

安全かつ適正にご使用いただくために

適正使用ガイド

本適正使用ガイドは、ヨンデリスを安全かつ適正に使用していただくため、患者の選択、特に注意を要する副作用とその対策、治療期間中の注意事項等について解説しています。

ご熟読いただき、ヨンデリスを適正に使用するためのガイドとしてご活用下さい。

ヨンデリスの特に注意を要する副作用として、以下が報告されています。

- 肝不全、肝機能障害
- 骨髄抑制、感染症
- 横紋筋融解症
- 心機能障害
- 注射部位反応

抗悪性腫瘍剤

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)

薬価基準収載

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

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。

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]

はじめに

ヨンデリス®点滴静注用(一般名:トラベクテジン、以下本剤)は、DNAの副溝部分に結合し、DNAの修復機構や細胞増殖に関わる遺伝子群の転写を制御する抗悪性腫瘍剤です。

本剤は2015年9月に「悪性軟部腫瘍」を適応症として、製造販売承認を取得しました。▶P.22 [Drug Information] 参照

本剤では特に注意を要する副作用として、肝不全・肝機能障害、骨髄抑制・感染症、横紋筋融解症、心機能障害、注射部位反応が報告されています。この適正使用ガイドでは、本剤を安全かつ適正にご使用いただくために、これら副作用の発現状況及びその対策を中心に、患者の選択、治療期間中の注意事項などを解説しました。

ご熟読いただき、本剤を適正に使用するためのガイドとしてご活用下さい。

*本ガイドでは、本剤の安全性評価は国内第I相試験(10045020試験)及び国内第II相試験(10045030試験及び10045040試験)のうち本剤の初回投与量を1.2mg/m²で投与した患者73例(以下、国内臨床試験と略す)で発現した副作用、特定使用成績調査で発現した副作用及び海外(臨床試験及び製造販売後を含む)で発現した副作用に基づき記載しました。

<監修>

国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 科長

医療法人 それいゆ会 こだま病院 統括診療部長(整形外科)

公益財団法人 がん研究会有明病院 副院長 総合腫瘍科 部長

川井 章 先生

上田 孝文 先生

高橋 俊二 先生

効能又は効果	4
●効能又は効果	4
●効能又は効果に関連する注意	4
国内第Ⅱ相比較試験(10045030試験)における有害事象発現状況	5
特に注意を要する副作用	6
●肝不全、肝機能障害	6
●骨髄抑制、感染症	9
●横紋筋融解症	12
●心機能障害	14
●注射部位反応	15
Q&A	17
●対象患者に関する事項	17
Q1 化学療法未治療例における本剤の有効性・安全性は?	17
Q2 国内第Ⅱ相比較試験(10045030試験)の有効性の結果を教えてください。	17
Q3 肝機能障害を有する患者への投与は可能ですか?	18
●用法・用量に関する事項	19
Q4 国内臨床試験では前投薬は行われていましたか?	19
Q5 本剤の投与開始基準を教えてください。	19
Q6 本剤の投与量の調節方法について教えてください。	19
●その他	20
Q7 治験時の検査スケジュールについて教えてください。	20
Q8 妊娠、授乳及び避妊について教えてください。	20
参考	21
●国内臨床試験における副作用発現状況(承認時)	21
●Drug Information	22

効能又は効果

悪性軟部腫瘍

効能又は効果に関連する注意

- ・国内臨床試験は化学療法既治療例を対象に実施しており、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ません。▶P.17[Q&A1]参照
- ・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ません。
- ・添付文書の「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って下さい。

●以下の患者については、投与が推奨されません。

- ・化学療法が未治療の症例
- ・国内第Ⅱ相比較試験(10045030試験)で登録された組織型(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、隆起性皮膚線維肉腫、胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫、類血管腫線維性組織球腫、線維形成性小細胞腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫及び間葉型軟骨肉腫)以外の症例

●本剤は国内第Ⅱ相試験の結果に基づいて、有効性及び安全性が検討されており、臨床試験成績を十分に理解した上で本剤以外の治療の実施についても慎重に検討して下さい。

本試験はアントラサイクリン系などの使用可能な抗悪性腫瘍剤による治療後に病勢進行が認められた進行又は再発悪性軟部腫瘍患者を対象に、無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目とし、本剤のベストサポータティブケア (BSC) に対する優越性の検討を目的として実施されました。

その結果、本剤投与群のBSC群に対するPFSの優越性が確認されましたが、以下に示したグレード3以上の有害事象もBSC群に比べ多く認められました。特に、骨髄抑制及び肝機能検査値異常は高頻度かつ程度が高い有害事象であり、また、横紋筋融解症は頻度は低いが高頻度かつ程度が高い有害事象であり、注意が必要と考えられました。

■BSC群に比し本剤投与群で発現頻度が高いグレード3以上の有害事象

症例数 (%)

有害事象*	本剤投与群 (36例)		BSC群 (37例)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
有害事象発現	36 (100.0)	34 (94.4)	24 (64.9)	5 (13.5)
血液およびリンパ系障害				
貧血	11 (30.6)	7 (19.4)	1 (2.7)	1 (2.7)
発熱性好中球減少症	5 (13.9)	5 (13.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害				
下痢	8 (22.2)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	32 (88.9)	3 (8.3)	3 (8.1)	0 (0.0)
亜イレウス	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	7 (19.4)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症				
肺炎	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (66.7)	22 (61.1)	0 (0.0)	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)	15 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (16.7)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図QT延長	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (27.8)	9 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	8 (22.2)	8 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	30 (83.3)	24 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	13 (36.1)	6 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	20 (55.6)	20 (55.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (8.3)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
高血糖	3 (8.3)	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	21 (58.3)	3 (8.3)	2 (5.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害				
横紋筋融解症	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	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)				
腫瘍疼痛	3 (8.3)	1 (2.8)	7 (18.9)	1 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)
低酸素症	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

*：有害事象についてはMedDRA Ver.16.1に従って集計し、CTCAE Ver.4.0に準じてグレード分類した。なお、同一症例に同一の有害事象が複数発現した場合には、最も高いグレードを記載した。

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悪性軟部腫瘍患者
 方法：21日間を1サイクルとして、本剤(初回投与量1.2mg/m²)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。
 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。

