性	7	0.325	0.388 (0.172, 0.875)

試験方法: Aska-SS, RD-ES, SCCH-196, SJCRH30, SK-ES-1, SYO-1, Yamato-SS, Hs 925.T, HT-1080, KYM-1, RD, RKN, SK-LMS-1, SKN, SW872及びSW982の16株に対して、トラバクテジンを72時間連続接触させた時のIC<sub>50</sub>値を算出した。

トラバクテジンの増殖抑制効果の評価に用いたヒト悪性骨軟部腫瘍由来細胞株

染色体転座	細胞株	組織型	融合遺伝子	染色体転座	細胞株	組織型	融合遺伝子
陽性	Aska-SS	滑膜肉腫	SS18-SSX1	陰性	Hs 925.T	Pagetoid肉腫	未同定
	RD-ES	Ewing肉腫	EWS-FLI1		HT-1080	線維肉腫	
	SCCH-196	小円形細胞肉腫	EWS-FLI1		KYM-1	横紋筋肉腫	
	SJCRH30	胞巣型横紋筋肉腫	PAX3-FOXO1		RD	横紋筋肉腫	
	SK-ES-1	Ewing肉腫	EWS-FLI1		RKN	平滑筋肉腫	
	SYO-1	滑膜肉腫	SS18-SSX2		SK-LMS-1	平滑筋肉腫	
	Yamato-SS	滑膜肉腫	SS18-SSX1		SKN	平滑筋肉腫	
			SW872		脂肪肉腫		
			SW982		滑膜肉腫		

2) ノードマウス皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果(マウス)

①ヒト滑膜肉腫由来細胞株SYO-1<sup>26)</sup>

染色体転座陽性のヒト滑膜肉腫由来細胞株SYO-1のノードマウス皮下移植モデルを用いて、トラバクテジンの抗腫瘍効果及びその用量依存性を評価した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

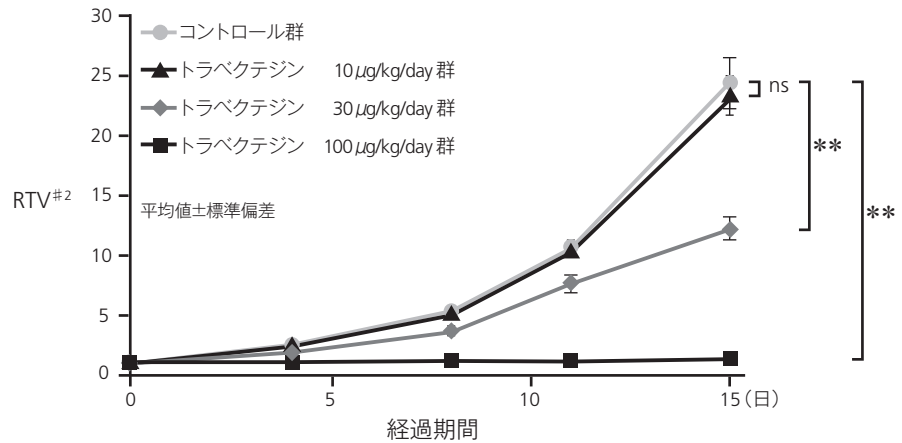
### (2) 薬効を裏付ける 試験成績<sup>25~32)</sup> (続き)

相対腫瘍体積 (RTV) の推移は下図のとおりであった。

15日目における腫瘍増殖抑制率 (TGI)<sup>#1</sup>は、トラベクテジン 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  及び 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  投与群でそれぞれ 4.3%、50.0% 及び 94.3% となり、30~100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  の範囲で用量依存的な抗腫瘍効果が認められた。

#1 : TGI (Tumor Growth Inhibition rate) (%) = [(コントロール群の RTV) - (トラベクテジン群の RTV)] / (コントロール群の RTV) × 100

#### ヒト滑膜肉腫由来細胞株 SYO-1 のヌードマウス皮下移植モデルにおける トラベクテジン投与時の RTV の経時推移



\*\* :  $p < 0.01$  (Williams検定) ns : not significant

#2 : RTV (Relative Tumor Volume) = n日目の腫瘍体積/0日目の腫瘍体積

試験方法 : 群分け日を0日目とし、トラベクテジンを 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  及び 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  の用量で 1、5 及び 9 日目の計 3 回尾静脈内投与し、腫瘍径を 0、4、8、11 及び 15 日目に測定した (各群 n=8)。

#### ② ヒト悪性骨軟部腫瘍由来細胞株<sup>27~31)</sup>

複数のヒト悪性骨軟部腫瘍由来細胞株のヌードマウス皮下移植モデルを用いて、トラベクテジンの抗腫瘍効果を評価した。SK-ES-1、SJCRH30、KHOS/NP、RD 及び SK-LMS-1 の 15 日目における腫瘍増殖抑制率 (TGI) は、それぞれ 62.7%、48.8%、73.6%、56.0% 及び 38.4% となり、すべての細胞株においてトラベクテジン群はコントロール群に比べ有意な抗腫瘍効果を認めた。

#### ヒト悪性骨軟部腫瘍由来細胞株のヌードマウス皮下移植モデルにおけるトラベクテジンの抗腫瘍効果

染色体転座	細胞株 (組織型)	投与群	n	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	RTV <sup>#1</sup> (平均値 ± 標準偏差)	TGI <sup>#2</sup> (%)
陽性	SK-ES-1 (Ewing肉腫)	コントロール	8	-	13.69 ± 0.67	-
		トラベクテジン	8	100	5.11 ± 0.17**	62.7
	SJCRH30 (胞巣型横紋筋肉腫)	コントロール	8	-	15.23 ± 0.67	-
		トラベクテジン	8	100	7.80 ± 0.56**	48.8
陰性	KHOS/NP (骨肉腫)	コントロール	8	-	19.85 ± 0.58	-
		トラベクテジン	8	100	5.24 ± 0.56**	73.6
	RD (横紋筋肉腫)	コントロール	8	-	9.52 ± 0.44	-
	トラベクテジン	8	100	4.19 ± 0.26**	56.0	
	SK-LMS-1 (平滑筋肉腫)	コントロール	8	-	32.58 ± 2.86	-
	トラベクテジン	8	100	20.06 ± 1.46**	38.4	

\*\* :  $p < 0.01$  (Aspin-Welch t検定)

#1 : RTV = 15日目の腫瘍体積/0日目の腫瘍体積

#2 : TGI (%) = [(コントロール群の RTV) - (トラベクテジン群の RTV)] / (コントロール群の RTV) × 100

試験方法 : SK-ES-1、SJCRH30、KHOS/NP、RD 及び SK-LMS-1 を用いた。群分け日を0日目とし、トラベクテジンを 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  の用量で 1、5 及び 9 日目の計 3 回尾静脈内投与し、腫瘍径を 0、4、8、11 及び 15 日目に測定した。

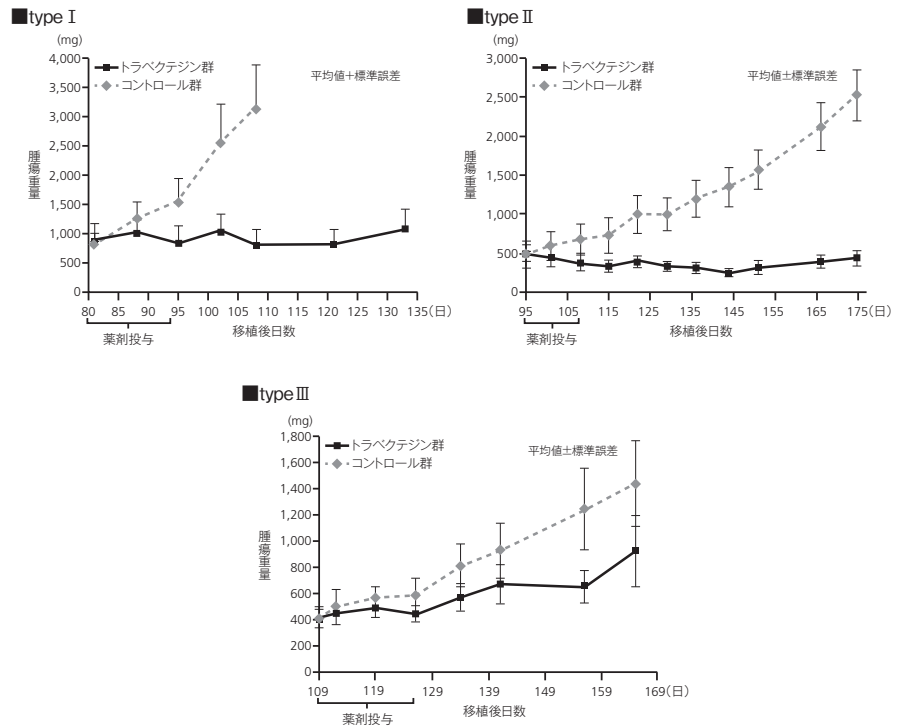
(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>25~32)</sup>(続き)

③FUS-CHOP融合遺伝子発現粘液型脂肪肉腫由来細胞株<sup>32)</sup>

FUS-CHOP type I、type II又はtype IIIを発現する粘液型脂肪肉腫由来細胞株のヌードマウス皮下移植モデルを用いて、トラベクテジンのFUS-CHOPのサブタイプ別抗腫瘍効果を評価した。相対腫瘍重量比(T/C値)\*はtype Iが26%(108日目)、type IIが17.4%(175日目)、type IIIが52.2%(156日目)であり、いずれのサブタイプにおいてもトラベクテジン投与による抗腫瘍効果が認められた。その程度はFUS-CHOP type IIIと比較してFUS-CHOP type I及びtype IIを発現する腫瘍に対して高いことが観察された。

\* : T/C値(%)= トラベクテジン群の腫瘍重量/コントロール群の腫瘍重量×100

FUS-CHOP発現粘液型脂肪肉腫由来細胞株の抗腫瘍効果



Oncogene 2014 Oct 30;33(44):5201-10, Copyright 2014

試験方法 : FUS-CHOP融合遺伝子を発現する粘液型脂肪肉腫由来細胞株のヌードマウス皮下移植モデルにトラベクテジン0.15mg/kgを7日毎に3回静脈内投与し、抗腫瘍効果を検討した。投与開始は腫瘍重量が400-800mgに達した時とした(各群 n≥7)。

(3) 作用発現時間・  
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

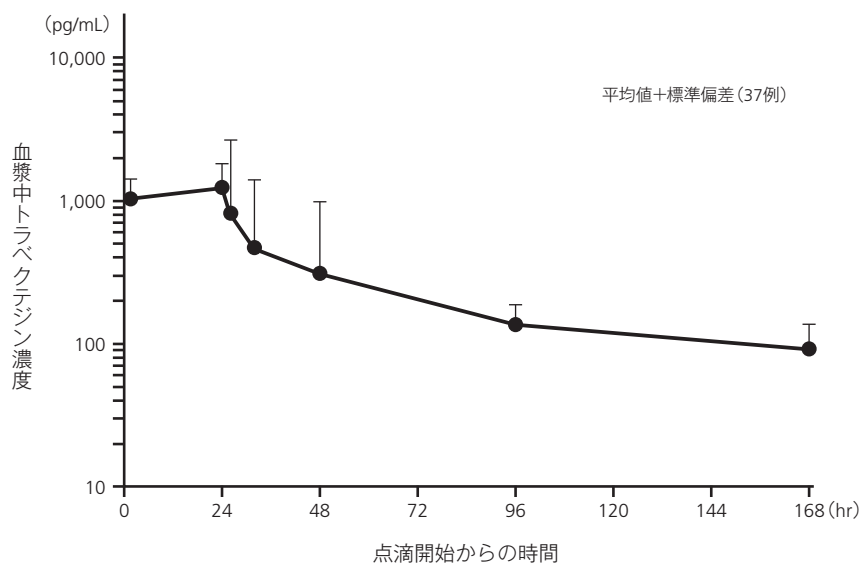
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された  
血中濃度<sup>13,33~35)</sup>

