ヨンデリス点滴静注用 0.25mg，同 1mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，大鵬薬品工業株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません.

大鵬薬品工業株式会社

ヨンデリス点滴静注用 0.25 mg

ヨンデリス点滴静注用 1 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大鵬薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯....4
1.5.1 起原又は発見の経緯....4
1.5.2 悪性軟部腫瘍の臨床的/病態生理学的側面....4
1.5.3 開発の経緯....5
1.5.3.1 品質に関する試験....5
1.5.3.2 非臨床試験....5
1.5.3.3 臨床試験....6
1.5.4 海外での開発状況....8
1.5.5 参考文献....9

図一覧

図 1.5.3-1 開発の経緯図....5

表一覧

表 1.5.4-1 ET743-SAR-3007 試験の概要....8

略号一覧表

略号	内容
BSC	best supportive care：支持療法
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中薬物濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DOX	doxorubicin：ドキソルビシン
DTIC	dacarbazine：ダカルバジン
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：（米国東部癌治療協同研究グループ）
EMA	European Medicines Agency：（欧州医薬品庁）
IFM	ifosfamide：イホスファミド
OS	overall survival：全生存期間
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
Pharma Mar	Pharma Mar, S.A.
PS	performance status：（全身状態）
RD	recommended dose：推奨用量
STS	soft tissue sarcoma：悪性軟部腫瘍

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

トラベクテジン（以下，本剤）は，Pharma Mar, S.A.（Pharma Mar）により創製されたカリブ海産のホヤの一種 *Ecteinascidia turbinata* から単離されたトリス，テトラヒドロイソキノリン化合物である．現在は，微生物で産生されたシアノサフラシン B を用いた合成法が確立されている．本剤の抗腫瘍効果発現に関する複雑な機序は完全には解明されていないが, 本剤が DNA の副溝部分と結合することが抗腫瘍効果を発揮するための最も重要な薬理作用であると考えられる．本剤は DNA と結合し，ヌクレオチド除去修復機構及び相同組み換え経路の制御に加え，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で増殖抑制効果及び抗腫瘍効果を示す可能性がある．本剤は，海外ではアントラサイクリン系薬剤及びイホスファミド（IFM）に無効，又はこれらの薬剤の投与に適さない進行悪性軟部腫瘍（STS）を適応症として，2007 年 9 月 17 日に European Medicines Agency（EMA）より exceptional circumstances で承認を取得している．

本剤の開発については，2009 年に大鵬薬品工業株式会社（以下，大鵬）が，Pharma Mar とライセンス契約を締結し，国内における開発を計画・実施した．国内以外の地域では，Pharma Mar とのライセンス契約に従って Janssen Research & Development, LLC が Pharma Mar と共同開発中である．

1.5.2　悪性軟部腫瘍の臨床的/病態生理学的側面

STS は，軟部組織に発生する腫瘍である．軟部組織とは骨，歯以外の柔らかい組織の中で，網内系，グリア及び実質臓器の支柱組織を除いた生体の非上皮性組織を意味し[1]，これには，中胚葉由来の線維組織，脂肪組織，血管・リンパ管組織，筋肉組織，滑膜組織，更には外胚葉由来の神経組織などが含まれる．STS はこれらを発生母地としている．したがって，STS は全身至るところに発生し，種類も多く，組織形態も多彩である[2]．

国内における STS の総患者数は，およそ 5000 名～9200 名，そのうち染色体転座が報告されている組織型の STS 患者数はおよそ 1000 名～1840 名と推定した．

STS の治療は手術，放射線治療，化学療法の組合せとなる．固形癌である STS の治療は手術が中心となり，広範切除を行うことを原則とする．放射線療法，化学療法は補助療法となるが，必要性は病期，腫瘍の組織型及び原発巣の発生部位から総合的に判断される．

国内で STS に対して承認されている薬剤は，ドキソルビシン（DOX），IFM 及びパゾパニブである．現在，DOX 単独が STS の標準的な一次化学療法であり，腫瘍及び患者の状態を考慮して IFM が追加されている．パゾパニブは，脂肪肉腫，横紋筋肉腫（多形型又は胞巣型を除く），軟骨肉腫，骨肉腫，ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍，消化管間質腫瘍，隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞肉腫，悪性中皮腫，子宮の中胚葉性混合腫瘍を除外した第 III 相臨床試験成績に基づき 2012 年に承認され, 海外のガイドラインでの位置付けは二次化学療法の治療選択肢の一つである．ただし，臨床試験の成績が十分でない組織型へのパゾパニブの使用については注意が払われていると考える．また，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[3]．そのため STS の治療には多くの化学療法の選択肢が必要と考える．

1.5.3　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示した.



図 1.5.3-1　開発の経緯図

1.5.3.1　品質に関する試験

1.5.3.1.1　製剤の処方及び製造方法並びに規格及び試験方法

製剤（ヨンデリス点滴静注用 0.25 mg 及び同 1 mg）の処方及び製造方法の検討は[redacted]及び[redacted]において，[redacted]年～[redacted]年に行った．また，規格及び試験方法の検討は大鵬薬品工業株式会社において，[redacted]年～[redacted]年に行った.

1.5.3.1.2　安定性試験

製剤の安定性試験は[redacted]において[redacted]年から開始し，長期保存試験条件（5°C）に 60 箇月保存した結果は規格を満たした．また，大鵬においては[redacted]年から開始し，長期保存試験条件（5°C）に 12 箇月保存した結果及び加速試験条件（25°C/60%RH）に 6 箇月保存した結果は規格を満たしたため 5°C±3°C 保存での有効期間を 60 箇月（5 年）とした.

1.5.3.2　非臨床試験

[redacted]年より，非臨床試験（薬理試験，薬物動態試験，毒性試験）を開始した.

薬理試験では，本剤が DNA の副溝部分と結合することが抗腫瘍効果を発揮するための最も重要な薬理作用であると考えた．本剤は，染色体転座陽性のヒト悪性骨軟部腫瘍細胞をはじめ多くのヒト腫瘍細胞に対して高い増殖抑制効果及び抗腫瘍効果が得られることを示唆していたことから，本剤の有用性が期待できるものと考えた．安全性薬理試験において，本剤は治療曝露量で中枢神経系，心血管系及び呼吸器系に重篤な作用を及ぼさなかった.