特に注意を要する副作用

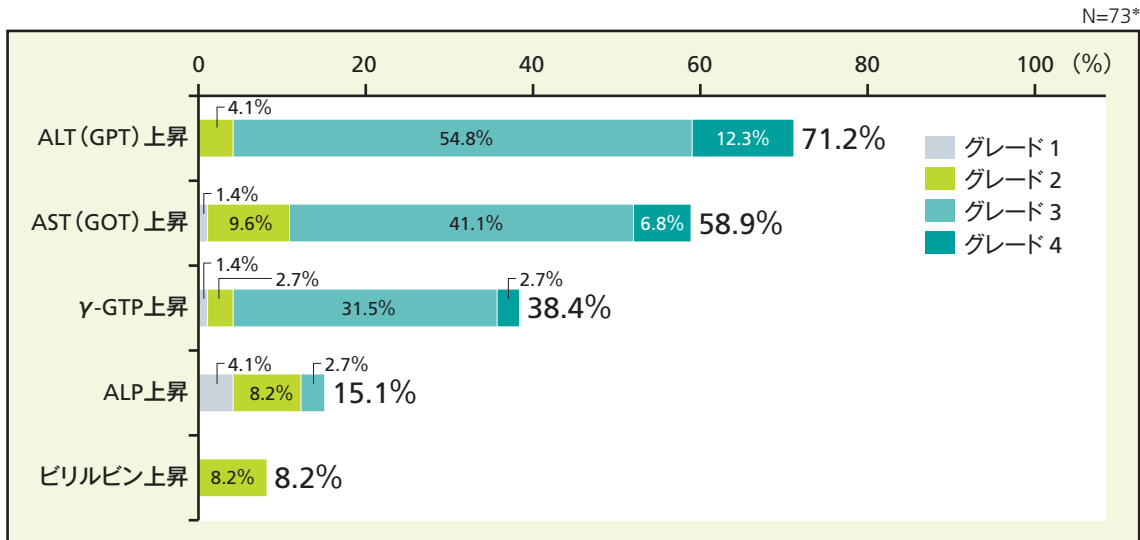
肝不全、肝機能障害

- 肝不全及びAST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- 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減量、休薬又は中止等の適切な処置を行って下さい。▶P.20 [Q&A7] 参照

発現状況

国内臨床試験における肝機能障害に関連する副作用の発現頻度は以下の通りです。

また、国内臨床試験では認められていませんが、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/m²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例が死亡に至りました。



*N=73：国内臨床試験のうち、本剤の初回投与量を1.2mg/m²とした患者を対象
グレード分類は、CTCAE Ver.4.0による

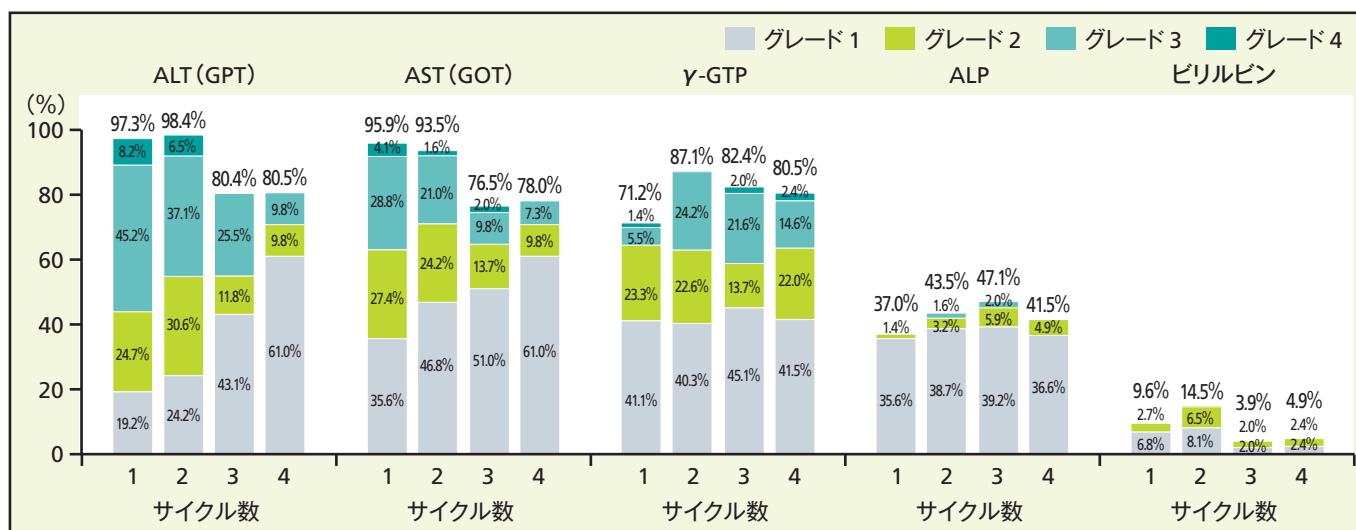
肝不全・肝機能障害関連の副作用*発現頻度は、国内臨床試験では全体で74.0% (54/73例)、グレード3以上で71.2% (52/73例) でした。また、特定使用成績調査の結果では、全体で77.0% (311/404例)、グレード3以上で42.8% (173/404例) でした。

*「肝不全、肝機能障害関連の副作用」は、「ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、肝機能異常、γ-GTP 上昇、ビリルビン 上昇、肝障害、高ビリルビン血症、黄疸、肝胆道系疾患、肝酵素異常、肝機能検査値上昇」を集計した。

発現パターン

国内臨床試験の臨床検査値を用いて、サイクル毎の肝機能障害の発現状況の推移について、国内臨床試験での平均投与サイクルであるサイクル4までの情報を以下 (P.7) に示しました。なお、サイクル5以降も同様の傾向を示しました。

サイクル1、2ではALT (GPT)、AST (GOT) 上昇が非常に高頻度に認められました。全体及びグレード3以上の発現頻度は、投与サイクルの継続により減少する傾向にありましたが、いずれの投与サイクルにおいても高頻度で認められました。γ-GTP 上昇については、サイクル1に比べてサイクル2以降でグレード3の発現頻度が高く、それに伴い、全体での発現頻度もサイクル2以降で高くなっていました。ALP及びビリルビン上昇は、他の肝機能検査項目に比べ、発現頻度かつ程度が低く、この傾向はサイクル1~4で同様でした。



サイクル1 (N=73)、サイクル2 (N=62)、サイクル3 (N=51)、サイクル4 (N=41)
グレード分類は、CTCAE Ver.4.0による

発現時期及び転帰

国内臨床試験において、グレード3以上の異常値を示した患者を対象にして、最高値、最高値を示すまでの期間の中央値及び最高値を示した日からグレード2以下まで回復するのに要した期間の中央値を以下に示しました。グレード3以上のAST (GOT) 及びALT (GPT) 上昇の最高値は、本剤投与から1週間以内、γ-GTP上昇は約2週間後に認められました。また、最高値を示した日からグレード2以下まで回復するのに要した期間はいずれも約1週間でした。

N=73

臨床検査項目	発現時期		回復時期
	最高値*1 : 中央値 (範囲)	最高値を示すまでの期間*2 : 中央値 (範囲)	最高値から回復までの期間 : 中央値 (範囲)
AST (GOT)	256.0 IU/L (156-3621 IU/L)	5.0日 (2-37日)	6.0日 (1-14日)
ALT (GPT)	275.0 IU/L (140-3183 IU/L)	7.0日 (2-35日)	8.0日 (1-17日)
γ-GTP	360.0 IU/L (238.0-1997.0 IU/L)	15.0日 (7-38日)	9.5日 (3-25日)

*1 : サイクルごとで、グレード3以上の値での最高値

*2 : グレード3以上の異常値が発現したサイクルの投与開始日から最高値を示した日までの期間

国内臨床試験で発現したAST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP及びビリルビン上昇の副作用に対して、本剤の減量、休薬延長又は試験中止した割合を以下に示しました。

AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP及びビリルビン上昇は、休薬等の適切な処置によりほとんどが回復又は軽快しました。

N=73

副作用	発現頻度	減量	休薬延長	試験中止
AST (GOT) 上昇	43 (58.9%)	1 (2.3%)	4 (9.3%)	1 (2.3%)
ALT (GPT) 上昇	52 (71.2%)	1 (1.9%)	17 (32.7%)	1 (1.9%)
γ-GTP 上昇	28 (38.4%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)	0 (0.0%)
ALP 上昇	11 (15.1%)	1 (9.1%)	5 (45.5%)	0 (0.0%)
ビリルビン 上昇	6 (8.2%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)

リスク因子

特定使用成績調査において、グレード3以上の肝不全・肝機能障害に関する副作用を対象に、ロジスティック回帰モデルによるリスク要因分析を行いました。その結果、発現に影響する因子として「性別」及び「本剤の初回投与量」が抽出されました。

●性別

性別ごとのグレード3以上の肝不全・肝機能障害に関する副作用の発現割合は、男性では48.7%、女性では37.2%であり、男性で発現リスクが高い傾向が認められました。

●初回投与量

初回投与量別のグレード3以上の肝不全・肝機能障害に関する副作用の発現割合は、1.1mg/m²以上1.3mg/m²未満では46.1%、0.9mg/m²以上1.1mg/m²未満では29.5%、0.7mg/m²以上0.9mg/m²未満では14.3%であり、初回投与量を通常用量より減量して投与した症例において発現リスクが低くなっていました。

■ロジスティック回帰モデルによるリスク要因分析(グレード3以上の肝不全・肝機能障害の副作用)

背景因子	説明変数		単変量解析			多変量解析(フルモデル)			多変量解析(変数減少法)		
	基準変数	評価変数	オッズ比	95%信頼区間	p値	オッズ比	95%信頼区間	p値	オッズ比	95%信頼区間	p値
性別	男	女	0.637	0.427 - 0.952	p=0.028	0.607	0.398 - 0.924	p=0.020	0.622	0.414 - 0.934	p=0.022
年齢	65歳未満	65歳以上	0.689	0.443 - 1.072	p=0.098	0.814	0.501 - 1.320	p=0.404			
合併症	無	有	0.692	0.457 - 1.048	p=0.082	0.726	0.468 - 1.128	p=0.155			
肝転移	無	有	0.918	0.554 - 1.520	p=0.738	1.038	0.605 - 1.781	p=0.893			
Performance Status	1レベル増加毎		0.993	0.790 - 1.247	p=0.951	1.082	0.851 - 1.375	p=0.522			
本剤の治療回数	1レベル増加毎		0.804	0.652 - 0.991	p=0.041	0.791	0.634 - 0.988	p=0.038			
投与前肝機能障害	無	有	1.547	0.918 - 2.606	p=0.101	1.523	0.886 - 2.619	p=0.128			
本剤の初回投与量	通常用量	減量	0.394	0.211 - 0.735	p=0.003	0.428	0.222 - 0.825	p=0.011	0.384	0.205 - 0.719	p=0.003

表の見方：基準変数に対する評価変数のオッズ比を表示

対処法

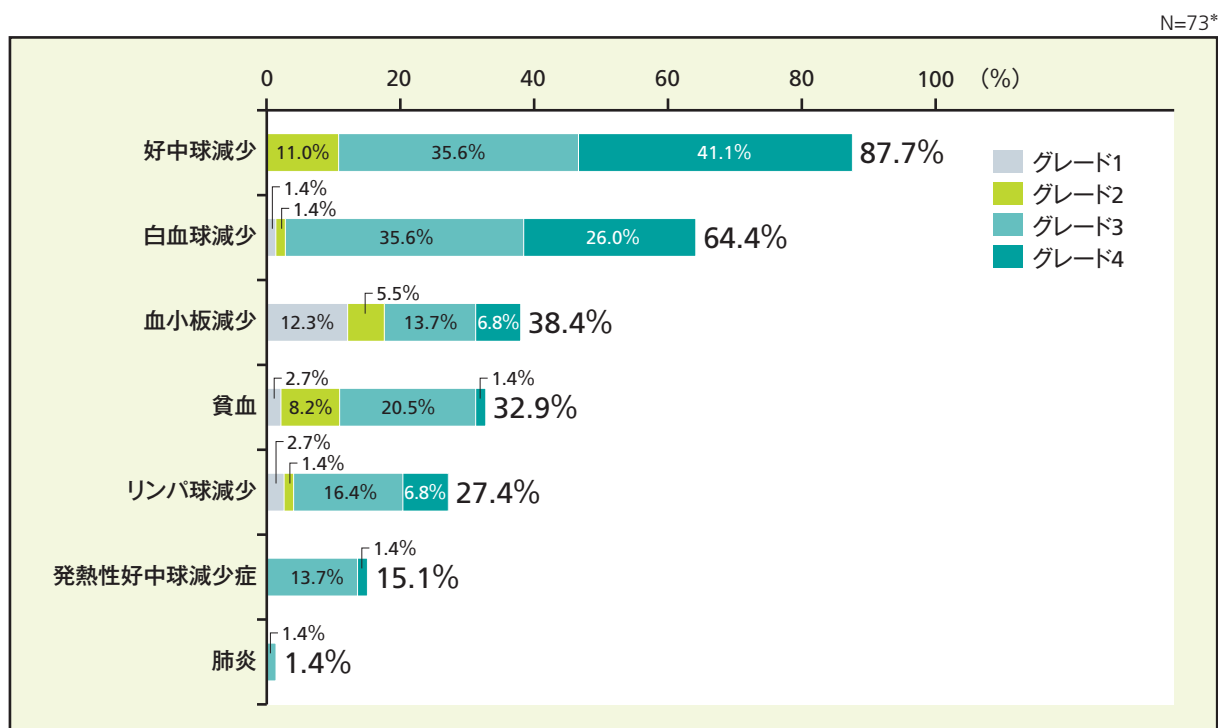
肝機能検査値に異常が認められた場合は、投与開始基準、減量基準及び減量の目安を参考に、必要に応じて減量、休薬、中止などの適切な処置を行って下さい。▶P.19[Q&A5、6]参照

骨髄抑制、感染症

- 好中球減少などの骨髄抑制は、発現頻度の高い副作用の一つです。また、国内臨床試験において発熱性好中球減少症が15.1% (11/73例)に発現しています。
- 骨髄抑制は、各サイクルの本剤投与約2週間後(中央値)に認められました。本剤投与中は定期的に血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察して下さい。▶P.20 [Q&A7] 参照
- 好中球減少に伴う発熱性好中球減少症、肺炎、敗血症性ショックなどの感染症があらわれることがあるので、感染症発現又は悪化に十分注意して下さい。
- 骨髄抑制が認められた場合は、必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤の投与、輸血、減量、休薬、中止などの適切な処置を行って下さい。