#### 1) 血漿中濃度(国内第Ⅱ相比較試験)<sup>33)</sup>

悪性軟部腫瘍患者37例に本剤を1.2mg/m<sup>2</sup>の用量で24時間かけて中心静脈より点滴投与した時の血漿中トラベクテジン濃度は、最高血漿中薬物濃度(C<sub>max</sub>)が1,660±1,720pg/mLとなり、点滴終了後に速やかに減少した。その後、最終相消失半減期(t<sub>1/2</sub>)が107±29時間で緩やかに消失した。

#### 1.2mg/m<sup>2</sup>で24時間中心静脈より点滴投与した時の血漿中トラベクテジン濃度推移



#### 1.2mg/m<sup>2</sup>で24時間中心静脈より点滴投与した時のトラベクテジンの薬物動態パラメータ

t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (L/hr)	Vd <sub>ss</sub> (L)
24.3(1.47, 27.2)	1,660±1,720	66.0±24.7	107±29	34.3±10.4	3,040±1,170

平均値±標準偏差 [t<sub>max</sub>: 中央値(範囲)], t<sub>max</sub>及びC<sub>max</sub>は37例、その他は33例  
t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間 C<sub>max</sub>: 最高血漿中薬物濃度 AUC<sub>inf</sub>: 投与0時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 t<sub>1/2</sub>: 最終相の消失半減期 CL: 全身クリアランス Vd<sub>ss</sub>: 定常状態分布容積

試験方法: 国内第Ⅱ相比較試験に参加した薬物動態評価対象の37例に本剤を推奨用量である1.2mg/m<sup>2</sup>で24時間かけて中心静脈より点滴投与した時の本剤の血漿中濃度から薬物速度論的パラメータを算出し、薬物動態プロファイルを検討した。なお、本剤の投与開始約30分前にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム20mg/body (デキサメタゾンとして16.5mg/body) を静脈内投与した。

(2) 臨床試験で確認された  
血中濃度<sup>13,33~35)</sup>  
(続き)

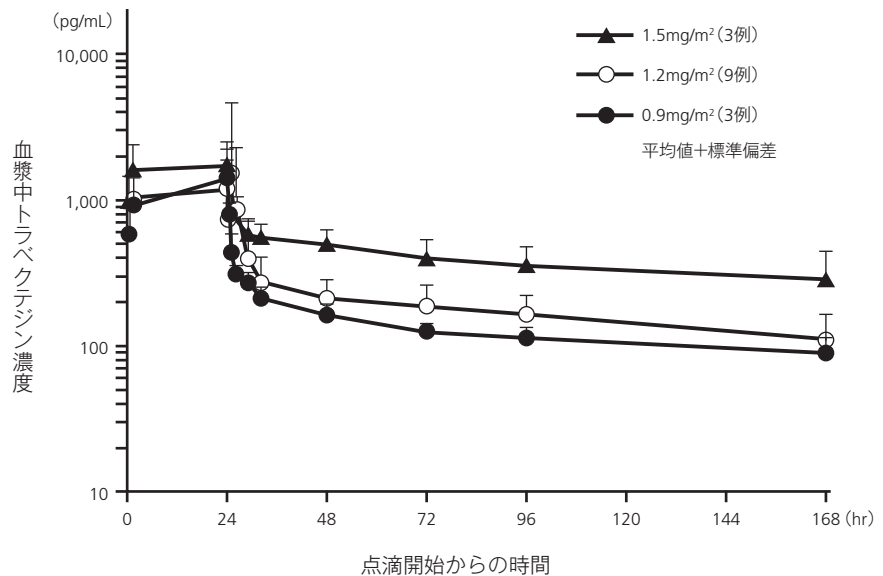
2) 用量別血漿中濃度(国内第 I 相試験)<sup>34)</sup>

悪性軟部腫瘍患者15例に本剤を0.9、1.2、1.5mg/m<sup>2</sup>の用量で24時間かけて中心静脈より点滴投与\*した時のトラベクテジンの血漿中濃度は、点滴投与終了時にC<sub>max</sub>に達した後急速に、その後124~221時間のt<sub>1/2</sub>で緩やかな消失を示した。

本剤の用量に対するC<sub>max</sub>、AUCの用量比例性については用量幅が狭いことなどから十分に評価できなかった。

\*：本剤の承認用法及び用量：通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

用量別に24時間中心静脈より点滴投与した時の血漿中トラベクテジン濃度推移



用量別に24時間中心静脈より点滴投与した時のトラベクテジンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/m <sup>2</sup> )	n	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (L/hr)	Vd <sub>ss</sub> (L)
0.9	3	1,570 ± 997	46.9 ± 17.3	77.7 ± 31.8	221 ± 126	21.0 ± 11.7	3,790 ± 1,810
1.2	9	2,070 ± 2,950	53.9 ± 25.3	74.9 ± 42.7	124 ± 35	31.4 ± 9.5	3,380 ± 1,050
1.5	3	1,990 ± 652	96.3 ± 29.0	132* (116, 147)	174* (81, 266)	21.1* (18.2, 24.0)	3,800* (1,940, 5,660)

平均値 ± 標準偏差、\*：2例の平均値を示した。( )内の値は個別値を示した。

AUC<sub>0-t</sub>(又はAUC<sub>max</sub>)：投与0時間から最終測定可能な濃度の時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

試験方法：国内第 I 相試験に参加した薬物動態評価対象の15例に本剤(0.9、1.2、1.5mg/m<sup>2</sup>)を24時間かけて中心静脈より点滴投与した時の本剤の血漿中濃度から薬物速度論的パラメータを算出し、悪性軟部腫瘍患者における薬物動態を明らかにした。なお、本剤の投与開始30分以上前にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム20mg/body(デキサメタゾンとして16.5mg/body)を静脈内投与した。

3) 用量別血漿中濃度(外国人データ)<sup>35)</sup>

外国人患者(固形癌、肉腫)に本剤を24時間かけて点滴静注\*した場合、0.05~1.8mg/m<sup>2</sup>の用量範囲でC<sub>max</sub>及びAUC<sub>48hr</sub>に用量比例性がみられた。

\*：本剤の承認用法及び用量：通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

「V. 1. 効能又は効果」の項を参照のこと(p.13)。



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された  
血中濃度<sup>13,33~35)</sup>  
(続き)

### 4) 反復投与時の血漿中濃度(外国人データ)<sup>13)</sup>

外国人の固形癌患者に本剤1.5mg/m<sup>2</sup>を24時間かけて21日を1サイクルとして反復点滴静注\*したときのC<sub>max</sub>、AUC<sub>inf</sub>及びCLについて、サイクル1と2との間に明確な差異は認められなかった。

本剤を21日サイクルで反復投与したときのサイクル1及び2におけるトラベクテジンの薬物動態パラメータ(1.5 mg/m<sup>2</sup>、24時間点滴静注)

サイクル	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (L/hr)	Vd <sub>z</sub> (L)
1	24.1 (2.0, 26.5)	1,840 ±1,121	56.8 ±24.9	103.2 ±41.8	54.7 ±23.5	7,509 ±3,412
2	23.5 (2.0, 25.6)	1,724 ±1,436	58.1 ±49.0	77.4 ±57.3	71.0 ±51.2	5,655 ±3,142

平均値±標準偏差 [t<sub>max</sub>: 中央値(範囲)]、24例(サイクル1、t<sub>max</sub>及びC<sub>max</sub>は23例)、20例(サイクル2)  
Vd<sub>z</sub>: 最終相における見かけの分布容積

\*: 本剤の承認用法及び用量: 通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の  
影響<sup>10~12)</sup>

### 1) 食事の影響

該当資料なし

### 2) 併用薬の影響

#### ①ケトコナゾール(CYP3A阻害剤)との相互作用(外国人データ)<sup>11)</sup>

固形癌患者(11例)に本剤0.2又は0.58mg/m<sup>2</sup>を3時間かけて点滴静注\*<sup>1)</sup>、<sup>注)</sup>するとともに、ケトコナゾール\*<sup>2)</sup> 200mgを本剤の投与12時間前から12時間ごとにそれぞれ計6又は15回反復経口投与した際に、ケトコナゾール非併用時(本剤1.3mg/m<sup>2</sup>、用量補正)と比較して、本剤0.58mg/m<sup>2</sup>投与時(8例)のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>はそれぞれ21及び66%増加した。

#### ②リファンピシン(CYP3A誘導剤)との相互作用(外国人データ)<sup>10)</sup>

固形癌患者(8例)にリファンピシン600mg(第1~6日目)を1日1回反復経口投与するとともに、本剤1.3mg/m<sup>2</sup>を3時間かけて点滴静注\*<sup>1)</sup>、<sup>注)</sup>(第6日目)した際に、リファンピシン非併用時と比較して、本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ22及び38%低下した。

#### ③デキサメタゾン併用投与による影響(外国人データ)<sup>12)</sup>

悪性軟部腫瘍患者(38例)に本剤1.3、1.5又は1.65mg/m<sup>2</sup>を3時間かけて点滴静注<sup>注)</sup>するとともに、デキサメタゾン4mgを1日2回、本剤の投与前日から4日間反復経口投与した際に、デキサメタゾン非併用時と比較して、本剤のクリアランス(17例)は28%増加した。

\*1: 本剤の投与開始30分以上前にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム20mg/body(デキサメタゾンとして16.5mg/body)を静脈内投与した。

\*2: 経口剤は国内未承認

注: 本剤の承認用法及び用量: 通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照 (p.13、47)。