薬物動態試験では，持続静脈内投与の終了時に最高血漿中薬物濃度（C_{max}）に到達した後，血漿中濃度は急速に減少し，その後緩除な消失を示した．全身クリアランスは肝血流量と比較して半分程度から高い値であり，消失半減期は長く，組織分布は広範囲であった．血漿中の放射能に

占める本剤の割合は小さく，代謝物が多いことを示唆した．^{14}C-トラベクテジンを用いた検討では，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．組織中の放射能はピークに達した後，緩除に減少した．本剤の代謝に関与する主たるチトクローム P450（CYP）分子種は CYP3A4 であることが示された．本剤は，主として糞中に排泄され，尿中排泄は少なかった．

毒性試験では，本剤の最大耐量による曝露量はヒトの臨床用量の曝露量より低いことが示された．ラットにおける本剤の主な毒性は，骨髄抑制，肝毒性，腸管上皮の萎縮及び潰瘍，投与部位の刺激性であり，肝毒性は不可逆的で蓄積的であった．サルでの肝毒性は可逆的で蓄積的でなくその程度は軽度であり，トランスアミナーゼの増加，肝細胞肥大，変性及び壊死を認めた．また，好中球数減少，投与部位の刺激性（一部は局所刺激性に伴う腎臓の変化を認めた）が用量制限毒性であった．本剤は，遺伝毒性を示した．本剤はラット及びウサギにおいて胚毒性又は催奇形を示さなかったが，母体の毒性により本剤の投与量は国内の臨床用量より低用量となったため，ヒトの妊娠に対する危険性を適切に評価できていない可能性が高かった．局所刺激性試験では，本剤が局所刺激性を有していることを確認した．

各ガイダンス又はガイドラインに従いこれらの非臨床試験を実施し，本剤の薬理，薬物動態，毒性学的な特徴から，臨床使用における評価を行った結果，本剤が臨床で安全に使用できることを確認した．

1.5.3.3　臨床試験

1.5.3.3.1　国内における臨床開発

国内では，大鵬が 2009 年 [redacted] 月より開発を開始した．STS の希少性及び STS のうち染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に対する効果が高いことが報告されていたこと[4,5]を踏まえ，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象とした希少疾病用医薬品の指定制度下における臨床開発の可能性を検討し，2011 年 6 月に予定される効能，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．国内の推奨用量（RD）を検討するため STS 患者を対象に第 I 相試験（10045020 試験）を実施した．その後，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に本剤群と支持療法（BSC）群の有効性を比較したランダム化第 II 相試験（10045030 試験）及び 10045030 試験の BSC 群に割付けられた後，病勢進行が確認され試験を中止した患者を対象とした第 II 相試験（10045040 試験）を実施した．

また，2014 年 11 月時点で，使用可能な化学療法に無効又は不適応の染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に対して本剤の更なる安全性及び有効性データを蓄積する目的で，安全性確認試験（10045050 試験）を実施中である．

1.5.3.3.1.1　10045020 試験

10045020 試験は 2010 年 9 月より開始され，15 名［Level 1（0.9 mg/m^2），Level 2（1.2 mg/m^2），Level 3（1.5 mg/m^2）でそれぞれ 3 名，9 名，3 名］が登録された．主目的は，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 RD を決定することであった．副次目的は，薬物動態学的検討，並びに安全性，探索的な有効性の評価を行うことであった．1.5 mg/ m^2 の 3 名中 2 名に用量制限毒性が発現したこと及び国内の 1.2 mg/ m^2 の全身曝露量が海外臨床試験の RD（1.5 mg/m^2）と類似すると推察したことから，国内 RD は海外 RD（1.5 mg/m^2）より低い 1.2 mg/m^2 に決定した．

1.5.3.3.1.2　　10045030 試験

10045030 試験は 2012 年 7 月より開始され，76 名（本剤を投与する ET-743 投与群 39 名，BSC 群 37 名）が登録された. 主目的は, 染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に ET-743 投与群の無増悪生存期間（PFS）について，BSC 群を対照として比較することであった．副次目的は, ET-743 投与群の有効性［奏効率, 病態制御率, 3 ヶ月/6 ヶ月無増悪生存率, 全生存期間（OS）及び Choi 規準による評価］，安全性について BSC 群を対照として比較すること，及び ET-743 投与群を対象に薬物動態の検討を行うことであった. 主目的の PFS について BSC に対して増悪又は死亡のリスクを有意に減少させ，OS についても BSC に対して死亡のリスクを減少させることを示した．薬物動態は，本試験の C_{max} 及び投与 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積が，10045020 試験で 1.2 mg/m^2 の 24 時間投与法を受けた患者及び ET743-STS-201 試験で 1.5 mg/m^2 の 24 時間投与法を受けた患者の結果と大きな違いがなかった．また，安全性プロファイルは管理可能であったことから，十分な忍容性が示された.

1.5.3.3.1.3　　10045040 試験

10045040 試験は 2012 年 8 月より開始され，31 名が登録された．主目的は，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に本剤の安全性を評価すること，副次目的は有効性を評価することであった. 10045040 試験は, 安全性プロファイルは管理可能であり, 10045030 試験の ET-743 投与群の有効性の結果が類似していたことから, 本剤の十分な忍容性及び高い有効性が示された.

1.5.3.3.2　　国内における承認申請の経緯

国内での開発計画について規制当局と医薬品[redacted]を実施し，提示した[redacted]と考えるとの助言を得た（第 2.5.1.5 項）．ただし，[redacted]ことは困難と考えたため，国内では希少疾病用医薬品の指定制度下における臨床開発の可能性を検討した．国内の RD を決定する目的で STS 患者を対象に第 I 相試験（10045020 試験）を開始し，本剤 1.2 mg/m^2 が RD と決定した．その後，医薬品[redacted]を実施し，「本剤[redacted]と考える.」との助言を得た（第 2.5.1.5 項）．そのため，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に ET-743 投与群と BSC 群の有効性を比較したランダム化第 II 相試験（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に実施した第 II 相試験（10045040 試験）を実施した.