発現状況

国内臨床試験における骨髄抑制に関連する副作用の発現頻度は以下の通りです。グレード3以上の好中球減少が76.7% (56/73例)に発現し、発熱性好中球減少症が15.1% (11/73例)に発現しました。また、国内臨床試験では報告されていませんが、海外臨床試験及び既に2007年9月に初回投与量1.5mg/m²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ます。



*N=73：国内臨床試験のうち、本剤の初回投与量を1.2mg/m²とした患者を対象
グレード分類は、CTCAE Ver.4.0による

骨髄抑制・発熱性好中球減少症関連の副作用*発現頻度は、国内臨床試験では全体で93.2% (68/73例)、グレード3以上の発現頻度は80.8% (59/73例)でした。また、特定使用成績調査の結果では全体で67.1% (271/404例)であり、グレード3以上の発現頻度は49.8% (201/404例)でした。

*「骨髄抑制・発熱性好中球減少症関連の副作用」は、「好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、貧血、ヘモグロビン減少、骨髄機能不全、リンパ球数減少、発熱性好中球減少症、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、赤血球数減少」を集計した。

発現時期及び転帰

国内臨床試験において、グレード3以上の異常値を示した患者を対象に、最低値、最低値を示すまでの期間の中央値及び最低値を示した日からグレード2以下に回復するまでに要した期間の中央値を以下に示しました。

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最低値は、いずれも本剤投与から約2週間後に認められました。また、最低値を示した日からグレード2以下まで回復するのに要した期間はいずれも約1週間でした。

N=73

臨床検査項目	発現時期		回復時期
	最低値*1： 中央値(範囲)	最低値を示すまでの期間*2： 中央値(範囲)	最低値から回復までの期間： 中央値(範囲)
白血球数	1405/mm ³ (200-1990/mm ³)	15.0日 (5-44日)	8.0日 (1-25日)
好中球数	627/mm ³ (0-998/mm ³)	16.0日 (5-44日)	8.0日 (1-30日)
リンパ球数	338/mm ³ (19-499/mm ³)	15.0日 (2-43日)	10.0日 (1-42日)
ヘモグロビン量	7.0g/dL (5.2-7.9g/dL)	18.0日 (3-37日)	9.5日 (2-21日)
血小板数	3.8×10 ⁴ /mm ³ (0.3-4.9×10 ⁴ /mm ³)	16.0日 (12-22日)	7.0日 (1-27日)

*1：サイクルごとで、グレード3以上の値での最低値

*2：グレード3以上の異常値が発現したサイクルの投与開始日から最低値を示した日までの期間

国内臨床試験で発現した白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、貧血、血小板減少及び発熱性好中球減少症の副作用に対して、本剤の減量、休薬延長又は試験中止した割合を以下に示しました。

G-CSF製剤の使用や本剤の減量、休薬等の適切な処置により、血液毒性のほとんどは軽快又は回復しました。

N=73

副作用	発現頻度	減量	休薬延長	試験中止
白血球減少	47 (64.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好中球減少	64 (87.7%)	5 (7.8%)	54 (84.4%)	1 (1.6%)
リンパ球減少	20 (27.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
貧血	24 (32.9%)	4 (16.7%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)
血小板減少	28 (38.4%)	4 (14.3%)	18 (64.3%)	1 (3.6%)
発熱性好中球減少症	11 (15.1%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)

リスク因子

特定使用成績調査において、グレード3以上の骨髄抑制・発熱性好中球減少症関連の副作用を対象に、ロジスティック回帰モデルによりリスク要因分析を行いました。その結果、発現に影響する因子として「本剤の治療回数」及び「本剤の初回投与量」が抽出されました。

●治療回数

本剤の治療回数別のグレード3以上の骨髄抑制・発熱性好中球減少症関連の副作用発現割合は、1次治療群は53.8%、2次治療では42.5%、3次治療では50.5%、4次以降では57.2%であり、1次治療群は4次以降治療群と同程度でしたが、2次治療以降は治療回数が後期になるほど発現割合の増加傾向が認められました。

●初回投与量

初回投与量別のグレード3以上の骨髄抑制・発熱性好中球減少症関連の副作用発現割合は、1.1mg/m²以上1.3mg/m²未満では54.8%、0.9mg/m²以上1.1mg/m²未満では27.3%、0.7mg/m²以上0.9mg/m²未満では21.4%であり、初回投与量を通常用量より減量して投与した症例において発現リスクが低くなっていました。

ロジスティック回帰モデルによるリスク要因分析(グレード3以上の骨髄抑制・発熱性好中球減少症の副作用)

背景因子	説明変数		単変量解析			多変量解析(フルモデル)			多変量解析(変数減少法)		
	基準変数	評価変数	オッズ比	95%信頼区間	p値	オッズ比	95%信頼区間	p値	オッズ比	95%信頼区間	p値
性別	男	女	0.701	0.469 - 1.046	p=0.082	0.675	0.443 - 1.027	p=0.066			
年齢	65歳未満	65歳以上	0.775	0.499 - 1.203	p=0.256	1.034	0.637 - 1.678	p=0.892			
合併症	無	有	0.946	0.627 - 1.427	p=0.791	0.986	0.636 - 1.529	p=0.950			
肝転移	無	有	0.913	0.553 - 1.508	p=0.721	0.888	0.519 - 1.521	p=0.666			
Performance Status	1レベル増加毎		0.972	0.775 - 1.220	p=0.808	0.998	0.784 - 1.270	p=0.987			
本剤の治療回数	1レベル増加毎		1.221	0.990 - 1.506	p=0.062	1.266	1.015 - 1.579	p=0.036	1.239	1.001 - 1.534	p=0.049
投与前肝機能障害	無	有	1.084	0.644 - 1.825	p=0.762	1.061	0.615 - 1.829	p=0.832			
投与前好中球数(/mm ³)	500(/mm ³)低下毎		1.011	0.989 - 1.032	p=0.330	1.010	0.987 - 1.034	p=0.405			
本剤の初回投与量	通常用量	減量	0.296	0.158 - 0.554	p<0.001	0.287	0.148 - 0.555	p<0.001	0.290	0.154 - 0.545	p<0.001

表の見方：基準変数に対する評価変数のオッズ比を表示

対処法

本剤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して下さい。

また、患者へ骨髄抑制に起因する感染症が発現する可能性があることを伝え、初期症状である発熱、さむけなどを自覚した場合は速やかに医療機関や担当の医師へ連絡するように指導して下さい。

骨髄抑制が認められた場合は、必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤の投与、輸血を行って下さい。また、投与開始基準、減量基準及び減量の目安を参考に、減量、休薬、中止などの適切な処置を行って下さい。▶P.19 [Q&A5、6] 参照

※G-CSF製剤を投与する際は、「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン(日本臨床腫瘍学会/編)」を参考にして下さい。

横紋筋融解症

- 国内臨床試験で横紋筋融解症が1.4% (1/73例) 報告されています。横紋筋融解症が重症化した場合、腎不全、多臓器不全等を伴い、非可逆的な転帰をたどる可能性があります。
- 本剤投与後はCK (CPK) の上昇及び筋肉痛、手足のしびれ、脱力感、赤褐色尿等の症状を十分に観察して下さい。また、CK (CPK) の検査を定期的実施して下さい。▶P.20 [Q&A7] 参照
- 患者さんへ横紋筋融解症が発現する可能性があることを伝え、**筋肉痛等の症状を認めた場合には直ちに医療機関や担当の医師へ連絡するように指導して下さい。**
- 横紋筋融解症が発現した場合は、本剤によるその後の治療は中止して下さい。