2. 薬物速度論的  
パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当しない



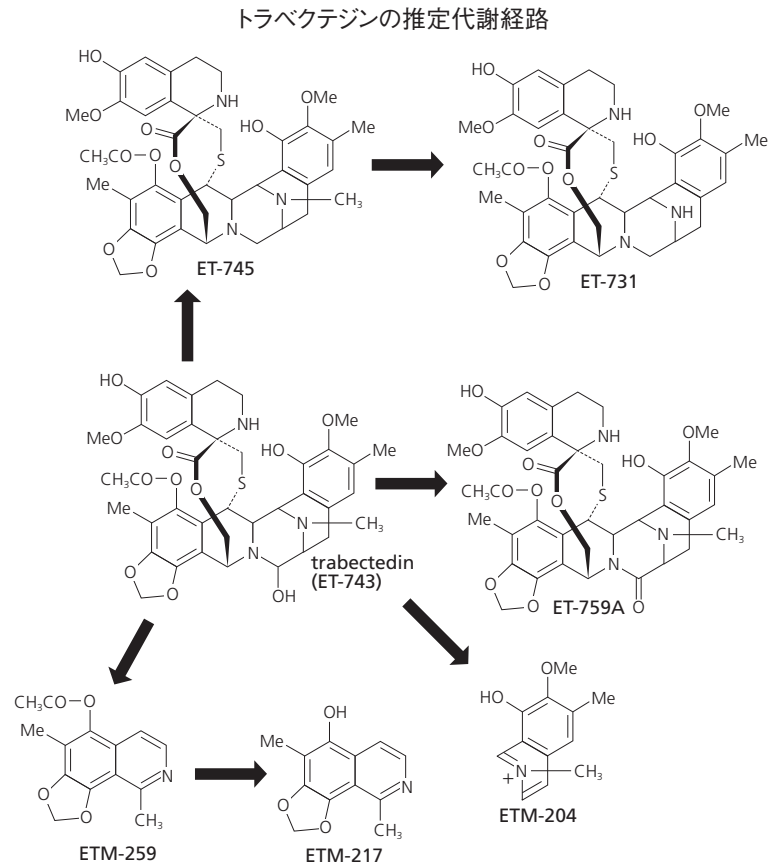
## VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数 <sup>33)</sup>	悪性軟部腫瘍患者に本剤1.2mg/m <sup>2</sup> を24時間かけて中心静脈より点滴投与したときの血漿中本剤濃度は多相性の消失を示し、消失速度定数( $\lambda_z$ )は $0.0069 \pm 0.0016$ (1/hr)であった(10045030試験)。(33例、平均値±標準偏差)
(4) クリアランス <sup>33)</sup>	悪性軟部腫瘍患者に本剤1.2mg/m <sup>2</sup> を24時間かけて中心静脈より点滴投与したとき、本剤のCLは $34.3 \pm 10.4$ (L/hr)であった(10045030試験)。(33例、平均値±標準偏差)
(5) 分布容積 <sup>33)</sup>	悪性軟部腫瘍患者に本剤1.2mg/m <sup>2</sup> を24時間かけて中心静脈より点滴投与したとき、本剤のV <sub>dss</sub> は $3,040 \pm 1,170$ (L)であった(10045030試験)。(33例、平均値±標準偏差)
(6) その他	該当資料なし
<b>3. 母集団(ポピュレーション)解析<sup>36)</sup></b>	
(1) 解析方法	ポピュレーションモデル
(2) パラメータ変動要因	<p><b>全身クリアランスに対する変動要因(外国人データ)</b></p> <p>性別、年齢(範囲：19～83歳)、体重(範囲：36～148kg)又は体表面積(範囲：0.9～2.8m<sup>2</sup>)、肝機能の検査マーカー (AST：0.15～3.49×ULN、ALT：0.03～4.76×ULN、ALP：0.17～6.82×ULN、乳酸脱水素酵素(LDH)：0.25～20.38×ULN、総ビリルビン：0.08～4.00×ULN)、Performance Status(PS)及び肝転移の有無は共変量に選択されなかった。これらの結果から、本剤の全身クリアランス(CL)に対して上記の共変量は変動要因とはならなかった。</p> <p>本剤のCLにデキサメタゾンの併用の有無が共変量として選択されたが、デキサメタゾンの短期間投与(1～3日間)による変動は有意な差ではなかった。</p> <p>ULN：基準値上限</p> <p><b>分布容積に対する変動要因(外国人データ)</b></p> <p>ポピュレーションモデルにおける中央コンパートメント分布容積(V<sub>c</sub>)の変動要因として性差(男性&gt;女性)が検出された。しかしながら、体表面積当たりの用量で本剤を投与した時、シミュレーションした血漿中トラベクテジン濃度推移は男女でほぼ同様であり、男性と女性のAUCの差は約7%と小さかったため、本剤の血漿中濃度に及ぼす性差の影響は小さいと考えられた。それ以外に本剤の分布容積の変動要因は検出されなかった。</p>
<b>4. 吸収</b>	該当しない
<b>5. 分布</b>	
(1) 血液—脳関門通過性 <sup>37)</sup>	<p>&lt;参考：ラット&gt;</p> <p>雄性ラットに<sup>14</sup>C標識トラベクテジン61 μg/kgの単回急速静脈内投与を行ったところ、放射能の脳への移行は血漿の0.241倍であった。</p>
(2) 血液—胎盤関門通過性 <sup>38)</sup>	<p>&lt;参考：ラット&gt;</p> <p>妊娠ラットに<sup>14</sup>C標識トラベクテジンを61 μg/kgで単回急速静脈内投与した後、0.5、1、2、8及び24時間での放射能の組織分布を検討した。投与後0.5時間の母動物の血漿及び血液中の放射能濃度は、それぞれ3.73及び6.56ng eq./mLであり、その後徐々に消失した。胎児中放射能濃度は投与2時間以降で母獣血漿中濃度よりも高く推移し24時間においてもほとんど減少しなかった。</p>

## VII. 薬物動態に関する項目

(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
(5) その他の組織への移行性 <sup>37,39,40)</sup>	<p>&lt;参考：ラット、マウス&gt;</p> <p>ラットに<sup>14</sup>C標識トラベクテジンを単回静脈内投与後、血漿中放射能濃度は最初に急速に減少し、その後緩徐な消失を示した。</p> <p>放射能の組織への分布は速やかで、脳及び精巣組織を除く大部分の組織へと広範囲に分布した。最も高い放射能を認めたのは消化管内容物及び肝臓であり、次いで脾臓、肺、腺組織、リンパ節、骨髄及び腎臓で高かった。</p> <p>組織中放射能の低下は緩徐であり、<sup>14</sup>C標識トラベクテジンの投与後7日間においても雄17.00%、雌42.10%の放射能が屍体中に残存していた。</p> <p>担癌ヌードマウスでは、放射能は筋肉より乳腺及び乳腺に移植したMCF7(ヒト乳癌細胞株)腫瘍に高く分布し、長期間滞留した。</p>
(6) 血漿蛋白結合率 <sup>41)</sup>	<p><i>In vitro</i>平衡透析法で測定したトラベクテジンのヒト血漿蛋白結合率は高く、トラベクテジン濃度10ng/mL及び100ng/mLでのヒトにおける血漿蛋白結合率はそれぞれ97.77%及び97.28%であり、検討された濃度範囲において、概ね一定であった。</p>
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路 <sup>14,42)</sup>	<p>1) 代謝部位：主に肝臓</p> <p>2) 推定代謝経路 (<i>in vitro</i>、外国人データ)</p> <p><i>In vitro</i>試験において、トラベクテジンは主にCYP3A4で代謝されることが示された。</p> <p><sup>14</sup>C標識トラベクテジンを1.1mgの用量で3時間又は24時間かけて点滴静注した癌患者から採取した尿及び糞を用いてトラベクテジンの代謝を検討した結果、糞抽出物からはトラベクテジンの他にET-745、ET-731及びETM-217を含む複数の代謝物を確認した。尿からは代謝物としてET-745、ET-759A、ETM-259及びETM-204を確認した。また、総放射能のAUC<sub>inf</sub>に対する未変化体のAUC<sub>inf</sub>比を検討した結果、3時間かけて点滴静注した際の6例の平均値は0.082、24時間かけて点滴静注した際の個別値(2例)はそれぞれ0.077及び0.086であり、血漿中において、未変化体と比較して代謝物の占める割合が大きいことが示唆された<sup>注)</sup>。</p> <p>注：本剤の承認用法及び用量：通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>14,42)</sup>  
(続き)



(2) 代謝に与える酵素(CYP等)の分子種、寄与率<sup>42~45)</sup>

(1) トラベクテジンの各種CYP分子種により受ける影響 (*in vitro*)

1) 代謝に関するCYP分子種<sup>42)</sup>

臨床濃度 [13nmol/L (10ng/mL)] でトラベクテジンをプールされたヒト肝ミクロソームとともに反応させ、各CYPによるトラベクテジンの代謝に対する選択的阻害剤及び中和抗体の影響を検討した。トラベクテジンの代謝は、CYP3A阻害剤(ケトコナゾール、トロレアンドマイシン)及びCYP3A4の選択的中和抗体のみによって強く阻害された。また、他のCYP酵素に対する阻害剤や抗体による影響を認めなかった。これらの結果より、臨床濃度でのトラベクテジンの酸化代謝には、主にCYP3A4が関与していると考えた。

2) 血漿蛋白結合による相互作用 (*in vitro*)<sup>43)</sup>

アルブミン及び $\alpha$ 1-酸性糖蛋白のリガンドである典型的な薬剤を用いて*in vitro*で検討した結果、血漿蛋白と結合したトラベクテジンがこれらの薬剤で置換される可能性は低いと考えられた。

(2) 各種CYP分子種に対するトラベクテジンの影響 (*in vitro*)

1) CYPの阻害<sup>44)</sup>

CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6又は2E1の酵素活性の指標となる典型的なプローブ基質の代謝に対して、トラベクテジンは $5\mu\text{mol/L}$ の濃度においてわずかな阻害活性を示した。CYP3A4については競合阻害の $K_i$ 値が $0.75\mu\text{mol/L}$ と推定された。これらのトラベクテジン濃度は、患者に本剤を24時間点滴静注した際の $C_{\text{max}}$ である $0.013\mu\text{mol/L}$ より高濃度であることから、トラベクテジンがCYP酵素活性を阻害する可能性は低いと考えられた。トラベクテジンはこれらのCYP分子種に対し時間依存的阻害作用を示さなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に關与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 <sup>42~45)</sup> (続き)	<p>2) CYPの誘導<sup>45)</sup></p> <p>ヒト肝細胞を10nmol/Lまでのトラベクテジン濃度で培養したところ、mRNA含量が約5倍に増加したCYP1A1を除いて、主要CYPのmRNAs(CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4及び3A5)に対する誘導作用は認められなかった。</p>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄 <sup>14)</sup>	<p><b>排泄部位及び経路(外国人データ)<sup>14)</sup></b></p> <p>固形癌患者に<sup>14</sup>C標識トラベクテジンを1.1mgの用量で3時間(6例)又は24時間(2例)かけて点滴静注<sup>注2)</sup>後、<sup>14</sup>C標識トラベクテジン及び(又は)代謝物由来の放射能は糞中に投与量の57.6%が投与後17日間までに排泄され、また、尿中には投与後10日間までに5.8%が排泄された。本剤(未変化体)は糞便中にはほとんど認められず、尿中には投与量の1%未満と低かった。</p> <p>注：本剤の承認用法及び用量：通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
8. トランスポーターに関する情報 <sup>46,47)</sup>	<p>トラベクテジンが薬剤排出トランスポーターであるP糖蛋白(P-gp)の基質であることは非臨床試験(<i>in vitro</i>)において示されている。</p> <p><sup>14</sup>C標識トラベクテジンを投与した<i>mdr1a/1b</i>(-/-)マウスにおける脳組織内放射能濃度は野生型マウスより13倍高く、<i>mdr1a/1b</i>(-/-)マウスの精巣、小腸、心臓における放射能濃度も野生型マウスより高いことが示されている。この時両マウスの血漿中濃度推移及び尿中排泄率に差はなかったことから、P-gpはトラベクテジンの一部の組織分布に關与するものの、血漿中濃度推移や排泄を規定するほどの寄与はないと考えた。</p>
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者 <sup>48)</sup>	<p><b>肝機能障害患者(外国人データ)<sup>48)</sup></b></p> <p>肝機能障害<sup>注1)</sup>を有する固形癌患者に本剤(0.58又は0.9mg/m<sup>2</sup>投与、各n=3)を3時間かけて点滴静注<sup>注2)</sup>・<sup>注3)</sup>した場合、用量補正したC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>は、正常な肝機能の患者(1.3mg/m<sup>2</sup>投与、n=9)と比較して、それぞれ40%及び97%増加した。</p> <p>注1)総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍超~3倍以下、かつAST及びALTが施設基準値上限の8倍未満  注2)本剤の承認用法及び用量：1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注。1サイクルを21日間として、投与を繰り返す。  注3)本剤投与30分以上前にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム20mg/body(デキサメタゾンとして16.5mg/body)を静脈内投与した。</p>
11. その他	該当資料なし

## 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

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

(解説)

患者の安全確保及び適正使用の推進のために、抗悪性腫瘍剤の一般的な注意事項に準じて設定した。

がん化学療法は特に安全性に留意する必要があるため、緊急時に適切な対応ができる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤のリスクベネフィットを十分検討し、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与を行うこと。また、患者又はその家族に対しては副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

### 2. 禁忌内容とその理由<sup>38)</sup>

#### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 [11.1.4参照]