国内で実施した国内 3 試験の結果から, 本剤は染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に対し有用な薬剤と考え，第 2.5.1.4.1 項で構成した臨床データパッケージにより，以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で製造販売承認申請を行うこととした.

なお，その後の審査の過程により，効能・効果は「悪性軟部腫瘍」とされた.

・　効能・効果（案）

下記の組織型に該当する悪性軟部腫瘍

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，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，線維形成性小細胞腫瘍，骨外性粘液型軟骨肉腫，間葉型軟骨肉腫，巨細胞性線維芽細胞腫，子宮内膜間質肉腫

・　用法・用量（案）

通常，成人には本剤として 1 回 1.2 mg/m^2（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．

1.5.4　海外での開発状況

本剤は，2007 年 9 月に EMA において，アントラサイクリン系薬剤及び IFM に無効，又はこれらの薬剤の投与に適さない進行 STS の治療に対して exceptional circumstances で承認を取得した．2009 年 10 月には，ペグ化リポソームドキソルビ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に対して承認を取得した．2015 年 5 月時点で STS 及びプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌の治療に対してそれぞれ 77 ヶ国及び 70 ヶ国で承認を取得している．

現在，米国において，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象とした第 III 相比較試験（ET743-SAR-3007 試験）が進行中である（表 1.5.4-1）．ET743-SAR-3007 試験は，アントラサイクリン系薬剤及び IFM 後の切除不能な局所進行又は転移性脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者を対象に，OS についてダカルバジン（DTIC）に対する本剤の優越性を検証する試験であり，本試験成績に基づき米国で STS に対して 2014 年 11 月に承認申請を行った．

表 1.5.4-1　ET743-SAR-3007 試験の概要

項目	内容
試験番号	ET743-SAR-3007
標題	アントラサイクリン系薬剤及び IFM 治療後の進行脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象とした本剤と DTIC を比較するランダム化第 III 相試験
実施国	米国
実施期間	2010 年 10 月～継続中
対象患者	アントラサイクリン系薬剤及び IFM による前治療歴のある，切除不能な局所進行又は転移性の脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者
目的	主目的： DTIC を対照として，本剤の OS における優越性を検証する 副次目的： 本剤の PFS，無増悪期間，奏効率，安全性を評価する
目標症例数	570 例
試験方法	本剤と DTIC を比較する並行群間，多施設共同，ランダム化第 III 相臨床試験である．適格性基準をすべて満たす患者を，化学療法歴（1 vs. 2 以上），Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）（0 vs. 1），組織型（脂肪肉腫 vs. 平滑筋肉腫）により層別化し，本剤群又は DTIC 群に 2：1 の割合でランダムに割り付ける．

その他の進行中の第 III 相試験として，切除不能な局所進行又は転移性脂肪肉腫又は平滑筋肉腫患者を対象とした本剤と DTIC との比較試験（ET743-SAR-3006 試験）が中国で，2 レジメンのプラチナ製剤による治療歴のあるプラチナ製剤感受性進行再発の上皮性卵巣癌，原発性腹膜癌及び卵管癌を対象とした三次化学療法としての本剤及びペグ化リポソームドキソルビシンの併用のペグ化リポソームドキソルビシン単剤に対する比較試験（ET743-OVC-3006 試験）が米国を中心とした国内以外の地域で実施中である．

1.5.5　参考文献

1　日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会/編. 悪性軟部腫瘍取り扱い規約 2002 年 7 月 第 3 版. 東京：金原出版株式会社；2002. p.1-12.（第 5.4.38 項）

2　小宮節郎. 1 章 骨・軟部腫瘍総論 軟部腫瘍の分類・疫学. : 最新整形外科学大系 第 20 巻 骨・軟部腫瘍および関連疾患. 東京：株式会社中山書店；2007. p. 8-12.（第 5.4.39 項）

3　Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Sarcoma. 2010:506182.（第 5.4.65 項）

4　Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. Lancet Oncol. 2007;8:595-602.（第 5.4.8 項）

5　Grosso F, Jones RL, Blay JY, Judson IR, Le Cesne A, Poveda A, et al. Trabectedin (T) in Soft Tissue Sarcomas (STS) Carriying a Chromosomal Translocation: an Exploratory Analysis. In: 13th Annual Conective Tissue Oncology Society Meeting Proceedings 2007. Abstract 900.（第 5.4.9 項）

ヨンデリス点滴静注用 0.25 mg

ヨンデリス点滴静注用 1 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

大鵬薬品工業株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

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性悪性軟部腫瘍の効能で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ヶ国）でexceptional circumstancesにより承認を取得し，2015年5月時点で，カナダ，インド，ロシアを含む世界77ヶ国で承認を取得している．欧州連合/欧州経済領域におけるこの承認は，2015年5月に通常の承認に切り替えられることとなった．

また，ペグ化リポソームドキソルビ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5月時点で，カナダ，インド，ロシアを含む世界70ヶ国で承認を取得している．

欧州連合/欧州経済領域における使用状況を表1.6.1-1に示した．また，最新の欧州連合/欧州経済領域における添付文書の原文及びその和訳，並びに最新の企業中核データシート（Company Core Data Sheet; 2015年2月26日作成）を別添1.6.1に添付した．

表1.6.1-1　欧州連合/欧州経済領域における使用状況（2015年6月調査）

国名 （販売名） 承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・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 0.25 mg/vial 1 mg/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 YONDELIS® is indicated for the treatment of adult patients with advanced soft tissue sarcoma, after failure of anthracyclines and ifosfamide, or who are unsuited to receive these agents.	本剤1.5 mg/m^2（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 0.25 mg/vial 1 mg/vial	ペグ化リポソームドキソルビ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 YONDELIS® in combination with pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride (PLD) is indicated for the treatment of patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer.	ペグ化リポソームドキソルビシン30 mg/m^{2}の投与直後に，本剤1.1 mg/m^{2}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

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 別添

欧州　添付文書

（2015 年 6 月改訂）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Yondelis 0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial of powder contains 0.25 mg of trabectedin.

One ml of reconstituted solution contains 0.05 mg of trabectedin.