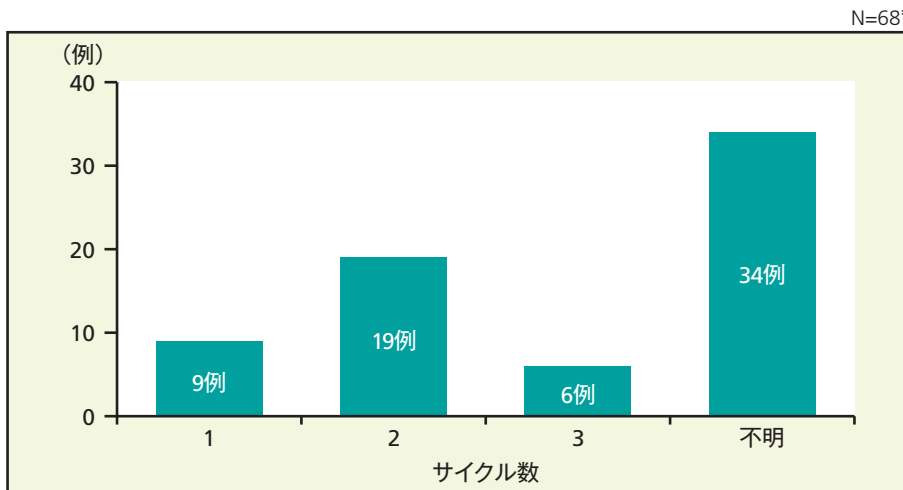
発現状況

国内臨床試験で横紋筋融解症が1.4% (1/73例) に発現しました。この他に、国内第I相試験で本剤を初回投与量1.5mg/m²で投与した患者1例及び承認申請のためのデータ集計後に開始した染色体転座が報告されている組織型を対象とした安全性確認試験 (10045050試験) で、本剤を初回投与量1.2mg/m²で投与した患者1例に発現しており、横紋筋融解症は合計3例に認められています。また、海外臨床試験では、横紋筋融解症が1.2% (11/950例)、既に2007年9月に初回投与量1.5mg/m²で承認されている海外製造販売後では57例に認められ、このうち海外臨床試験では5例、海外製造販売後では15例が死亡に至りました。

横紋筋融解症にCK (CPK) 上昇を合算した副作用発現頻度は、国内臨床試験での12.3% (9/73例) に対し、特定使用成績調査では13.4% (54/404例) でした。また、特定使用成績調査での副作用の内訳は横紋筋融解症3.2% (13/404例)、CK (CPK) 上昇11.6% (47/404例) でした。

発現時期及び転帰

国内の臨床試験において横紋筋融解症が発現した3例は、いずれもサイクル2の投与開始から2週間前後に発現し、このうち2例は補液等の処置を行い回復しましたが、1例は末回復でした。また、海外臨床試験及び海外製造販売後で横紋筋融解症が発現した68例の発現時期は、サイクル1が9例、サイクル2が19例、サイクル3が6例でした。



*N=68：海外臨床試験及び海外製造販売後において、横紋筋融解症の発現が認められた患者

対処法

横紋筋融解症が疑われた場合には、直ちに来院させ、必要な追加検査を実施して下さい。また、ミオグロビンによる二次的な腎障害を予防するため、直ちに輸液、尿のアルカリ化及び血液透析などの適切な治療を実施して下さい。

なお、横紋筋融解症が発現した場合は、本剤によるその後の治療は中止して下さい。

※横紋筋融解症の診断や対処法は「重篤副作用疾患別対応マニュアル：横紋筋融解症（厚生労働省）」をご参照下さい。
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c09.pdf>)

国内症例概要

本症例は、本剤サイクル2投与後に横紋筋融解症が発現し、発現から23日後に回復しましたが、横紋筋融解症などの副作用のため治験中止となった症例です。

年代	30歳代		
本剤1日投与量	1.2mg/m ²		
原疾患 / 合併症	粘液型脂肪肉腫 / 放射線性皮膚炎		
経過*及び処置	サイクル2	投与開始日	本剤1.2mg/m ² でサイクル2投与。
		投与2日目	CPK：148 IU/L (正常値)。
		投与10日目	白血球減少(グレード4)、好中球減少(グレード4)、血小板減少(グレード3)を認める。G-CSF製剤、濃厚血小板を投与開始。
		投与11日目	体温：38.0℃。発熱性好中球減少症を認める。
		投与13日目	体温：38.8℃。抗生剤及び補液を投与開始。 CPK：423 IU/L (グレード1)と上昇。横紋筋融解症と判断し、経過観察。
		投与15日目	CPK：1602 IU/L、CK-MB：32.1ng/mL。
		投与16日目	CPK：4039 IU/L (グレード4)まで上昇。横紋筋融解症は重篤と判断。 トロポニンI：1916Pg/mL (施設基準値：上限34.2Pg/mL)。循環器科にコンサルト。何らかの心筋障害があった可能性があり、虚血性心疾患の潜在も懸念されるが、心エコー上は機能は良好(EF：81%)であり、進行性の急性心筋梗塞が生じている可能性は薄いと考えられた。
		投与17日目	CPK：5990 IU/L、尿潜血(3+)、CK-MB：95.9ng/mL、ミオグロビン(血中)：1800ng/mL。
		投与20日目	筋肉痛出現。体重増加、手足の浮腫を認める。乏尿、腎機能障害は認めず。
		投与21日目	利尿目的でフロセミド投与開始。筋肉痛は継続。
		投与22日目	CPK：22130 IU/Lと更に上昇。ハイドレーションのため生理食塩水500mL追加し、補液は1500mLへ増量。発熱性好中球減少症は回復。
		投与23日目	CPK：20910 IU/L。筋肉痛は持続。横紋筋融解症などの副作用により治験中止。
		投与25日目	筋肉痛は消失。
		投与33日目	血小板減少は回復。
	投与36日目	CPK：174 IU/L (正常値)。横紋筋融解症は回復。	

併用薬：メトクロプラミド、オランザピン 等

サイクル	経過日数*	CPK (IU/L)	Cr (mg/dL)	クレアチニンクリアランス (mL/min)	BUN (mg/dL)
0	投与前	141	0.88	94.10	8.0
1	3日目	64	0.93	—	15.0
	4日目	55	0.92	—	17.0
	8日目	75	0.80	—	11.0
	15日目	150	0.88	93.80	8.0
2	23日目	131	0.86	—	7.0
	2日目	148	0.82	—	11.0
	6日目	52	0.96	—	27.0
	13日目	423	0.91	89.60	10.0
	14日目	937	0.90	—	9.0
	15日目	1602	0.89	—	9.0
	16日目	4039	0.80	—	9.0
2	17日目	5990	0.75	—	8.0
	20日目	16340	0.71	—	8.0
	22日目	22130	0.69	—	8.0
	23日目	20910	0.60	—	8.0
	24日目	12920	0.63	132.20	8.0
	26日目	5950	0.59	—	8.0
	28日目	2226	—	—	8.0
	31日目	552	0.70	—	9.0
	33日目	308	0.73	—	8.0
	34日目	231	0.73	107.40	9.0
36日目	174	0.71	—	6.0	