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)

2.1 医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合には、重篤な過敏症を発現する可能性がある。

本剤の使用に際しては、問診により本剤に対する過敏症の既往歴を確認し、その既往がある場合には、本剤を投与しないこと。

2.2 動物実験(ラット)で本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されており<sup>38)</sup>、胎児への影響又は催奇形性を示す可能性があることから設定した。

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照 (p.46)。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照 (p.13)。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照 (p.15、16)。



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.1参照]
- 8.2 骨髄機能が抑制され、敗血症性ショック等の好中球減少に伴う感染等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、9.1.1、9.1.2、11.1.2、11.1.5参照]
- 8.3 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感等の症状を観察するとともに、本剤投与開始前及び投与中は定期的にCKの検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.3参照]
- 8.4 心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心エコー等の心機能検査（左室駆出率の測定を含む）を行うとともに、心機能障害に関連する臨床的な徴候や症状を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.6参照]

(解説)

- 8.1 国内臨床試験でグレード3以上のAST上昇及びALT上昇が高頻度に認められていることから設定した。定期的な肝機能検査の実施及び対処法について記載した。  
「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照 (p.48)。
- 8.2 国内臨床試験で骨髄抑制が高頻度に認められており、多くはグレード3以上に至っていることから設定した。骨髄機能が抑制され、それに伴い感染症があらわれるおそれがあるため、定期的な血液検査の実施及び対処法について記載した。  
「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照 (p.48、49)。
- 8.3 国内臨床試験で横紋筋融解症の発現頻度は1.4% (1/73例)であるが、発現した場合、不可逆的な転帰をたどるおそれがある副作用のため設定した。横紋筋融解症が疑われる筋肉痛、脱力感等の症状の観察や、定期的なCKの検査の実施及び対処法について記載した。また、横紋筋融解症を生じる可能性のある薬剤と併用する場合は、横紋筋融解症の発症リスクが高まることが想定されるため、患者の状態を十分に観察すること。  
「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照 (p.48、49)。
- 8.4 アントラサイクリン系薬剤による前治療を受けている脂肪肉腫又は平滑筋肉腫の患者を対象に、初回投与量1.5mg/m<sup>2</sup>で投与した海外第Ⅲ相試験で、心機能障害（うっ血性心不全、左室駆出率低下等）が2.9% (11/378例)に認められ、このうちグレード3以上の発現頻度は2.1% (8/378例)であったことから設定した。うっ血性心不全、左室駆出率低下等があらわれるおそれがあるため、心エコー等を用いた定期的な心機能検査の実施について記載した。  
「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照 (p.48、49)。

### 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2、9.1.2、11.1.2参照]

###### 9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.2、9.1.1、11.1.2、11.1.5参照]

###### 9.1.3 アントラサイクリン系薬剤による治療歴のある患者又は心機能障害のある患者

心機能障害が発現又は増悪するおそれがある。[8.4、11.1.6参照]

(1) 合併症・既往歴等のある患者(続き)

(解説)

9.1.1 国内臨床試験で骨髄抑制が高頻度に認められており、多くはグレード3以上に至っていた。そのため、骨髄抑制のある患者に本剤を投与した場合には、骨髄抑制が増強するおそれがあることから設定した。

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照 (p.48、49)。

9.1.2 国内臨床試験で好中球減少、白血球減少及びリンパ球減少が高頻度に認められており、特にグレード3以上の好中球減少は76.7% (56/73例)に認められた。そのため、感染症を合併している患者に本剤を投与した場合には、感染症が悪化するおそれがあることから設定した。また、本剤では敗血症性ショック等の重篤な感染症が報告されている。

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照 (p.48、49)。

9.1.3 アントラサイクリン系薬剤による前治療を受けている脂肪肉腫又は平滑筋肉腫の患者を対象に、初回投与量1.5mg/m<sup>2</sup>で投与した海外第Ⅲ相試験で心機能障害(うっ血性心不全、左室駆出率低下等)が2.9% (11/378例)に認められた。アントラサイクリン系薬剤による治療歴のある患者又は心機能障害のある患者に本剤を投与した場合には、心機能障害があらわれる又は悪化するおそれがあることから設定した。

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照 (p.48、49)。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者<sup>48)</sup>

**9.3 肝機能障害患者**

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

(解説)

9.3 国内臨床試験では「総ビリルビン：1.5mg/dL以下、AST及びALT：施設基準値上限の2.5倍以下」に該当する患者を対象としており、中等度\*以上の肝機能障害を有する患者は含まれていなかった。しかしながら、本剤は肝臓で主にCYP3A4により代謝されることから、肝機能障害患者に本剤を投与した場合、本剤の全身曝露量が増加するおそれがある。海外で実施した臨床試験で、肝機能障害\*\*を有する患者に本剤(0.58又は0.9mg/m<sup>2</sup>、各3例)を投与した結果、正常な肝機能\*\*を有する患者に本剤(1.3mg/m<sup>2</sup>、9例)を投与した場合と比較し、肝機能障害を有する患者では、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>(用量補正済み)がそれぞれ40%及び97%増加することが明らかになった<sup>48)</sup>。

以上より、本剤を肝機能障害を有する患者に投与する場合は、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照 (p.48)。

\*：米国国立がん研究所(NCI)の肝機能分類基準に基づく

- ・正常：total bilirubin、AST and ALT ≤ upper limit of normal (ULN)
- ・軽度：total bilirubin ≤ ULN and AST/ALT > ULN or total bilirubin > 1.0-1.5 × ULN and any ALT/AST
- ・中等度：total bilirubin > 1.5-3 × ULN and any ALT/AST
- ・重度：total bilirubin > 3 × ULN and any ALT/AST

\*\*：海外臨床試験で用いた肝機能の基準

<正常な肝機能>

総ビリルビン、AST及びALTが施設基準値上限以下

ALPが施設基準値上限の1.5倍以下、あるいは施設基準値上限の1.5倍を超えても肝由来のALP又は5'-ヌクレオチダーゼが施設基準値上限以下

<肝機能障害†>

総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍超～3倍以下、かつAST及びALTが施設基準値上限の8倍未満

†：臨床試験で組み入れられた肝機能障害患者は、NCIの基準では中等度に該当した



## 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<sup>49~51)</sup>

#### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

[15.2.2参照]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.3 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。[15.2.1参照]

(解説)

9.4.1 *In vitro*及びマウスの遺伝毒性試験にて陽性の結果が報告<sup>49~51)</sup>されており、また、動物実験(ラット及びサル)で生殖器に組織学的障害が認められているため設定した。

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照 (p.52)。

9.4.2、9.4.3 動物実験(ラット、サル)で精巣への影響及び遺伝毒性が認められていることから、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、適切な避妊を行うように指導すること。

なお、欧州の添付文書では、女性患者は本剤の投与終了3ヵ月後まで、男性患者は本剤の投与終了5ヵ月後まで避妊を行うことを規定している。

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照 (p.52)。

### (5) 妊婦<sup>38)</sup>

#### 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。ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されており、胎児への影響又は催奇形性を示す可能性がある。[2.2、9.4.2参照]

(解説)

妊娠ラットに<sup>14</sup>C標識トラベクテジンを61 µg/kgで単回急速静脈内投与後、0.5、1、2、8及び24時間での放射能の組織分布を検討したところ、胎児中の放射能濃度は投与2時間以降で母獣血漿中濃度よりも高く推移し、24時間においてもほとんど減少しなかった<sup>38)</sup>。

動物実験(ラット)で本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されており、本剤の薬理作用(DNA障害)を考慮すると胎児への影響又は催奇形性を示す可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とした。

### (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。本剤のヒトで乳汁移行に関するデータはない。

(解説)

乳汁分泌に関する動物実験は実施していない。また、ヒトでの乳汁移行に関するデータも得られておらず、安全性が確立されていないことから、本剤投与中は授乳を中止するよう指導すること。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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)

国内臨床試験では小児等での使用経験がないことから設定した。

(8) 高齢者

**9.8 高齢者**

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

(解説)

国内臨床試験に参加した患者を65歳以上と65歳未満で分けて副作用の発現割合を比較したところ、65歳以上の患者が少ないため比較は困難なものの、大きな差は認められなかった。海外で実施された計14の臨床試験(第I相試験4試験と第II相試験10試験)を統合して行った母集団薬物動態解析では、本剤のクリアランスは年齢により影響を受けないことが示唆された。しかしながら、国内臨床試験では65歳以上の患者が少ないこと、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。

**7. 相互作用**

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由<sup>10,11,42)</sup>

本剤は、主にCYP3A4により代謝される。[16.4.1参照]

**10.2 併用注意 (併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 (ケトコナゾール <sup>注)</sup> 、クラリスロマイシン、アプレピタント等) [16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A誘導剤 (リファンピシン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort:セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等) [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

注)ケトコナゾールの注射剤及び経口剤は国内未承認である。

(解説)

*In vitro*試験において、トラベクテジンは主にCYP3A4で代謝されることが示されている<sup>42)</sup>。更に、下述のようにCYP3A阻害剤及びCYP3A誘導剤との併用の臨床的検討を行っている。

**10.2 併用注意(併用に注意すること)**

(1) CYP3A阻害剤(ケトコナゾール等)との併用

海外で実施した、強力なCYP3A阻害剤であるケトコナゾールと本剤を併用投与した臨床薬物相互作用試験の結果、本剤単剤投与時と比べ、ケトコナゾール存在下では本剤の薬物動態が影響を受け、本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>がそれぞれ21%及び66%増加するこ

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由<sup>10,11,42)</sup> (続き)

とが明らかになっている<sup>11)</sup>。

(2) CYP3A誘導剤(リファンピシン等)との併用

海外で実施した、強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシンと本剤を併用投与した臨床薬物相互作用試験の結果、本剤単剤投与時と比べ、リファンピシン存在下では本剤の薬物動態が影響をうけ、本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>がそれぞれ22%及び38%低下することが明らかになっている<sup>10)</sup>。

### 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 肝不全、肝機能障害

肝不全(頻度不明)及びAST(47.2%)、ALT(66.7%)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1参照]

##### 11.1.2 骨髄抑制

好中球減少(83.3%)、白血球減少(55.6%)、血小板減少(36.1%)、貧血(30.6%)、リンパ球減少(22.2%)、発熱性好中球減少症(13.9%)があらわれることがある。[8.2、9.1.1、9.1.2参照]

##### 11.1.3 横紋筋融解症(2.8%)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3参照]

##### 11.1.4 重篤な過敏症

過敏症(頻度不明)により死亡に至った例も報告されている。[2.1参照]

##### 11.1.5 感染症

肺炎(2.8%)、敗血症性ショック(頻度不明)等があらわれることがある。[8.2、9.1.2参照]

##### 11.1.6 心機能障害

うっ血性心不全(2.8%)及び左室駆出率低下(頻度不明)等の心機能障害があらわれることがある。[8.4、9.1.3参照]

(解説)

#### 11.1.1 肝不全、肝機能障害

国内臨床試験でAST上昇及びALT上昇が高頻度に発現した。また、グレード3以上のAST上昇及びALT上昇の最高値は、本剤投与から1週間以内、 $\gamma$ -GTP上昇は約2週間後に認められた。

国内臨床試験では認められていないが、肝不全が海外臨床試験で0.1%(1/950例)に認められ、既に2007年9月に初回投与量1.5mg/m<sup>2</sup>で承認されている海外製造販売後では14例に認められ、このうち海外製造販売後の4例が死亡に至った。

本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.2 骨髄抑制

国内臨床試験で骨髄抑制が高頻度に発現した。特に好中球減少については、投与された患者の66.7%(24/36例)にグレード3以上の好中球減少が認められた。また、グレード3以上の白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少の