Excipients with known effect:

Each vial of powder contains 2 mg of potassium and 0.1 g of sucrose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Yondelis is indicated for the treatment of adult patients with advanced soft tissue sarcoma, after failure of anthracyclines and ifosfamide, or who are unsuited to receive these agents. Efficacy data are based mainly on liposarcoma and leiomyosarcoma patients.

Yondelis in combination with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) is indicated for the treatment of patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer.

4.2 Posology and method of administration

Yondelis must be administered under the supervision of a physician experienced in the use of chemotherapy. Its use should be confined to qualified oncologists or other health professionals specialised in the administration of cytotoxic agents.

Posology

For the treatment of soft tissue sarcoma, the recommended dose is 1.5 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion over 24 hours with a three-week interval between cycles.

For the treatment of ovarian cancer Yondelis is administered every three weeks as a 3-hour infusion at a dose of 1.1 mg/m^2, immediately after PLD 30 mg/m^2. To minimize the risk of PLD infusion reactions, the initial dose is administered at a rate no greater than 1 mg/minute. If no infusion reaction is observed, subsequent PLD infusions may be administered over a 1-hour period (see also PLD Summary of Product Characteristics [SmPC] for specific administration advice).

All patients must receive corticosteroids e.g. 20 mg of dexamethasone intravenously 30 minutes prior to PLD (in combination therapy) or Yondelis (in monotherapy); not only as anti-emetic prophylaxis,

but also because it appears to provide hepatoprotective effects. Additional anti-emetics may be administered as needed.

The following criteria are required to allow treatment with Yondelis:

- Absolute neutrophil count (ANC) ≥ 1,500/mm^3
- Platelet count ≥ 100,000/mm^3
- Bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN)
- Alkaline phosphatase ≤ 2.5 x ULN (consider hepatic isoenzymes 5-nucleotidase or gamma glutamyl transpeptidase (GGT), if the elevation could be osseous in origin).
- Albumin ≥ 25 g/l
- Alanine aminotransferase (ALT) and Aspartate aminotransferase (AST) ≤ 2.5 x ULN
- Creatinine clearance ≥ 30 ml/min (monotherapy), serum creatinine ≤ 1.5 mg/dl (≤ 132.6 μmol/l) or creatinine clearance ≥ 60 ml/min (combination therapy)
- Creatine phosphokinase (CPK) ≤ 2.5 x ULN
- Haemoglobin ≥ 9 g/dl

The same criteria as above must be met prior to re-treatment. Otherwise treatment must be delayed for up to 3 weeks until the criteria are met.

Additional monitoring of haematological parameters bilirubin, alkaline phosphatase, aminotransferases and CPK should occur weekly during the first two cycles of therapy, and at least once between treatments in subsequent cycles.

The same dose should be given for all cycles provided that no grade 3-4 toxicities are seen and that the patient fulfils the re-treatment criteria.

Dose adjustments during treatment

Prior to re-treatment, patients must fulfil the baseline criteria defined above. If any of the following events occur at any time between cycles, the dose must be reduced one level, according to table 1 below, for subsequent cycles:

- Neutropenia < 500/mm^3 lasting for more than 5 days or associated with fever or infection
- Thrombocytopenia < 25,000/mm^3
- Increase of bilirubin > ULN and/or alkaline phosphatase > 2.5 x ULN
- Increase of aminotransferases (AST or ALT) > 2.5 x ULN (monotherapy) or > 5 x ULN (combination therapy), which has not recovered by day 21
- Any other grade 3 or 4 adverse reactions (such as nausea, vomiting, fatigue)

Once a dose has been reduced because of toxicity, dose escalation in the subsequent cycles is not recommended. If any of these toxicities reappear in subsequent cycles in a patient exhibiting clinical benefit, the dose may be further reduced (see below). Colony stimulating factors can be administered for haematologic toxicity according to local standard practice.

Table 1 Dose modification table for Yondelis (as single agent for soft tissue sarcoma (STS) or in combination for ovarian cancer) and PLD

	Soft tissue sarcoma	**Ovarian cancer**	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Starting dose	1.5 mg/m^2	1.1 mg/m^2	30 mg/m^2
First reduction	1.2 mg/m^2	0.9 mg/m^2	25 mg/m^2
Second reduction	1 mg/m^2	0.75 mg/m^2	20 mg/m^2

See the PLD SmPC for more detailed information on PLD dose adjustments.

In the event that further dose reductions are necessary, treatment discontinuation should be considered.

Duration of treatment

In clinical trials, there were no pre-defined limits to the number of cycles administered. Treatment continued whilst clinical benefit was noted. Yondelis has been administered for 6 or more cycles in 29.5% and 52% of patients treated with the monotherapy and combination dose and schedule respectively. The monotherapy and combination regimens have been used for up to 38 and 21 cycles respectively. No cumulative toxicities have been observed in patients treated with multiple cycles.

Paediatric population

Yondelis should not be used in children below 18 years with paediatric sarcomas because of efficacy concerns (see 5.1 for results of paediatric sarcoma study).

Older people

No specific studies in older people have been performed. Overall 20% of the 1,164 patients in the integrated safety analysis of monotherapy clinical trials were over 65 years. Of the 333 patients with ovarian cancer who received trabectedin in combination with PLD, 24% were 65 years of age or older and 6% were over 75 years. No relevant differences in the safety profile were seen in this patient population. It seems that plasma clearance and distribution volume of trabectedin are not influenced by age. Therefore, dose adjustments based uniquely on age criteria are not routinely recommended.

Patients with hepatic impairment

No studies with the proposed regimen have been conducted in patients with liver dysfunction. Thus, data are not available to recommend a lower starting dose in patients with hepatic impairment. However, special caution is advised and dose adjustments may be necessary in these patients since systemic exposure is probably increased and the risk of hepatotoxicity might be increased. Patients with elevated bilirubin must not be treated with Yondelis (see section 4.4).

Patients with renal impairment

Studies including patients with renal insufficiency (creatinine clearance < 30 ml/min for the monotherapy, and < 60 ml/min for the combination regimen) have not been conducted and therefore Yondelis must not be used in this patient population (see section 4.4). Considering the pharmacokinetic characteristics of trabectedin (see section 5.2), no dose adjustments are warranted in patients with mild or moderate renal impairment.

Method of administration

Intravenous administration through a central venous line is strongly recommended (see sections 4.4 and 6.6).