*：経過日数は本剤投与開始日及び発現日を1日目として計算した。

ET130446

心機能障害

- 本剤投与後、うっ血性心不全、左室駆出率 (LVEF) 低下等の心機能障害があらわれることがあります。
- 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 (LVEF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して下さい。
- 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する場合は、特に注意深く観察を行うなど、慎重に投与して下さい。

発現状況

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/m²を投与した海外第Ⅲ相試験で、本剤群では心機能障害(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)でした。一方、対照薬のダカルバジン群では、心機能障害が1.7% (3/172例)に認められ、このうちグレード3以上の発現頻度は0.6% (1/172例)でした。国内臨床試験では、グレード2の心不全が1.4% (1/73例)に認められました。

発現時期及び転帰

海外第Ⅲ相試験で発現した心機能障害11例は、発現した時期に傾向は認められませんでした(サイクル1~サイクル15)。また、転帰は3例が回復、8例が未回復でした。国内臨床試験で発現した心不全1例は、サイクル3投与後に発現し、利尿剤の処置を行い回復しました。

リスク因子

複数の臨床試験の併合解析で、心機能障害のリスク上昇因子として、LVEFが施設基準値未満、アントラサイクリン系薬剤の累積投与量が300mg/m²以上、高齢(65歳を超える患者)及び心血管疾患の既往歴が認められています。

対処法

LVEFの低下等の心機能障害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って下さい。また、労作時の息切れ、下腿浮腫等の症状が持続又は急激な悪化を認めた場合や、安静時駆出率 (EF) が50%を下回る又はペースラインから10%以上の低下を認めた場合は、必要に応じて専門医に相談して下さい。

※うっ血性心不全の診断や対処法は「重篤副作用疾患別対応マニュアル：うっ血性心不全(厚生労働省)」をご参照下さい。(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k05_r01.pdf)

<参考>グレード分類

CTCAE Ver.5.0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
心不全	症状はないが、検査値(例：BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や画像検査にて心臓の異常がある	中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状がある；入院を要する；症状の新規発症	生命を脅かす；緊急処置を要する(例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)
駆出率減少	—	安静時駆出率(EF)が50-40%；ペースラインから10-<20%低下	安静時駆出率(EF)が<40-20%；ペースラインから≥20%低下	安静時駆出率(EF)<20%
左室収縮機能障害	—	—	心拍出量の低下により症状があるが治療に反応する	心拍出量の低下による心不全が治療に反応しないまたはコントロール不良；心室補助装置や静脈内昇圧剤のサポートまたは心臓移植を要する

注射部位反応

- 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おり、皮膚組織に漏出した場合、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ります。
- 海外第I相試験で本剤を3時間かけて末梢静脈から投与した12例のうち8例(66.7%)に、静脈炎が発現したと報告されました。そのため、その後の臨床試験では中心静脈から投与することになりました。末梢静脈からの投与は、注射部位反応や血管外漏出のリスクが高まるため、末梢静脈からは投与しないで下さい。
- 投与中は血管内留置カテーテルの閉塞の有無、注入速度等に注意して下さい。また、定期的に本剤の投与部位の観察を行い、静脈炎、壊死、紅斑等の発現に注意して下さい。

発現状況

国内臨床試験では、中心静脈からの投与法で注射部位反応(グレード1)が1例(1.4%)に認められています。また、国内製造販売後では、2020年2月29日の時点で27例に本剤の血管外漏出が疑われ、これらのうち15例は重度の組織障害(壊死)を認め、デブリードマンによる処置を行いました。

海外臨床試験では、中心静脈からの投与法で0.4%(4/950例)に血管外漏出による組織障害としてカテーテル留置部位炎症、溢出、医療機器合併症が認められました。なお、海外製造販売後において、本剤の血管外漏出による皮膚壊死をきたし、皮膚移植術を施行された1例が認められました。

対処法

血管外漏出が認められた場合は、**投与を直ちに中止し、漏出部に残存している薬液を可能な限り吸引後、ルートを抜去して下さい。**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、経過を観察して下さい。皮膚の壊死を疑う場合には、早期に皮膚科等の専門医に外科的処置について相談して下さい。

国内症例概要

本症例は、本剤サイクル1投与時に血管外漏出が疑われ、投与部位に皮膚壊死が発現してデブリードマン及び皮膚移植術を実施し、回復まで113日を要した症例です。

年代	50歳代		
本剤1日投与量	1.2mg/m ²		
原疾患 / 合併症	悪性孤発性線維性腫瘍 / 糖尿病及びうつ病		
経過*及び処置	サイクル0	開始1日前	CRP : 0.19mg/dL。
	サイクル1	投与開始日	4次治療として、本剤1.2mg/m ² でサイクル1投与開始。
		投与2日目	深夜(投与開始約16時間後)に患者より薬液漏れの申告があり、ポート針抜針。皮膚トラブルは明らかではなく、再度CVポートを利用し、本剤の投与を再開。その後、本剤の投与を終了し、抜針。
		投与3日目	CVポート部の軽度発赤のみで、痛み等はなく、全身状態も特に問題ないため、退院。
		投与5日目	退院後、徐々に左前胸部CVポート部の発赤の拡大傾向を認めたため、予定外受診。蜂窩織炎様にもみえ、CVポートを抜去し、入院管理とし、抗生剤の投与開始。その後徐々に発赤範囲の拡大と同部の疼痛増悪傾向を認め、抗癌剤の漏出に伴う皮膚障害と診断。アイシング及びステロイド外用剤塗布を開始。CRP : 0.96mg/dL。
		投与6日目	血液培養 : 陰性。
		投与10日目	皮膚生検 : 薬剤漏出による組織変性及び壊死の所見。CRP : 10.22mg/dL。
		投与12日目	発赤範囲は最大で左前腕部及び左腹部まで拡大したが、その後縮小傾向となった。しかし、CVポート部を中心に直径12~15cm程度の皮膚色素沈着(皮膚~皮下組織レベルの血流障害、部分壊死)の状態は残存。プロスタグランジンE1軟膏を塗布し、湿潤状態を保つようにした。CRP : 12.11mg/dL。
		投与37日目	CRP : 1.39mg/dL。
		投与41日目	ポート抜去部のポケット部に壊死融解組織が目立つようになり、可及的デブリードマンを行うようにした。
		投与46日目	全身状態は安定しており、一旦退院とし、以降はしばらく外来で処置を行っていく方針とした。
		投与92日目	入院し、全身麻酔下でデブリードマン実施。
		投与98日目	VAC療法(陰圧閉鎖療法)開始。
		投与113日目	植皮施行。血管外漏出に伴う皮膚障害は後遺症(疼痛はなく、軽度のひきつり感と傷跡が残存)があるものの、回復と判断。
		投与123日目	退院。

[血管外漏出部位の画像]



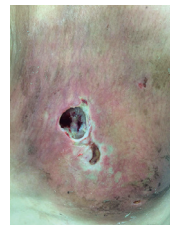
発現日
(投与5日目)



発現11日目
(投与15日目)



発現40日目
(投与44日目)



発現75日目
(投与79日目)



発現117日目
(投与121日目)

* : 経過日数は本剤投与開始日を1日目として計算した。

Yoshimi K et al., J Dermatol. 2017; 44: e200-e201.