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (1) 重大な副作用と 初期症状(続き)

最低値は、いずれも本剤投与から約2週間後に認められた。

国内臨床試験では報告されていないが、海外臨床試験及び既に2007年9月に初回投与量1.5mg/m<sup>2</sup>で承認されている海外製造販売後において、敗血症性ショック等の重篤な感染症による死亡例も報告されている。

本剤投与中は定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合にはG-CSF製剤、抗生剤の投与や、本剤の減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.3 横紋筋融解症

国内臨床試験で横紋筋融解症が2.8% (1/36例)、CK上昇が11.1% (4/36例)、筋肉痛が13.9% (5/36例)に認められた。

横紋筋融解症は、重症化した場合、腎不全、多臓器不全等を伴い、不可逆的な転帰をたどる可能性がある副作用である。本剤投与中は定期的にCKの検査を行うとともに、筋肉痛、脱力感等の患者の状態を十分に観察すること。また、患者へ、筋肉痛、脱力感等を認めた場合は、速やかに担当医等へ連絡するように指導すること。

#### 11.1.4 重篤な過敏症

国内臨床試験では報告されていないが、海外の情報から、死亡に至る過敏症が1例報告されている。当該患者は本剤のサイクル2投与開始直後(5分以内)に、最初に顔面紅斑を発現し、その後、脈拍欠損を伴う低血圧、気管支痙攣及び無呼吸を認め、直ちに処置を行うも、心肺停止となり死亡に至った。

本剤投与後、アナフィラキシーなどの重度の過敏症があらわれる可能性があるため、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な治療を行うこと。

#### 11.1.5 感染症

国内臨床試験で骨髄抑制が高頻度に発現した。骨髄機能が抑制され、それに伴い感染症があらわれるおそれがある。

#### 11.1.6 心機能障害

アントラサイクリン系薬剤による前治療を受けている脂肪肉腫又は平滑筋肉腫の患者を対象に、初回投与量1.5mg/m<sup>2</sup>で投与した海外第Ⅲ相試験で、本剤投与群では心機能障害(うっ血性心不全、左室駆出率低下等)が2.9% (11/378例)に認められ、このうちグレード3以上の発現頻度は2.1% (8/378例)であった。

国内でもアントラサイクリン系薬剤による前治療を受けている患者に本剤を投与することが想定され、心機能障害が発現するおそれがあることから設定した。

なお、国内臨床試験では、グレード2の心不全が1.4% (1/73例)に認められた。

本剤投与中は定期的に心エコー等の心機能検査(左室駆出率の測定を含む)を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

頻度 分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心(88.9%)、食欲不振(58.3%)、便秘(47.2%)、嘔吐	口内炎、下痢、味覚異常、消化不良	腹痛	膵炎
肝臓	γ-GTP上昇	ALP上昇、ビリルビン上昇		
精神 神経系		頭痛、末梢感覚性神経障害	浮動性めまい	不眠症、錯感覚
呼吸器				咳嗽、呼吸困難
筋骨格系		筋肉痛、CK上昇	関節痛、背部痛	
循環器				潮紅、低血圧
皮膚・ 皮下組織系			脱毛、注射部位反応	注射部位壊死、注射部位紅斑、注射部位疼痛、皮下溢血
その他	倦怠感(44.4%)	発熱、疲労、浮腫	低カリウム血症、体重減少	脱水、静脈炎、クレアチニン上昇、アルブミン減少

(解説)

国内第Ⅱ相試験(10045030試験)<sup>6)</sup>のうち、本剤の初回投与量を1.2mg/m<sup>2</sup>で投与した患者36例で発現した副作用に基づき記載した。なお、頻度は国内臨床試験の成績に基づいて記載し、国内臨床試験で発現しなかった副作用は頻度不明とした。

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与<sup>5)</sup>

設定されていない

<参考>

過量投与に関連する安全性データは十分に得られていないが、予想される重篤な副作用は消化管毒性、骨髄抑制、肝機能障害及びCPK上昇である。なお、国内第Ⅰ相試験(10045020試験)<sup>5)</sup>で、本剤の推奨用量である1.2mg/m<sup>2</sup>を超えた用量である1.5mg/m<sup>2</sup>を投与した患者で、重篤な副作用として血小板減少、骨髄機能不全、横紋筋融解症、CPK上昇、食欲不振及び心電図QT延長が発現した。

### 11. 適用上の注意<sup>52)</sup>

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製にあたっては、溶解時及び希釈時は生理食塩液を使用すること。

また、本剤は他の薬剤とは混注しないこと。

14.1.2 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。

皮膚に本剤、溶解液及び希釈液が付着した場合は、直ちに多量の流水及び石けんでよく洗い流すこと。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 11. 適用上の注意<sup>52)</sup> (続き)

#### 14.2 調製方法

- 14.2.1 無菌的環境下の安全キャビネット内で、0.25mgバイアルには5mL、1mgバイアルには20mLの生理食塩液をシリンジで注入し溶解する。溶解液の使用は、1回のみとする。
- 14.2.2 完全に溶解するまでバイアルを振とうする。溶解液は無色澄明であることを確認する。
- 14.2.3 必要な量の溶解液をバイアルから抜き取り、500mL～1000mLの生理食塩液の入った点滴バッグに注入する。
- 14.2.4 溶解液及び希釈液は調製後速やかに使用すること。溶解から30時間以内に投与を終了すること。

#### 14.3 薬剤投与時の注意

- 14.3.1 必ず中心静脈からの点滴投与とし、末梢静脈、皮下、筋肉内には投与しないこと。  
[7.2参照]
- 14.3.2 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。[7.2参照]
- 14.3.3 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

(解説)

- 14.1.1 本剤0.25mg及び1mgをそれぞれ注射用水又は5%ブドウ糖液で溶解し5%ブドウ糖液で希釈した溶液について安定性を評価したところ、5℃遮光下及び25℃遮光下で48時間まで安定であったが、25℃光源(D65ランプ)下では30時間で明確な品質の変化が認められた。一方、生理食塩液で溶解及び希釈した場合は、5℃遮光下、25℃遮光下及び25℃室内散乱光下で48時間まで問題となる品質の変化は認められなかった。したがって、本剤の溶解時及び希釈時には注射用水及び5%ブドウ糖液は使用せず、生理食塩液を用いること。
- 14.1.2 本剤は細胞毒性を有する薬剤であるため、調製時には薬剤が体に直接接触することがないように注意すること。万が一、本剤、溶解液及び希釈液が皮膚に付着した場合は、紅斑、疼痛又は組織の壊死等の組織障害を引き起こす可能性があるため、直ちに多量の流水及び石けんでよく洗い流すこと。
- 14.2.1 無菌的環境下の安全キャビネット内で調製すること。
- 14.2.2 完全に溶解するまでバイアルを振とうすること。溶解液は無色澄明であることを確認すること。
- 14.2.4 本剤は保存剤を含んでいないため、生理食塩液で溶解又は希釈した溶液を保管せず、調製後は速やかに使用すること。また、生理食塩液で溶解してから30時間以内に投与を終了すること。  
(なお、点滴に24時間かかるので、遅くとも溶解後6時間以内に点滴開始する必要がある。)
- 14.3.1 ウサギにおける局所刺激性試験の結果、本剤を静脈内投与と静脈周囲(皮下及び筋肉内)に投与した場合、どちらも顕著な局所刺激性を引き起こすことが示唆された。特に、静脈周囲への投与は刺激性が強く、壊死及び潰瘍を生じると考えられた<sup>52)</sup>。また、海外第I相試験(ET-A-001-95試験)で、本剤を3時間かけて3週ごとに投与する投与方法で、本剤を末梢から投与した患者12例のうち8例(66.7%)に静脈炎が発現したとの報告がある。注射部位反応や血管外漏出を防ぐため、必ず中心静脈から点滴投与すること。「IX. 2. (6) 局所刺激性試験」の項参照 (p.57)。
- 14.3.2 投与中は血管内留置カテーテルの閉塞の有無、注入速度等に留意し、薬液が血管外に漏れないように投与すること。  
血管外漏出が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、漏出部に残存している

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 11. 適用上の注意<sup>52)</sup>(続き)

薬液を可能な限り吸引後、ルートを抜去すること。本剤の漏出に対する特定の解毒剤はないため、局所冷却、漏出部位の挙上など施設における治療法に従って処置を行い、経過を観察すること。皮膚潰瘍等が改善しない場合は、早期に皮膚科等の専門医に外科的処置について相談すること。

14.3.3 本剤は生理食塩液にて調製し投与するため、他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインで同時注入しないこと。

### 12. その他の注意<sup>49~51)</sup>

#### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外で、本剤投与後に白血病、骨髄異形成症候群等の悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

(解説)

15.1 海外での本剤の適応は、アントラサイクリン及びイホスファミドに無効又は不適応となった悪性軟部腫瘍患者である。海外の情報から、白血病、骨髄異形成症候群等の悪性腫瘍が発現したと報告されていることから記載した。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 遺伝毒性に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、陽性の結果が報告されている。[9.4.3参照]

15.2.2 ラットにトラベクテジン50 µg/kg/日以上(AUCに基づく用量比較で臨床曝露量未満)を3週間ごとに反復投与したところ、精巢の精上皮変性、精子巨細胞の出現、精巢上体の細胞残屑及び雌において性周期の若干の遅延が認められている。また、サルにトラベクテジン70 µg/kg/日(AUCに基づく用量比較で臨床曝露量未満)を3週間ごとに反復投与したところ、未熟精巢の発生頻度増加が認められている。[9.4.1参照]

15.2.3 サルにトラベクテジン25 µg/kg/日以上(AUCに基づく用量比較で臨床曝露量未満)を3週間ごとに反復投与したところ、網膜浮腫が認められている。

(解説)

15.2.1 本剤の遺伝毒性を、*in vitro*試験(復帰突然変異試験<sup>49)</sup>、染色体異常試験<sup>50)</sup>及び*in vivo*試験(マウス小核試験<sup>51)</sup>)にて検討した。その結果、復帰突然変異誘発能、染色体異常誘発能及び小核誘発能が認められた。

「IX.2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照(p.57)。

15.2.2 動物実験(ラット及びサル)で生殖器に組織学的障害が認められた。

「IX.2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照(p.56、57)。

15.2.3 動物実験(サル)で網膜浮腫が認められた。

「IX.2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照(p.56、57)。

国内臨床試験における副作用発現率は98.6%(72/73例)\*であった。主な副作用は、悪心90.4%(66例)、好中球減少87.7%(64例)、ALT(GPT)上昇71.2%(52例)、白血球減少64.4%(47例)、食欲減退63.0%(46例)、AST(GOT)上昇58.9%(43例)、倦怠感54.8%(40例)、便秘47.9%(35例)、嘔吐39.7%(29例)、血小板減少38.4%(28例)、γ-GTP 上昇38.4%(28例)、貧血32.9%(24例)であった。(承認時)

\* : 国内臨床試験のうち、本剤の初回投与量を1.2mg/m<sup>2</sup>とした患者を統合し、副作用発現率を算出した(第I相試験(10045020試験): 9例、第II相比較試験(10045030試験): 36例、第II相安全性試験(10045040試験): 28例)。



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

安全性評価対象例数	73例
副作用発現例数	72例
副作用発現率	98.6%

### 副作用一覧

症例数(%)