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to trabectedin or to any of the excipients listed in section 6.1
- Concurrent serious or uncontrolled infection
- Breast-feeding (see section 4.6)
- Combination with yellow fever vaccine (see section 4.4)

4.4 Special warnings and precautions for use

Hepatic impairment

Patients must meet specific criteria on hepatic function parameters to start treatment with Yondelis. Since systemic exposure to trabectedin is probably increased due to hepatic impairment and therefore the risk of hepatotoxicity might be increased, patients with clinically relevant liver diseases, such as active chronic hepatitis, must be closely monitored and the dose adjusted if needed. Patients with elevated bilirubin must not be treated with trabectedin (see section 4.2).

Renal impairment

Creatinine clearance must be monitored prior to and during treatment. Yondelis monotherapy and combination regimens must not be used in patients with creatinine clearance < 30 ml/min and < 60 ml/min respectively (see section 4.2).

Neutropenia and thrombocytopenia

Grades 3 or 4 neutropenia and thrombocytopenia associated with Yondelis therapy have been very commonly reported. A full blood cell count including differential and platelet count must be performed at baseline, weekly for the first two cycles and then once between cycles (see section 4.2). Patients who develop fever should promptly seek medical attention. If this occurs, active supportive therapy should be started immediately.

Yondelis should not be administered to patients with baseline neutrophil counts of less than 1,500 cells/mm^3 and platelets count of less than 100,000 cells/mm^3. If severe neutropenia (ANC < 500 cells/mm^3) lasting more than 5 days or associated with fever or infection occurs, dose reduction is recommended (see section 4.2).

Nausea and vomiting

Anti-emetic prophylaxis with corticosteroids such as dexamethasone must be administered to all patients (see section 4.2).

Rhabdomyolysis and severe CPK elevations (> 5 x ULN)

Trabectedin must not be used in patients with CPK > 2.5 x ULN (see section 4.2). Rhabdomyolysis has been uncommonly reported, usually in association with myelotoxicity, severe liver function test abnormalities and/or renal or multiorgan failure. Therefore, CPK should be closely monitored whenever a patient may be experiencing any of these toxicities or muscle weakness or muscle pain. If rhabdomyolysis occurs, supportive measures such as parenteral hydration, urine alkalinisation and dialysis should be promptly established, as indicated. Treatment with Yondelis should be discontinued until the patient fully recovers.

Caution should be taken if medicinal products associated with rhabdomyolysis (e.g. statins), are administered concomitantly with trabectedin, since the risk of rhabdomyolysis may be increased

Liver Function Test (LFT) abnormalities

Reversible acute increases in aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) have been reported in most patients. Yondelis must not be used in patients with elevated bilirubin. Patients with increases in AST, ALT and alkaline phosphatase between cycles may necessitate dose reduction (see section 4.2).

Injection site reactions

The use of central venous access is strongly recommended (see section 4.2). Patients may develop a potentially severe injection site reaction when trabectedin is administered through a peripheral venous line.

Trabectedin extravasation may cause tissue necrosis requiring debridement. There is no specific antidote for extravasation of trabectedin. Extravasation should be managed by local standard practice.

Allergic Reactions

During postmarketing experience, hypersensitivity reactions with very rare occurrence of fatal outcome, have been reported in association with trabectedin administration either alone or in combination with PLD (see sections 4.3 and 4.8).

Others

Co-administration of Yondelis with potent inhibitors of the enzyme CYP3A4 should be avoided (see section 4.5). If this is not possible, close monitoring of toxicities are required and dose reductions of trabectedin should be considered.

Caution should be taken if medicinal products associated with hepatotoxicity are administered concomitantly with trabectedin, since the risk of hepatotoxicity may be increased.

Concomitant use of trabectedin with phenytoin may reduce phenytoin absorption leading to an exacerbation of convulsions. Combination of trabectedin with phenytoin or live attenuated vaccines is not recommended and with yellow fever vaccine is specifically contraindicated (see section 4.3).

The concomitant use of trabectedin with alcohol must be avoided (see section 4.5).

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment and 3 months thereafter, and immediately inform the treating physician if a pregnancy occurs (see section 5.3).
Men in fertile age must use effective contraception during treatment and 5 months after treatment (see section 4.6).

This medicine contains potassium, less than 1 mmol (39 mg) per vial, i.e. essentially “potassium-free”.

See also PLD Summary of Product Characteristics for more detailed information on warnings and precautions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other substances on trabectedin

Interaction studies have only been performed in adults.

Since trabectedin is metabolised mainly by CYP3A4, the concentrations of trabectedin in plasma are likely to be increased in patients who are co-administered drugs that potently inhibit the activity of this isoenzyme. Similarly, the co-administration of trabectedin with potent inducers of CPY3A4 may

increase the metabolic clearance of trabectedin. Two in vivo drug-drug interaction phase 1 studies have confirmed trends toward increased and decreased trabectedin exposures when administered with ketoconazole and rifampicin, respectively.

When ketoconazole was co-administered with trabectedin, the plasma exposure of trabectedin was increased by approximately 21% for C_{max} and 66% for AUC, but no new safety concerns were identified. Close monitoring of toxicities is required in patients receiving trabectedin in combination with potent CYP3A4 inhibitors (e.g. oral ketoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycin or aprepitant) and such combinations should be avoided if possible. If such combinations are needed, appropriate dose adjustments should be applied in the event of toxicities (see sections 4.2 and 4.4).

When rifampicin was co-administered with trabectedin, it resulted in reduced plasma exposure of trabectedin by approximately 22% for C_{max} and 31% for AUC. Therefore, the concomitant use of trabectedin with strong CYP3A4 inducers (e.g., rifampicin, phenobarbital, Saint John's Wort) should be avoided if possible (see section 4.4).

Alcohol consumption must be avoided during treatment with trabectedin due to the hepatotoxicity of the medicinal product (see section 4.4).

Preclinical data have demonstrated that trabectedin is a substrate to P-gp. Concomitant administration of inhibitors of P-gp, e.g. cyclosporine and verapamil, may alter trabectedin distribution and/or elimination. The relevance of this interaction e.g. central nervous system (CNS) toxicity has not been established. Caution should be taken in such situations.