ET160018

対象患者に関する事項

Q1 化学療法未治療例における本剤の有効性・安全性は？

A1

国内臨床試験は化学療法既治療例を対象に実施しており、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ません。

化学療法未治療で、切除不能な、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、本剤の有効性及び安全性をドキソルピシンを含む化学療法と比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (ET-C-002-07試験)¹⁾が実施されました。有効性解析対象88例(本剤投与群51例、ドキソルピシンを含む化学療法群37例)におけるPFSは本剤投与群18.8ヵ月(95%信頼区間: 5.7, 未到達)、ドキソルピシンを含む化学療法群8.3ヵ月(95%信頼区間: 7.1, 25.0)で、OSはそれぞれ38.9ヵ月(95%信頼区間: 24.2, 未到達)、27.3ヵ月(95%信頼区間: 21.3, 39.6)でした。両群とも多くの患者が打ち切りとなったため本剤投与によるPFS及びOSの延長は検出力不足により示されませんでした。主な打ち切り理由は、増悪前の外科的切除、別の化学療法への移行でした。

Q2

国内第Ⅱ相比較試験(10045030試験)²⁾の有効性の結果を教えてください。

A2

アントラサイクリン系などの使用可能な抗悪性腫瘍剤による治療後に病勢進行が認められた進行又は再発悪性軟部腫瘍患者を対象に、無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目とし、本剤のベストサポータティブケア(BSC)に対する優越性の検討を目的とした第Ⅱ相比較試験を実施しました。本試験に登録された患者の組織型は粘液型/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、隆起性皮膚線維肉腫、胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫、類血管腫線維性組織球腫、線維形成性小細胞腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫及び間葉型軟骨肉腫でした。その結果、有効性解析対象例73例(本剤投与群37例、BSC群36例)でのPFSにおいて、本剤投与群のBSC群に対する優越性が確認されました。

- ・無増悪生存期間(独立画像評価機関判定) (主要評価項目)
本剤投与群におけるPFSの中央値は5.6ヵ月(90%信頼区間: 4.2, 7.5)であり、BSC群の0.9ヵ月(90%信頼区間: 0.9, 1.0)に対し有意に延長した($p < 0.0001$ 、層別ログランク検定)。
- ・奏効率及び病態制御率(独立画像評価機関判定) (副次評価項目)
本剤投与群、BSC群ともにCR例は認められなかったが、本剤投与群でPR例が3例(組織型は全て粘液型/円形細胞型脂肪肉腫)で認められ、奏効率は8.1%(95%信頼区間: 1.7, 21.9)であった。一方、BSC群の奏効率は0.0%(95%信頼区間: 0.0, 9.7)であった。
BSC群の病態制御率0.0%(95%信頼区間: 0.0, 9.7)に対して、本剤投与群は64.9%(95%信頼区間: 47.5, 79.8)であり、有意な差が認められた($p < 0.0001$ 、Fisherの直接確率法)。

1) Blay, JY. et al.: Eur. J. Cancer, 50, 1137 (2014)

2) 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) 承認時評価資料

Q3

肝機能障害を有する患者への投与は可能ですか？

A3

本剤は肝臓で主にチトクロームP450(CYP)3A4により代謝されますので、肝機能障害を有する患者に投与した場合、肝機能の低下により本剤の全身曝露量が増加する可能性があります。

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/m²、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/m²、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_{max}及びAUC_{last}(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りました³⁾。

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りますので、国内臨床試験で用いた投与開始基準[総ビリルビンが1.5mg/dL以下。AST(GOT)、ALT(GPT)及びALPが施設基準値上限の2.5倍以下]を満たす患者に投与して下さい。

*：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(GOT)及びALT(GPT)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(GOT)及びALT(GPT)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、下記の米国国立がん研究所(NCI)の基準では中等度に該当した

NCIの肝機能分類基準

- ・ 正常：総ビリルビン及びAST(GOT)が施設基準値上限以下
- ・ 軽度：総ビリルビンが施設基準値上限以下、かつAST(GOT)が施設基準値上限を超える。あるいは、総ビリルビンが施設基準値上限の1.0倍超~1.5倍以下[‡]
- ・ 中等度：総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍超~3倍以下[‡]
- ・ 重度：総ビリルビンが施設基準値上限の3倍を超える[‡]

‡：AST(GOT)の値は参考としない

3) 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)

用法・用量に関する事項

Q4 国内臨床試験では前投薬は行われていましたか？

A4 国内臨床試験では、悪心、嘔吐の予防を目的として各サイクルの1日目に全ての患者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-HT₃受容体拮抗型制吐剤の前投薬を行いました。
なお、各サイクルの2～4日目におけるデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの投与は各施設で任意に実施されました。

Q5 本剤の投与開始基準を教えてください。

A5 以下の基準値を満たす患者に投与して下さい。基準値を満たさない場合には本剤を投与しない又は基準値に回復するまで本剤の投与を延期して下さい。

■投与開始基準

項目		基準値
骨髄機能	好中球数	1500/mm ³ 以上
	ヘモグロビン	9.0g/dL以上
	血小板数	10×10 ⁴ /mm ³ 以上
肝機能	アルブミン	2.5g/dL以上
	総ビリルビン	1.5mg/dL以下
	AST (GOT)	施設基準値上限の2.5倍以下
	ALT (GPT)	
ALP* ¹		
腎機能	クレアチニンクリアランス* ²	30mL/min以上
その他	CK (CPK)	施設基準値上限の2.5倍以下

*1：原疾患に起因する場合を除く。

*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。

<Cockcroft-Gault式>

$Ccr (mL/min) = \text{体重} (kg) \times (140 - \text{年齢}) / (72 \times \text{血清クレアチニン値} (mg/dL))$

女性は得られた値に0.85を乗じる。

Q6 本剤の投与量の調節方法について教えてください。

A6 本剤投与後に下記の減量基準に該当する副作用が発現した場合は、「減量の目安」を参考に、次サイクルの減量を検討して下さい。減量する場合は1段階ごとに減量して下さい。ただし、最低投与量は0.8mg/m²とし、それを超える減量を行わないで下さい。

■減量基準

項目		減量基準
骨髄機能	好中球数	500/mm ³ 未満が6日間以上持続する。又は500/mm ³ 未満で発熱、感染を伴う。
	血小板数	2.5×10 ⁴ /mm ³ 未満
肝機能	総ビリルビン	1.5mg/dLを超える。
	AST (GOT)	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 (GPT)	
その他	ALP	施設基準値上限の2.5倍を超える。
その他	非血液毒性	グレード3*以上