副作用*1	本剤(73例)			
	全グレード	グレード3*2	グレード4*2	グレード3*2以上
<b>副作用発現</b>	<b>72(98.6)</b>	<b>36(49.3)</b>	<b>32(43.8)</b>	<b>68(93.2)</b>
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>25(34.2)</b>	<b>17(23.3)</b>	<b>2( 2.7)</b>	<b>19(26.0)</b>
貧血	24(32.9)	15(20.5)	1( 1.4)	16(21.9)
発熱性好中球減少症	11(15.1)	10(13.7)	1( 1.4)	11(15.1)
<b>心臓障害</b>	<b>1( 1.4)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>
心不全	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>1( 1.4)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>
回転性めまい	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
<b>胃腸障害</b>	<b>69(94.5)</b>	<b>5( 6.8)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>5( 6.8)</b>
腹部不快感	2( 2.7)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
上腹部痛	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
大腸炎	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
便秘	35(47.9)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
下痢	10(13.7)	1( 1.4)	0( 0.0)	1( 1.4)
消化不良	3( 4.1)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
悪心	66(90.4)	4( 5.5)	0( 0.0)	4( 5.5)
口腔内不快感	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
口内炎	11(15.1)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
嘔吐	29(39.7)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
心窩部不快感	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>55(75.3)</b>	<b>2( 2.7)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>2( 2.7)</b>
胸痛	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
疲労	11(15.1)	1( 1.4)	0( 0.0)	1( 1.4)
注射部位反応	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
倦怠感	40(54.8)	1( 1.4)	0( 0.0)	1( 1.4)
粘膜の炎症	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
浮腫	2( 2.7)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
末梢性浮腫	6( 8.2)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
疼痛	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
発熱	12(16.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>4( 5.5)</b>	<b>1( 1.4)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>1( 1.4)</b>
歯肉炎	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
口腔カンジダ症	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
爪囲炎	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
肺炎	1( 1.4)	1( 1.4)	0( 0.0)	1( 1.4)
口腔ヘルペス	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
<b>臨床検査</b>	<b>72(98.6)</b>	<b>36(49.3)</b>	<b>32(43.8)</b>	<b>68(93.2)</b>
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52(71.2)	40(54.8)	9(12.3)	49(67.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43(58.9)	30(41.1)	5( 6.8)	35(47.9)
血中ビリルビン増加	6( 8.2)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8(11.0)	1( 1.4)	1( 1.4)	2( 2.7)
血中クレアチニン増加	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
血中ブドウ糖増加	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
心電図QT延長	4( 5.5)	1( 1.4)	0( 0.0)	1( 1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28(38.4)	23(31.5)	2( 2.7)	25(34.2)
リンパ球数減少	20(27.4)	12(16.4)	5( 6.8)	17(23.3)

同じ項目の副作用が複数発現した場合、最も高いグレード1つを記載した。

(承認時)

\*1: MedDRA/J Ver.16.1

\*2: CTCAE Ver.4.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用*1	本剤(73例)			
	全グレード	グレード3*2	グレード4*2	グレード3*2以上
好中球数減少	64(87.7)	26(35.6)	30(41.1)	56(76.7)
血小板数減少	28(38.4)	10(13.7)	5( 6.8)	15(20.5)
体重減少	2( 2.7)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
白血球数減少	47(64.4)	26(35.6)	19(26.0)	45(61.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	11(15.1)	2( 2.7)	0( 0.0)	2( 2.7)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>46(63.0)</b>	<b>7( 9.6)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>7( 9.6)</b>
脱水	1( 1.4)	1( 1.4)	0( 0.0)	1( 1.4)
高カリウム血症	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
低アルブミン血症	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
低カリウム血症	1( 1.4)	1( 1.4)	0( 0.0)	1( 1.4)
食欲減退	46(63.0)	6( 8.2)	0( 0.0)	6( 8.2)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>14(19.2)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>1( 1.4)</b>	<b>1( 1.4)</b>
関節痛	2( 2.7)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
背部痛	2( 2.7)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
筋骨格痛	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
筋肉痛	10(13.7)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
四肢痛	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
横紋筋融解症	1( 1.4)	0( 0.0)	1( 1.4)	1( 1.4)
<b>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)</b>	<b>1( 1.4)</b>	<b>1( 1.4)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>1( 1.4)</b>
腫瘍出血	1( 1.4)	1( 1.4)	0( 0.0)	1( 1.4)
<b>神経系障害</b>	<b>18(24.7)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>
脱髄	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
浮動性めまい	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
味覚異常	8(11.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
頭痛	9(12.3)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
末梢性ニューロパチー	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
<b>精神障害</b>	<b>1( 1.4)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>
不眠症	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>7( 9.6)</b>	<b>1( 1.4)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>1( 1.4)</b>
咳嗽	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
呼吸困難	1( 1.4)	1( 1.4)	0( 0.0)	1( 1.4)
鼻出血	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
しゃっくり	5( 6.8)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
胸水	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>5( 6.8)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>
脱毛症	2( 2.7)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
皮膚炎	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
湿疹	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
発疹	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
<b>血管障害</b>	<b>3( 4.1)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>	<b>0( 0.0)</b>
潮紅	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
リンパ浮腫	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
血管痛	1( 1.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)

同じ項目の副作用が複数発現した場合、最も高いグレード1つを記載した。

(承認時)

\*1: MedDRA/J Ver.16.1

\*2: CTCAE Ver.4.0

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

#### (2) 安全性薬理試験<sup>53~55)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
中枢神経系	雄性ラット	単回静脈内投与	12.5、25、50 $\mu$ g/kg	行動、神経学的障害、自律神経に対する有害な影響なし
心血管系	hERG遺伝子導入HEK293細胞	<i>in vitro</i>	0.01~10 $\mu$ mol/L	溶媒と比較して、トラベクテジン0.01~3 $\mu$ mol/Lでは膜Kチャネル電流(IKr)への有意な影響なし(p<0.05, Mann-Whitney U検定) 10 $\mu$ mol/Lでは軽度の影響(溶媒対照と比較してIKrが約10%減少)
	麻酔サル	単回1時間持続静脈内投与	90 $\mu$ g/kg	心拍数、第II誘導ECGパラメータ(RR間隔、PR間隔、QT間隔、QTcF間隔、QTcV間隔、QRS時間)、ECG波形及び調律、左心室の変数である心拍出量、一回心拍出量への影響なし
呼吸器系	麻酔サル	単回1時間持続静脈内投与	90 $\mu$ g/kg	呼吸機能への影響なし

hERG：ヒトether-a-go-go関連遺伝子

#### (3) その他の薬理試験<sup>56)</sup>

##### 正常造血細胞に対する影響(*in vitro*)

本剤の骨髄/血液毒性の可能性を評価するため、幹細胞コロニー形成アッセイ法を用いて顆粒球マクロファージ系細胞(CFU-GM)、赤芽球バースト形成細胞(BFU-E)、巨核球コロニー形成細胞(CFU-Meg)及び多能性前駆細胞(CFU-Mix)にトラベクテジンを1~24時間処理した。マウス前駆細胞及びヒト前駆細胞で増殖阻害を認め、1~3時間の処理後より有意に増殖が阻害された。CFU-Megは他の前駆細胞よりトラベクテジンの感受性が高かった。これは、本剤が投与された患者で血小板数減少が発現しやすい可能性があることを示唆している。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>57~61)</sup>

トラバクテジンの単回投与試験では、体重及び摂餌量減少、肝胆道系、リンパ・造血器系、消化管の毒性変化、投与部位の刺激性がみられた。単回投与後の最大耐量(MTD)は、雄性マウスでは100 µg/kg、雄性ラットでは75 µg/kg、雌性ラットでは50 µg/kg、雌雄のイヌではいずれも27 µg/kgであった。

投与量 (µg/kg)	動物種	投与方法	観察期間	結果
100,150,200	マウス/MF1、雄	単回急速静脈内投与	投与後14日、42日、56日	概略の致死量：100~150µg/kg MTD：100µg/kg
9,75,90	ラット/Fischer344、雌雄	単回急速静脈内投与	投与後8日、29日	概略の致死量：雄 >90µg/kg 雌9~75µg/kg MTD：雄90µg/kg 雌9µg/kg
雄75,100 雌50,100	ラット/SD、雌雄	単回3時間持続静脈内投与	投与後14日間	概略の致死量：雄75~100µg/kg 雌50~100µg/kg MTD：雄75µg/kg 雌50µg/kg
50	ラット/SD、雌雄	単回3時間又は24時間持続静脈内投与	投与後3日間、又は3週間	概略の致死量：>50µg/kg MTD：50µg/kg
10,27,35	イヌ/ビーグル、雌雄	単回急速静脈内投与	投与後8日間、又は29日間	概略の致死量：>35µg/kg MTD：27µg/kg

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>62~68)</sup>

投与量 (µg/kg)	動物種	投与期間 (投与経路)	結果
40,60,80	マウス/CD <sub>2</sub> F <sub>1</sub> 、雌雄	5日間 (急速静脈内投与)	概略の致死量：40µg/kg 主な毒性：体重減少、骨髄抑制(赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、網状赤血球数、好酸球数、好中球数の減少、骨髄細胞及び巨核球数の減少)など 回復性：回復性あり
雄10,25,50,75 雌2.5,10,25,50	ラット/SD、雌雄	3週間ごとに1回、3サイクル (3時間持続静脈内投与)	概略の致死量：50µg/kg 主な毒性：体重減少、肝毒性(トランスアミナーゼ及び総ビリルビンの増加、肝臓の限局性壊死、胆管炎、胆管過形成)、投与局所の炎症及び壊死、骨髄抑制(白血球数減少、骨髄細胞減少、リンパ系組織の萎縮)、精巣の精上皮変性、精子巨細胞の出現及び精巣上体の細胞残屑、雌性ラットの性周期の若干の遅延など 特に肝毒性の程度は雄性ラットよりも雌性ラットで顕著であった 回復性：肝毒性は不可逆的であったが、骨髄抑制は回復性あり
5,8,11	イヌ/ビーグル、雌雄	5日間 (急速静脈内投与)	主な毒性：体重・摂餌量減少、リンパ造血器系毒性(白血球数減少、血小板数減少、骨髄細胞の減少、胸腺及びリンパ節のリンパ球減少)、肝毒性(ALP、ALT、AST、γ-GTP及びコレステロールの増加、総蛋白値及びアルブミンの減少、グリコーゲン減少、門脈周囲の炎症、門脈周囲の浮腫及び胆管過形成)など 回復性：肝臓の変化を除き回復性あり

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験<sup>62~68)</sup>  
(続き)

投与量 (μg/kg)	動物種	投与期間 (投与経路)	結果
25,50,75,75* (4サイクル目はそれぞれ120, 75,100,100*)  *: 24時間持続静脈内投与	サル/ カニクイ、 雌雄	3週間ごとに1回投与を4サイクル(3時間又は24時間持続静脈内投与)	概略の致死量: 75μg/kg以上 主な毒性: 自発運動の低下、貧血、白血球数の減少、肝毒性(AST値及びALT値増加、肝細胞肥大、肝細胞変性、壊死及び炎症)、CPK値の増加、骨髄細胞の減少、脾臓及び胸腺のリンパ球減少、腎尿細管拡張、投与局所の刺激性など
1週間ごとに1回投与: 10,20,30 3週間ごとに1回投与: 70	サル/ カニクイ、 雌雄	1週間ごとに1回投与又は3週間ごとに1回投与、3~4サイクル(3時間持続静脈内投与)	概略の致死量: 70μg/kg 主な毒性: 貧血、骨髄細胞の減少、胸腺及びリンパ節の萎縮、AST値、ALT値、CPK値、LDH値の増加、投与局所の刺激性など
25,50,70	サル/ カニクイ、 雌雄	3週間ごとに1回投与、4サイクル(24時間持続静脈内投与)	概略の致死量: 50μg/kg(重篤な投与局所の刺激性又は一般状態の悪化による安楽死) 主な毒性: 貧血、白血球数減少、血小板数の増加、フィブリノーゲンの増加、無機リンの低下、BUN及びクレアチニン増加、尿管拡張を伴った腎臓の腫大又は蒼白化、胸腺の縮小、投与局所の刺激性、未熟精巣など
25,35,50,65	サル/ カニクイ、 雌雄	3週間ごとに1回投与、4~8サイクル(3時間持続中心静脈カテーテル投与)	概略の致死量: 35μg/kg 主な毒性: 摂餌量減少、体温上昇又は下降、四肢・指・腰部・腹部又は胸部の腫脹、白血球数及び好中球数の減少、貧血、ALP、BUN及びクレアチニンの増加、胸腺の萎縮及び骨髄細胞の減少、投与局所の刺激性(二次変化である腎臓の間質及び肝類洞の炎症性変化を含む)、睪腺房の脱顆粒、網膜浮腫など 回復性: 投与局所の刺激性を除き回復性あり