4.6 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 should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus (see section 5.3) 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 (see section 5.3).

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 (see section 4.3).

Fertility

Men in fertile age must use effective contraception during treatment and 5 months after treatment (see section 4.4).

Trabectedin can have genotoxic effects. Advice on conservation of ovules or sperm should be sought prior to treatment because of the possibility of irreversible infertility due to therapy with Yondelis. Genetic counselling is also recommended for patients wishing to have children after therapy.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of the ability to drive and to use machines have been performed. However, fatigue and/or asthenia have been reported in patients receiving trabectedin. Patients who experience any of these adverse reactions during therapy must not drive or operate machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Unless otherwise specified, the following safety profile of Yondelis is based on the evaluation in clinical trials of patients treated with the recommended treatment regimens for both indications.

Most patients treated with Yondelis can be expected to have adverse reactions of any grade (91% in monotherapy and 99% in combination therapy) and less than one third serious adverse reactions of grade 3 or 4 severity (10% in monotherapy and 25% in combination therapy). The most common adverse reactions of any severity grade were neutropenia, nausea, vomiting, increases in AST/ALT, anemia, fatigue, thrombocytopenia, anorexia and diarrhoea.

Fatal adverse reactions have occurred in 1.9% and 0.9% of patients treated with the monotherapy and combination regimens respectively. They were often the result of a combination of events including pancytopenia, febrile neutropenia, some of them with sepsis, hepatic involvement, renal or multiorgan failure and rhabdomyolysis.

Tabulated summary of adverse reactions

The frequencies of the adverse reactions reported below are classified as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10) and uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100).

The table below displays the adverse reactions reported in ≥ 1% of patients treated with the soft tissue sarcoma recommended regimen (1.5 mg/m^2, 24 hour infusion every 3 weeks) according to the standard MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) system organ class. Both adverse reactions and laboratory values have been used to provide frequencies. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Adverse reactions reported in ≥ 1% of patients with soft tissue sarcoma in clinical trials.
Infections and Infestations	**Common** Infection
Blood and Lymphatic System Disorders	**Very Common** Neutropenia* (Grade 3 = 26%, Grade 4 = 24%), Thrombocytopenia* (Grade 3 = 11%, Grade 4 = 2%), Anaemia* (Grade 3 = 10%, Grade 4 = 3%), Leukopenia* **Common** Febrile neutropenia
Metabolism and Nutrition Disorders	**Very Common** Anorexia (Grade 3-4 < 1%) **Common** Dehydration, Decreased appetite, Hypokalaemia
Psychiatric Disorders	**Common** Insomnia
Nervous System Disorders	**Very Common** Headache **Common** Peripheral sensory neuropathy, Dysgeusia, Dizziness, Paraesthesia
Vascular Disorders	**Common** Hypotension, Flushing
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**Common** Dyspnoea (Grade 3-4 = 2%), Cough
Gastrointestinal disorders	**Very Common** Vomiting (Grade 3-4 = 6.5%), Nausea (Grade 3-4 = 6%), Constipation (Grade 3-4 < 1%) **Common** Diarrhoea (Grade 3-4 < 1%), Stomatitis (Grade 3-4 < 1%), Abdominal pain, Dyspepsia, Upper abdominal pain
Hepatobiliary Disorders	**Very Common** Hyperbilirubinemia* (Grade 3 = 1%), Alanine aminotransferase increased* (Grade 3 = 38%, Grade 4 = 3%), Aspartate aminotransferase increased* (Grade 3 = 44%, Grade 4 = 7%), Blood alkaline phosphatase increased*, Gamma-glutamyltransferase increased*
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**Common** Alopecia
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**Common** Myalgia, Arthralgia, Back pain
General Disorders and Administration Site Conditions	**Very Common** Fatigue (Grade 3-4 = 9%), Asthenia (Grade 3-4 = 1%) **Common** Pyrexia, Oedema, Oedema peripheral, Injection site reaction
Investigations	**Very Common** Blood creatine phosphokinase increased* (Grade 3-4 = 4%), Blood creatinine increased*, Blood albumin decreased* **Common** Weight decreased

* Derived from laboratory data

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects considered possibly related to study medicinal product and reported in ≥ 5% of patients with ovarian cancer randomised to receive Yondelis 1.1 mg/m^2/PLD 30 mg/m^2 in the pivotal trial ET743-OVA-301. Both adverse reactions and laboratory values have been used. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions reported in ≥ 5% of patients in clinical trial ET743-OVA-301					
System Organ Class	**Frequency**	**Event**	**Yondelis+PLD n=333**		
			All Grades (%)	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia*	91.6	29.7	42.3
		Leukopenia*	94.9	44.7	17.7
		Anaemia*	94.9	12.9	5.7
		Thrombocytopenia*	63.7	12.3	10.8
	Common	Febrile neutropenia*	6.9	4.5	2.4
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Anorexia	28.8	2.1	
	Common	Hypokalaemia	6.3	2.1	
Nervous system disorders	Common	Headache	6.6	0.3	
		Dysgeusia	5.4	0.3	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea	6.6	0.3	
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea	70.9	8.7	
		Vomiting	51.7	9.9	0.3
		Constipation	20.4	0.9	
		Stomatitis	19.2	0.9	
		Diarrhoea	17.1	2.1	
	Common	Abdominal pain	9.3	0.6	
		Dyspepsia	7.5	0.3	
Hepatobiliary disorders	Very common	Hyperbilirubinaemia*	(25.2)	(0.3)	
		Alanine aminotransferase increased*	96.1	45.6	4.5
		Aspartate aminotransferase increased*	89.5	12.0	1.8
		Blood alkaline phosphatase increased*	61.3	1.5	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	24	3.9	
		Alopecia	12		
	Common	Rash	8.1		
		Skin hyperpigmentation	5.4		
General disorders	Very common	Fatigue	42.3	5.7	0.3

Adverse reactions reported in ≥ 5% of patients in clinical trial ET743-OVA-301					
System Organ Class	**Frequency**	**Event**	**Yondelis+PLD n=333**		
			All Grades (%)	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
and administration site conditions		Asthenia	15.3	1.2	
		Mucosal inflammation	11.4	2.1	
		Pyrexia	10.2	0.9	
Investigations	Common	Blood creatine phosphokinase increased*	22.0	0.9	0.9

* Derived from laboratory data

The following reactions have been reported with a frequency below 5% in the combination arm, but are included here for their clinical relevance: neutropenic infection (< 1%), neutropenic sepsis (< 1%), pancytopenia (1.8%), bone marrow failure (1.5%), granulocytopenia (1.5%), dehydration, insomnia, peripheral sensory neuropathy, syncope, left ventricular dysfunction (< 1%), pulmonary embolism (1.2%), pulmonary edema (< 1%), cough, hepatotoxicity (< 1%), gamma-glutamyltransferase increased, bilirubin conjugated increased, musculoskeletal pain, myalgia, blood creatinine increased, oedema/peripheral oedema, catheter site reactions.