*：CTCAE Ver.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 ²
1段階減量	1.0mg/m ²
2段階減量	0.8mg/m ²

その他

Q7

治験時の検査スケジュールについて教えてください。

A7

以下に国内第Ⅱ相試験（10045030試験及び10045040試験）の検査スケジュールを示しました。参考にして下さい。

検査項目	サイクル1-2			サイクル3以降			
	サイクル開始前	3日目	8日目	15日目	サイクル開始前	3日目	15日目
全身状態 (Performance status)	○				○		
体重	○		○	○	○		○
バイタルサイン	○		○	○	○		○
血液学的検査 ^{注1)}	○		○	○	○		○
生化学検査(肝機能 ^{注2)} 、腎機能 ^{注3)} 、CK(CPK))	○	○	○	○	○	○	○

注1：白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン等 注2：AST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン等 注3：クレアチニン等

Q8

妊娠、授乳及び避妊について教えてください。

A8

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です。

妊娠、授乳について

<妊婦又は妊娠する可能性のある女性患者>

動物実験(ラット)において本剤が胎盤を通過して胎児へ移行することが確認されています。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ため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないで下さい。

<授乳中の女性患者>

乳汁分泌に関する動物実験は実施しておらず、ヒトでの乳汁移行に関するデータは得られていません。このため、授乳婦への本剤の投与は避ける、又は授乳婦に投与する場合には授乳を中止させて下さい。

避妊の指導について

<妊娠する可能性のある女性患者>

動物実験で認めた生殖腺への変化は限定的[雌性ラットの性周期の若干の遅延]であったものの、本剤の細胞障害性及び遺伝毒性により生殖能に影響を受ける可能性が高いことから、妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うように指導して下さい。なお、欧州の添付文書では本剤の投与終了3ヵ月後まで避妊を行うことを規定しています。

<パートナーが妊娠する可能性のある男性患者>

動物実験で認めた生殖腺の病理組織学的変化は限定的[雄性ラットの精巣上体の変性及び雄性サルの精巣未成熟]であったものの、本剤の細胞障害性及び遺伝毒性により生殖能に影響を受ける可能性が高いことから、男性患者に対しては、適切な避妊を行うように指導して下さい。なお、欧州の添付文書では本剤の投与終了5ヵ月後まで避妊を行うことを規定しています。

国内臨床試験における副作用発現状況(承認時)

<国内臨床試験成績>

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/m²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)。

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

副作用*1	症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上
リンパ球数減少	20 (27.4)	17 (23.3)
好中球数減少	64 (87.7)	56 (76.7)
血小板数減少	28 (38.4)	15 (20.5)
体重減少	2 (2.7)	0 (0.0)
白血球数減少	47 (64.4)	45 (61.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (15.1)	2 (2.7)
代謝および栄養障害	46 (63.0)	7 (9.6)
脱水	1 (1.4)	1 (1.4)
高カリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (1.4)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.4)	1 (1.4)
食欲減退	46 (63.0)	6 (8.2)
筋骨格系および結合組織障害	14 (19.2)	1 (1.4)
関節痛	2 (2.7)	0 (0.0)
背部痛	2 (2.7)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (1.4)	0 (0.0)
筋肉痛	10 (13.7)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.4)	0 (0.0)
横紋筋融解症	1 (1.4)	1 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.4)	1 (1.4)
腫瘍出血	1 (1.4)	1 (1.4)
神経系障害	18 (24.7)	0 (0.0)
脱髄	1 (1.4)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.4)	0 (0.0)
味覚異常	8 (11.0)	0 (0.0)
頭痛	9 (12.3)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (1.4)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.4)	0 (0.0)
精神障害	1 (1.4)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (9.6)	1 (1.4)
咳嗽	1 (1.4)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (1.4)	1 (1.4)
鼻出血	1 (1.4)	0 (0.0)
しゃっくり	5 (6.8)	0 (0.0)
胸水	1 (1.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (6.8)	0 (0.0)
脱毛症	2 (2.7)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (1.4)	0 (0.0)
湿疹	1 (1.4)	0 (0.0)
発疹	1 (1.4)	0 (0.0)
血管障害	3 (4.1)	0 (0.0)
潮紅	1 (1.4)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (1.4)	0 (0.0)
血管痛	1 (1.4)	0 (0.0)

*1：副作用についてはMedDRA/J Ver.16.1に従って集計し、CTCAE Ver.4.0に準じてグレード分類した。なお、同一症例に同一の副作用が複数発現した場合には、最も高いグレードを記載した。

抗悪性腫瘍剤

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)

薬価基準収載

ヨンドリス® 点滴静注用0.25mg

ヨンドリス® 点滴静注用1mg

Yondelis® I.V. infusion

点滴静注用トラベクテジン

日本標準商品分類番号	874291	
	ヨンドリス点滴静注用 0.25mg	ヨンドリス点滴静注用 1mg
承認番号	22700AMX01019000	22700AMX01020000
薬価基準収載	2015年11月	2015年11月
販売開始	2015年12月	2015年12月

貯法：2～8℃保存
有効期間：5年

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。

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヨンドリス点滴静注用0.25mg	ヨンドリス点滴静注用1mg
有効成分	1バイアル中 トラベクテジン0.25mg	1バイアル中 トラベクテジン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

3.2 製剤の性状

販売名	ヨンドリス点滴静注用0.25mg	ヨンドリス点滴静注用1mg
性状	白色の塊又は粉末(凍結乾燥注射剤)	
pH ^{注)}	3.6～4.8	
浸透圧比 ^{注)}	約1(生理食塩液に対する比)	

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

4. 効能又は効果

悪性軟部腫瘍

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。

6. 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/m²(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。

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 ³ 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL以上

項目	基準値
血小板数	10×10 ⁴ /mm ³ 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 ^{注1)}	
CK	
クレアチニンクリアランス ^{注2)}	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/m²とする。

減量基準

項目	減量基準
好中球数	500/mm ³ 未満が6日間以上持続する。又は500/mm ³ 未満で発熱、感染を伴う。
血小板数	2.5×10 ⁴ /mm ³ 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	施設基準値上限の2.5倍を超える。
ALP	
非血液毒性	グレード3 ^{注3)} 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 ²
1段階減量	1.0mg/m ²
2段階減量	0.8mg/m ²

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]

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]

9.2 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]

9.3 生殖能を有する者

9.3.1 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]

9.3.2 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]

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤は、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 ^{注)} 、クラリスロマイシン、アズレピダント等)[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(リファンピリン、フェニバルビタール、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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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]

11.2 その他の副作用

	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	肺炎
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

	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明
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、フレアチニン上昇、アルブミン減少

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。

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。

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。

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50μg/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、精巣の精上皮変性、精子巨細胞の出現、精巣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70μg/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、未熟精巣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25μg/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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ヨンドリス点滴静注用0.25mg〉

1バイアル

〈ヨンドリス点滴静注用1mg〉

1バイアル

詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売元  文献請求先及び問い合わせ先
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/>

提携先  スペイン
Grupo Zeltia