(3) 遺伝毒性試験<sup>49~51)</sup>

微生物(ネズミチフス菌株及び大腸菌株)を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた染色体異常試験、マウスの小核試験を行った結果、トラバクテジンは*in vitro*及びマウスの試験系で遺伝毒性を示した。  
「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照 (p.52)。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験<sup>69,70)</sup>

トラバクテジンは、ラット(0.1、0.5、2.5 μg/kg)又はウサギ(0.3、0.75、2.0 μg/kg)で胚毒性又は催奇形性は認められなかったが、母体に対する毒性のために、生殖発生毒性試験で用いた投与量は国内の臨床用量の1.2mg/m<sup>2</sup>より低い用量が投与の限界であったため、これらの試験の結果は、ヒトへの外挿性が乏しいと考えられる。  
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由、Ⅷ.6. (5) 妊婦、Ⅷ.12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照 (p.43、46、52)。

(6) 局所刺激性試験<sup>52)</sup>

ウサギの局所刺激性試験では、2.5 μg/mLのトラバクテジンの静脈内投与及び静脈傍組織内(皮下及び筋肉内)投与により顕著な局所刺激性が生じることが示され、静脈傍では特に刺激性が強く壊死及び潰瘍を認めた。  
「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照 (p.50、51)。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 製剤 毒薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること</li><li>・ 有効成分 トラベクテジン：毒薬</li></ul>
2. 有効期間	5年 (外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと)
3. 包装状態での貯法	2～8℃に保存すること。
4. 取扱い上の注意	設定されていない 「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照 (p.9)。
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり (医療関係者向けwebサイト <a href="https://www.taiho.co.jp/medical/product/list/">https://www.taiho.co.jp/medical/product/list/</a> へ掲載) その他の患者向け資材：「ヨンデリス <sup>®</sup> の治療を受けられる方とご家族へ 治療のてびき」 (患者向けwebサイト <a href="https://www.taiho.co.jp/patients/yondelis/check.html">https://www.taiho.co.jp/patients/yondelis/check.html</a> 参照) 「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照 (p.68)。

X. 管理的事項に関する項目

6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：パゾパニブ塩酸塩、ドキシソルピシン塩酸塩、イホスファミド												
7. 国際誕生年月日	2007年9月17日												
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	承認年月日：2015年9月28日 承認番号：ヨンデリス点滴静注用 0.25mg：22700AMX01019000 ヨンデリス点滴静注用 1mg     ：22700AMX01020000 薬価基準収載年月日：2015年11月26日 販売開始年月日：2015年12月7日												
9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更 追加等の年月日及び その内容	該当しない												
10. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	該当しない												
11. 再審査期間	10年（2015年9月28日～2025年9月27日）												
12. 投薬期間制限 に関する情報	該当しない												
13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT番号(9桁)</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヨンデリス点滴静注用 0.25mg</td> <td>124493901</td> <td>4291431D1027</td> <td>622449301</td> </tr> <tr> <td>ヨンデリス点滴静注用 1mg</td> <td>124494601</td> <td>4291431D2023</td> <td>622449401</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT番号(9桁)	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	ヨンデリス点滴静注用 0.25mg	124493901	4291431D1027	622449301	ヨンデリス点滴静注用 1mg	124494601	4291431D2023	622449401
販売名	HOT番号(9桁)	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										
ヨンデリス点滴静注用 0.25mg	124493901	4291431D1027	622449301										
ヨンデリス点滴静注用 1mg	124494601	4291431D2023	622449401										
14. 保険給付上の注意	該当しない												



## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Grimer, R. et al. : Sarcoma, 506182 (2010) (PMID : 20634933)
- 2) ヨンデリス点滴静注用の安定性試験, 社内資料, 研究報告書No.529 (2015)
- 3) ヨンデリス点滴静注用の溶解後及び希釈後の安定性試験, 社内資料, 研究報告書No.530 (2015)
- 4) Le Cesne, A. et al. : Eur. J. Cancer, 48, 3036 (2012) (PMID : 22749255)
- 5) 悪性軟部腫瘍患者を対象とした24時間投与方法におけるET-743の第I相臨床試験, 社内資料, 研究報告書No.508 (2015)
- 6) 染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍患者を対象としたET-743の第II相臨床試験, 社内資料, 研究報告書No.509 (2015)
- 7) 染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍患者を対象としたET-743の安全性試験, 社内資料, 研究報告書No.510 (2015)
- 8) Demetri, G. D. et al. : J. Clin. Oncol., 27, 4188 (2009) (PMID : 19652065)
- 9) トラベクテジン単回投与による心電図のQT間隔延長の潜在的可能性を評価する単盲検, 多施設共同, プラセボ対照, 逐次デザイン試験, 社内資料, 研究報告書No.507 (2015)
- 10) An Open-Label, Multicenter Study to Assess the Potential Effects of Rifampin on the Pharmacokinetics of Trabectedin in Subjects with Advanced Malignancies [ET743-OVC-1002], 社内資料, 研究報告書No.520 (2015)
- 11) An Open-Label, Multicenter Study to Assess the Potential Effects of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Trabectedin in Subjects with Advanced Malignancies [ET743-OVC-1003], 社内資料, 研究報告書No.519 (2015)
- 12) Pharmacokinetics in Phase II Clinical Trial of ET-743 as 2nd or 3rd Line Treatment in Patients With Advanced Stage and/or Metastatic Soft Tissue Sarcoma [ET-B-010-99], 社内資料, 研究報告書No.553 (2015)
- 13) Pharmacokinetics in the study titled "Phase I Pharmacokinetic Study to Determine the Safety of Ecteinascidin-743 (ET-743) Administered as a Continuous Intravenous Infusion Over 24 Hours Every 21 Days In Patients With Solid Tumors" [ET-A-002-95], 社内資料, 研究報告書No.552 (2015)
- 14) Mass balance study of ET-743 administered as a 3- or 24-Hour intravenous infusion to patients with advanced cancer [ET-A-013-01], 社内資料, 研究報告書No.517 (2015)
- 15) Pommier, Y. et al. : Biochemistry, 35, 13303 (1996) (PMID : 8873596)
- 16) Zewail-Foote, M. et al. : J. Med. Chem., 42, 2493 (1999) (PMID : 10411470)
- 17) Takebayashi, Y. et al. : Nat. Med., 7, 961 (2001) (PMID : 11479630)
- 18) Tavecchio, M. et al. : Eur. J. Cancer, 44, 609 (2008) (PMID : 18243687)
- 19) Minuzzo, M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 6780 (2000) (PMID : 10841573)
- 20) Friedman, D. et al. : Cancer Res., 62, 3377 (2002) (PMID : 12067978)
- 21) Allavena, P. et al. : Cancer Res., 65, 2964 (2005) (PMID : 15805300)
- 22) Germano, G. et al. : Cancer Cell, 23, 249 (2013) (PMID : 23410977)
- 23) Forni, C. et al. : Mol. Cancer Ther., 8, 449 (2009) (PMID : 19190116)
- 24) Grohar, P. J. et al. : Neoplasia, 13, 145 (2011) (PMID : 21403840)
- 25) ヒト悪性骨軟部腫瘍由来細胞株に対するTrabectedin(ET-743)の増殖抑制効果及びTRS由来細胞株とnon-TRS由来細胞株の比較[13SA01試験], 社内資料, 研究報告書No.500 (2015)
- 26) ヒト滑膜肉腫由来細胞株SYO-1のヌードマウス皮下移植腫瘍に対するTrabectedin(ET-743)の抗腫瘍効果及びその用量反応性[13TA06試験], 社内資料, 研究報告書No.506 (2015)

## 1. 引用文献(続き)

- 27) ヒトユーイング肉腫由来細胞株SK-ES-1のヌードマウス皮下移植腫瘍に対する Trabectedin(ET-743)の抗腫瘍効果「13TA01試験」, 社内資料, 研究報告書No.501 (2015)
- 28) ヒト胞巣型横紋筋肉腫由来細胞株SJCRH30のヌードマウス皮下移植腫瘍に対する Trabectedin(ET-743)の抗腫瘍効果「13TA02試験」, 社内資料, 研究報告書No.502 (2015)
- 29) ヒト骨肉腫由来細胞株KHOS/NPのヌードマウス皮下移植腫瘍に対する Trabectedin (ET-743)の抗腫瘍効果「13TA03試験」, 社内資料, 研究報告書No.503 (2015)
- 30) ヒト横紋筋肉腫由来細胞株RDのヌードマウス皮下移植腫瘍に対する Trabectedin(ET-743)の抗腫瘍効果「13TA04試験」, 社内資料, 研究報告書No.504 (2015)
- 31) ヒト平滑筋肉腫由来細胞株SK-LMS-1のヌードマウス皮下移植腫瘍に対する Trabectedin(ET-743)の抗腫瘍効果「13TA05試験」, 社内資料, 研究報告書No.505 (2015)
- 32) Di Giandomenico, S. et al. : Oncogene, 33, 5201 (2014) (PMID : 24213580)
- 33) 「染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍患者を対象としたET-743の第II相臨床試験」における薬物動態の検討「14DA07」, 社内資料, 研究報告書No.525 (2015)
- 34) 悪性軟部腫瘍患者を対象とした24時間投与方法におけるET-743の第I相臨床試験の薬物動態の検討「10DA13」, 社内資料, 研究報告書No.524 (2015)
- 35) Statistical analysis to assess dose proportionality of the PK parameters of YONDELIS, 社内資料, 研究報告書No.511 (2015)
- 36) Population Pharmacokinetic Analysis of Trabectedin (ET-743) in Subjects With Cancer, 社内資料, 研究報告書No.528 (2015)
- 37) Plasma kinetics and tissue distribution of R279741 after a single intravenous bolus of  $^{14}\text{C}$ -R279741 at 61  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in the male Sprague-Dawley rat 「FK4260」, 社内資料, 研究報告書No.512 (2015)
- 38) Placental and embryo fetal transfer study of  $^{14}\text{C}$ -ET-743 in pregnant rats 「PBC040-101」, 社内資料, 研究報告書No.516 (2015)
- 39) Tumor tissue distribution of  $^{14}\text{C}$ -R279741 ( $^{14}\text{C}$ -ET-743) following single intravenous administration at 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in MCF7 human mammary carcinoma implanted female Balb/c nude mice 「FK4698」, 社内資料, 研究報告書No.513 (2015)
- 40) Mass balance study of  $^{14}\text{C}$ -ET-743 in rats 「CD02/8300FC」, 社内資料, 研究報告書 No.514 (2015)
- 41) The plasma protein binding and blood distribution of R279741 (ET-743) in animals and man 「FK4248」, 社内資料, 研究報告書No.515 (2015)
- 42) An *in-vitro* study on the metabolism of R279741 (ET-743) in liver subcellular fractions of male Cynomolgus monkey and man, and in *E.coli* membranes containing heterologously expressed human CYPs, and on the identification of the cytochrome P-450 isoenzymes involved in its metabolism 「FK5191」, 社内資料, 研究報告書No.526 (2015)
- 43) Protein binding of ET-743 and displacement by various ligands at clinical relevant plasma concentrations) 「ET-743\FIN\061」, 社内資料, 研究報告書No.521 (2015)
- 44) Effects of trabectedin on selected cytochrome P450 activities in human liver microsomes : Prediction of drug interactions 「FK5303」, 社内資料, 研究報告書No.522 (2015)
- 45) Study on the potential CYP induction by ET-743 in human cultured hepatocytes 「CT-169」, 社内資料, 研究報告書No.523 (2015)
- 46) Beumer, J-H. et al. : Invest. New Drugs, 25, 1 (2007) (PMID : 16633714)