In the Yondelis+PLD arm, non-white (mainly Asian) patients had a higher incidence than white patients in grade 3 or 4 adverse reactions (96% *versus* 87%), and serious adverse reactions (44% *versus* 23% all grades). The differences were mainly observed in relation with neutropenia (93% *versus* 66%), anaemia (37% *versus* 14%) and thrombocytopenia (41% *versus* 19%). However, the incidences of clinical complications related to haematological toxicity such as severe infections or bleeding, or those leading to death or treatment termination, were similar in both subpopulations.

Description of selected adverse reactions

Most frequent adverse reactions

Blood and lymphatic system disorders

Neutropenia:
Neutropenia is the most common haematological toxicity. It followed a predictable pattern of rapid onset and reversibility, and was rarely associated with fever or infection. Neutrophil nadirs occurred at a median of 15 days and recovered within a week. The analysis per cycle performed in patients treated with the monotherapy regimen showed neutropenia of grade 3 and 4 in approximately 19% and 8% of cycles respectively. In this population febrile neutropenia occurred in 2% of patients and in < 1% of cycles.

Thrombocytopenia:
Bleeding events associated to thrombocytopenia occurred in < 1% of patients treated with the monotherapy regimen. The analysis per cycle performed in these patients showed thrombocytopenia of grade 3 and 4 in approximately 3% and < 1% of cycles respectively.

Anaemia:
Anaemia occurred in 93% and 94% of patients treated with the monotherapy and combination regimens respectively. The percentages of patients anaemic at baseline were 46% and 35%

respectively. The analysis per cycle performed in patients treated with the monotherapy regimen showed anaemia of grade 3 and 4 in approximately 3% and 1% of cycles respectively.

Hepatobiliary disorders

AST/ALT increases:
The median time to reach the peak values was 5 days for both AST and ALT. Most of the values had decreased to grade 1 or resolved by day 14-15 (see section 4.4). The analysis per cycle performed in patients treated with the monotherapy regimen showed grade 3 elevations of AST and ALT in 12% and 20% of cycles respectively. Grade 4 elevations of AST and ALT occurred in 1% and 2% of cycles respectively. Most transaminase elevations improved to grade 1 or to pre-retreatment levels within 15 days, and less than 2% of cycles had recovering times longer than 25 days. ALT and AST increases did not follow a cumulative pattern but showed a tendency towards less severe elevations over time.

Hyperbilirubinemia:
Bilirubin peaks approximately a week after onset and resolves approximately two weeks after onset.

Liver function tests predicting severe toxicity (meeting Hy´s law) and clinical manifestations of severe hepatic injury were uncommon with a lower than 1% incidence of individual signs and symptoms including jaundice, hepatomegaly or liver pain. Mortality in the presence of hepatic injury occurred in less than 1% of patients in both regimens.

Other adverse reactions

CPK elevations and rhabdomyolysis: CPK elevations of any grade were observed in 23-26% of patients in both regimens. CPK increases in association with rhabdomyolysis were reported in less than 1% of patients.

Alopecia: Alopecia was reported in approximately 3% of patients treated with the monotherapy regimen, of which the majority was grade 1 alopecia.

Hepatic failure: Rare cases of hepatic failure (including cases with fatal outcomes) have been reported in patients with serious underlying medical conditions treated with trabectedin, both in clinical trials and in post marketing setting. Some potential risk factors that may have contributed to increased trabectedin toxicity observed in these cases were dose management inconsistent with recommended guidelines, potential CYP3A4 interaction due to multiple competing CYP3A4 substrates or CYP3A4 inhibitors, or lack of dexamethasone prophylaxis.

Allergic Reactions: During clinical trials, hypersensitivity was reported in 2% of patients receiving trabectedin either alone or in combination with PLD, and most of these cases were Grade 1 or 2 in severity.

During post marketing experience, hypersensitivity reactions with very rare occurrence of fatal outcome, have been reported in association with trabectedin administration either alone or in combination with PLD (see sections 4.3 and 4.4).

Extravasation and Tissue necrosis: During post-marketing surveillance, a few cases of trabectedin extravasation with subsequent tissue necrosis requiring debridement have been reported (see section 4.4).

Septic shock: Cases of septic shock, some of which were fatal, have been uncommonly reported in clinical studies and postmarketing experience, in patients treated either with monotherapy or combination therapy.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is limited data on the effects of trabectedin overdose. The major anticipated toxicities are gastrointestinal, bone marrow suppression and hepatic toxicity. There is no specific antidote for trabectedin currently available. In the event of an overdose, patients should be closely monitored and symptomatic supportive care measures instituted as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agent, ATC code: L01CX01.

Mechanism of action

Trabectedin binds to the minor groove of deoxyribonucleic acid (DNA), bending the helix to the major groove. This binding to DNA triggers a cascade of events affecting several transcription factors, DNA binding proteins, and DNA repair pathways, resulting in perturbation of the cell cycle.

Pharmacodynamic effects

Trabectedin has been shown to exert antiproliferative *in vitro* and *in vivo* activity against a range of human tumour cell lines and experimental tumours, including malignancies such as sarcoma, breast, non-small cell lung, ovarian and melanoma.

Electrocardiogram (ECG) investigations

In a placebo-controlled QT/QTc study, trabectedin did not prolong the QTc interval in patients with advanced solid malignancies.