## XI. 文献

### 1. 引用文献(続き)

- 47) Toxicology and disposition of ET-743 in mdrlab knockout mice and wild-type controls [ET-743\fin\120], 社内資料, 研究報告書No.527 (2015)
- 48) An Open-Label, Multicenter, Pharmacokinetic Study of Trabectedin in Subjects with Advanced Malignancies and Hepatic Dysfunction [ET743-OVC-1004], 社内資料, 研究報告書No.556 (2016)
- 49) *Salmonella/Escherichia coli* plate incorporation mutagenicity assay, 社内資料, 研究報告書No.539 (2015)
- 50) *In vitro* mammalian chromosome aberration test, 社内資料, 研究報告書No.536 (2015)
- 51) Mammalian erythrocyte micronucleus test, 社内資料, 研究報告書No.537 (2015)
- 52) Acute intravenous and paravenous study of the irritation potential of ecteinascidin (ET-743) in rabbits, 社内資料, 研究報告書No.551 (2015)
- 53) Single Dose Intravenous Safety Pharmacology Study in the Rat : Modified Irwin's Test, 社内資料, 研究報告書No.535 (2015)
- 54) Effects of trabectedin (ET-743; R279741; JNJ-17027907-AAA-23605869; yondelis™) on the membrane K<sup>+</sup> current (IKr) in HERG-transfected HEK293 cells compared to astemizole [anti-tumor drug], 社内資料, 研究報告書No.538 (2015)
- 55) Effect of Trabectedin (ET-743) on General Haemodynamics and Respiratory Variables in Anaesthetised Cynomolgus Primates, 社内資料, 研究報告書No.546 (2015)
- 56) Albella, B. et al. : Eur. J. Cancer, 38, 1395 (2002) (PMID : 12091072)
- 57) A single dose toxicity and recovery investigation in the mouse by the intravenous route with ET 743, 社内資料, 研究報告書No.531 (2015)
- 58) Ecteinascidin 743 (NSC 648766) single dose toxicity study in Fischer 344 rats, 社内資料, 研究報告書No.541 (2015)
- 59) Single dose intravenous toxicity study with 2-week recovery in the rat, 社内資料, 研究報告書No.533 (2015)
- 60) Single dose intravenous toxicity study with 3-week recovery in the rat, 社内資料, 研究報告書No.534 (2015)
- 61) Ecteinascidin 743 (NSC 648766) single dose toxicity study in Beagle dogs, 社内資料, 研究報告書No.542 (2015)
- 62) Five daily dose toxicity study of ecteinascidin 743 (NSC-648766) in CD<sub>2</sub>F<sub>1</sub> mice, 社内資料, 研究報告書No.540 (2015)
- 63) 6-week intermittent intravenous toxicity study with 3-week recovery in the rat, 社内資料, 研究報告書No.532 (2015)
- 64) Intravenous toxicity study of ecteinascidin 743 (ET743) administered for five consecutive days in Beagle dogs, 社内資料, 研究報告書No.548 (2015)
- 65) Dose range-finding toxicity study following 4-cycles of administration by intravenous infusion to cynomolgus monkeys, 社内資料, 研究報告書No.543 (2015)
- 66) Dose range-finding toxicity study following 3 or 4-cycles of administration by intravenous infusion to cynomolgus monkeys, 社内資料, 研究報告書No.544 (2015)
- 67) Chronic toxicity study following 4-cycles of administration by intravenous infusion to cynomolgus monkeys, 社内資料, 研究報告書No.545 (2015)
- 68) Trabectedin (ET-743) : Chronic Toxicity Study Following 8 Cycles of Administration by Intravenous Infusion to Cynomolgus Monkeys With 8 Weeks of Recovery, 社内資料, 研究報告書No.547 (2015)

- |             |  |
|-------------|--|
| 1. 引用文献(続き) | <p>69) Intravenous developmental toxicity study of ecteinascidin 743 (ET-743) in rats, 社内資料, 研究報告書No.549 (2015)</p> <p>70) Intravenous developmental toxicity study of ecteinascidin 743 (ET-743) in rabbits, 社内資料, 研究報告書No.550 (2015)</p> |
| 2. その他の参考文献 | 該当資料なし   |

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、「アントラサイクリン系薬剤及びイホスファミドに無効、又はこれらの薬剤の投与に適さない成人の進行悪性軟部腫瘍の治療」の効能で2007年9月17日に欧州連合/欧州経済領域(フランス、ドイツ、英国など31ヵ国)で承認を取得し、2015年7月時点で、欧州、カナダ、インド、ロシアを含む世界77ヵ国で承認を取得している。

「アントラサイクリン系薬剤を含む前治療歴のある、切除不能又は転移性の脂肪肉腫又は平滑筋肉腫の治療」の効能で2015年10月23日に米国で承認を取得している。

「ペグ化リポソームドキシソルピシンとの併用によるプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌の治療」の効能で2009年7月にフィリピン、2009年10月に欧州連合/欧州経済領域で承認を取得し、2015年7月時点で、カナダ、インド、ロシアを含む世界70ヵ国で承認を取得している。欧州連合/欧州経済領域及び米国における使用状況を下記に示す。

#### 欧州連合/欧州経済領域における使用状況(2020年9月時点)

国名 (販売名) 承認年月日	剤形・含量	効能又は効果	用法及び用量
欧州連合/ 欧州経済領域 (YONDELIS®) 2007年9月17日	凍結乾燥注射剤 トラベクテジンとして 0.25mg/vial 1mg/vial	アントラサイクリン系薬剤 及びイホスファミドに無 効、又はこれらの薬剤の 投与に適さない成人の 進行性悪性軟部腫瘍 の治療	本剤1.5mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を24時間かけて点滴静注し、これを3週間ごとに繰り返す
欧州連合/ 欧州経済領域 (YONDELIS®) 2009年10月28日	凍結乾燥注射剤 トラベクテジンとして 0.25mg/vial 1mg/vial	ペグ化リポソームドキシソルピシンとの併用によるプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌の治療	ペグ化リポソームドキシソルピシン30mg/m <sup>2</sup> の投与直後に、本剤1.1mg/m <sup>2</sup> を3時間かけて点滴静注し、これを3週間ごとに繰り返す

#### 米国における使用状況(2020年6月時点)

国名 (販売名) 承認年月日	剤形・含量	効能又は効果	用法及び用量
米国 (YONDELIS®) 2015年10月23日	凍結乾燥注射剤 トラベクテジンとして 1mg/vial	アントラサイクリン系薬剤を含む前治療歴のある、切除不能又は転移性の脂肪肉腫又は平滑筋肉腫の治療	本剤1.5mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を中心静脈から24時間かけて点滴静注し、これを3週間ごとに繰り返す

#### 本邦における効能又は効果

悪性軟部腫瘍

#### 本邦における用法及び用量

通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 海外における臨床支援  
情報

1) 妊婦に対する海外情報(欧州連合/欧州経済領域及び米国)

本邦の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りで、欧州連合/欧州経済領域の添付文書、米国の添付文書の記載と異なる。

①本邦における使用上の注意の記載

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.4 生殖能を有する者**

**9.4.1** 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

**9.4.2** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。

**9.4.3** 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。

**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。ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行が確認されており、胎児への影響又は催奇形性を示す可能性がある。[2.2、9.4.2参照]

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトでの乳汁移行に関するデータはない。

②欧州連合/欧州経済領域の添付文書(SPC：2020年9月版)の記載

**Fertility, pregnancy and lactation**

Pregnancy

No sufficient clinical data on exposed pregnancies are available. However, based on its known mechanism of action, trabectedin may cause serious birth defects when administered during pregnancy. Trabectedin crossed the placenta when administered to pregnant rats. Trabectedin should not be used during pregnancy. If pregnancy occurs during treatment, the patient must be informed of the potential risk to the foetus and be monitored carefully. If trabectedin is used at the end of pregnancy, potential adverse reactions should be monitored carefully in the newborns.

*Women of childbearing potential*

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment and 3 months thereafter, and immediately inform the treating physician if a pregnancy occurs.

If pregnancy occurs during treatment the possibility of genetic counselling should be considered.

Breast-feeding

It is not known whether trabectedin is excreted in human milk. The excretion of trabectedin in milk has not been studied in animals. Breast-feeding is contraindicated during treatment and 3 months thereafter.

Fertility

Men in fertile age must use effective contraception during treatment and 5 months after treatment.

Trabectedin can have genotoxic effects. Advice on conservation of ovules or sperm should be sought prior to treatment because of the possibility of irreversible



2. 海外における臨床支援  
情報(続き)

infertility due to therapy with Yondelis.

Genetic counselling is also recommended for patients wishing to have children after therapy.

③米国の添付文書(PRESCRIBING INFORMATION：2020年6月版)の記載

**Pregnancy**

**Risk Summary**

Based on its mechanism of action, trabectedin can cause fetal harm when administered during pregnancy. There are no available data with the use of YONDELIS during pregnancy. Animal reproductive and developmental studies at relevant doses have not been conducted with trabectedin; however, placental transfer of trabectedin was demonstrated in pregnant rats. Advise pregnant woman of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown; however, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2 to 4% and of miscarriage is 15 to 20% of clinically recognized pregnancies.

**Lactation**

**Risk Summary**

There are no data on the presence of trabectedin in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from YONDELIS in breastfed infants, advise a nursing woman to discontinue nursing during treatment with YONDELIS.

**Females and Males of Reproductive Potential**

**Pregnancy Testing**

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating YONDELIS.

**Contraception**

***Females***

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during and for 2 months after the last dose of YONDELIS.

***Males***

YONDELIS may damage spermatozoa, resulting in possible genetic and fetal abnormalities. Advise males with a female sexual partner of reproductive potential to use effective contraception during and for 5 months after the last dose of YONDELIS.

**Infertility**

YONDELIS may result in decreased fertility in males and females.

2. 海外における臨床支援  
情報(続き)

## 2) 小児等に関する記載(欧州連合/欧州経済領域及び米国)

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りで、欧州連合/欧州経済領域の添付文書、米国の添付文書の記載と異なる。

## ①本邦における使用上の注意の記載

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****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。

## ②欧州連合/欧州経済領域の添付文書(SPC：2020年9月版)の記載

*Paediatric population*

Yondelis should not be used in children below 18 years with paediatric sarcomas because of efficacy concerns.

## ③米国の添付文書(PRESCRIBING INFORMATION：2020年6月版)の記載

**Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

## 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	該当資料なし
(1) 粉碎	該当資料なし
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当資料なし
2. その他の関連資料	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 適正使用ガイド</li><li>・ 適正使用ガイド詳細版</li><li>・ 患者向け資材：「ヨンデリス®の治療を受けられる方とご家族へ 治療のてびき」 (患者向けwebサイト：<a href="https://www.taiho.co.jp/patients/yondelis/check.html">https://www.taiho.co.jp/patients/yondelis/check.html</a> 参照)</li></ul>



製造販売元  
資料請求先  
(医薬品情報課)



大鵬薬品工業株式会社  
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27  
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>