Clinical efficacy

The efficacy and safety of trabectedin in soft tissue sarcoma is based in a randomised trial in patients with locally advanced or metastatic lipo- or leiomyosarcoma, whose disease had progressed or relapsed after treatment with at least anthracyclines and ifosfamide. In this trial trabectedin was administered either at 1.5 mg/m^2 as a 24-hour intravenous infusion every 3 weeks or at 0.58 mg/m^2 weekly as a 3-hour intravenous infusion for 3-weeks of a 4-week cycle. The protocol specified final time to progression (TTP) analysis showed a 26.6% reduction in the relative risk of progression for patients treated in the 24-h q3wk group [Hazard Ratio (HR)=0.734, Confidence Interval (CI): 0.554-0.974]. Median TTP values were 3.7 months (CI: 2.1-5.4 m) in the 24-h q3wk group and 2.3 months (CI: 2.0-3.5 m) in the 3-h qwk group (p=0.0302). No significant differences were detected in overall survival (OS). Median OS with the 24-h q3wk regimen was 13.9 months (CI: 12.5-18.6) and 60.2% of patients were alive at 1 year (CI: 52.0-68.5%).

Additional efficacy data are available from 3 single-arm Phase II trials with similar populations treated with the same regimen. These trials evaluated a total of 100 patients with lipo- and leiomyosarcoma and 83 patients with other types of sarcoma.

Results from an expanded access program for patients with STS (study ET743-SAR- 3002) show that among the 903 subjects assessed for OS, the median survival time was 11.9 months (95% CI: 11.2, 13.8). The median survival by histology tumor type was 16.2 months [95% CI: 14.1, 19.5] for subjects with leiomyosarcomas and liposarcomas and 8.4 months [95% CI: 7.1, 10.7] for subjects with other types of sarcomas. The median survival for subjects with liposarcoma was 18.1 months [95% CI: 15.0, 26.4] and for subjects with leiomyosarcoma 16.2 months [95% CI: 11.7, 24.3].

The efficacy of Yondelis/PLD combination in relapsed ovarian cancer is based on ET743-OVA-301, a randomized phase 3 study of 672 patients who received either trabectedin (1.1 mg/m^2) and PLD (30 mg/m^2) every 3 weeks or PLD (50 mg/m^2) every 4 weeks. The primary analysis of progression free survival (PFS) was performed in 645 patients with measurable disease and assessed by independent radiology review. Treatment with the combination arm resulted in a 21% risk reduction for disease progression compared to PLD alone (HR=0.79, CI: 0.65-0.96, p=0.0190). Secondary analyses of PFS and response rate also favoured the combination arm. The results of the main efficacy analyses are summarised in the table below:

Efficacy analyses from ET743-OVA-301

	Yondelis+PLD	**PLD**	**Hazard/Odds ratio**	**p-value**
Progression Free Survival				
Independent radiology review, *measurable disease* *	**n=328**	**n=317**		
Median PFS (95% CI) (months)	7.3 (5.9-7.9)	5.8 (5.5-7.1)	0.79 (0.65-0.96)	0.0190 [a]
12 months PFS rate (95% CI) (%)	25.8 (19.7-32.3)	18.5 (12.9-24.9)		
Independent oncology review, *all randomised*	**n=336**	**n=335**		
Median PFS (95% CI) (months)	7.4 (6.4-9.2)	5.6 (4.2-6.8)	0.72 (0.60-0.88)	0.0008 [a]
Overall Survival (Final analysis - n=522 events)				
All randomised	**n=337**	**n=335**		
Median OS (95% CI) (months)	22.2 (19.3-25.0)	18.9 (17.1-21.5)	0.86 (0.72-1.02)	0.0835 [a]
Overall survival in platinum-sensitive population (Final analysis n=316 events)				
	n=218	n=212		
Median OS (95% CI) (months)	27.0 (24.1-31.4)	24.1 (20.9-25.9)	0.83 (0.67-1.04)	0.1056 [a]
Overall Response Rate (ORR)				
Independent radiology review, *all randomised*	**n=337**	**n=335**		
ORR (95% CI) (%)	27.6 (22.9-32.7)	18.8 (14.8-23.4)	1.65 (1.14-2.37)	0.0080 [b]

* Primary efficacy analysis

[a] Log rank test

[b] Fisher's test

Based on independent oncology review, patients with platinum-free interval (PFI) < 6 months (35% in Yondelis+PLD and 37% in PLD arm) had similar PFS in the two arms with both showing median PFS of 3.7 months (HR=0.89, CI: 0.67-1.20). In patients with PFI ≥ 6 months (65% in Yondelis+PLD and 63% in PLD arm), median PFS was 9.7 months in the Yondelis+PLD arm compared with 7.2 months in the PLD monotherapy arm (HR=0.66, CI: 0.52-0.85).

In the final analysis, the effect of the Yondelis+PLD combination *vs.* PLD alone on overall survival was more pronounced in patients with PFI ≥ 6 months (platinum-sensitive population: 27.0 *vs.* 24.1 months, HR=0.83, CI: 0.67-1.04) than in those with PFI < 6 months (platinum-resistant population: 14.2 *vs.* 12.4 months, HR=0.92, CI: 0. 70-1.21).

The benefit in OS with Yondelis plus PLD was not due to the effect of subsequent therapies, which were well balanced between the two treatment arms.

In the multivariate analyses including PFI, treatment effect on overall survival was statistically significant favouring the Yondelis+PLD combination over PLD alone (all randomised: p=0.0285; platinum-sensitive population: p=0.0319).

No data are available comparing Yondelis+PLD to a platinum-based regimen in platinum-sensitive patients.

No statistically significant differences were found between treatment arms in global measures of Quality of Life.

Paediatric population

In SAR-2005 phase I-II study, a total of 50 paediatric patients with rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma or non rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma were enrolled. Eight patients were treated with a dose of 1.3 mg/m2 and 42 with 1.5 mg/m2. Trabectedin was administered as a 24-hour intravenous infusion every 21 days. Forty patients were fully evaluable for response. One partial response (PR) centrally confirmed was observed: overall RR: 2.5% CI95% (0.1%-13.2%). The PR corresponded to a patient with an alveolar rhabdomyosarcoma. Duration of the response was 6.5 months No responses were observed for Ewing sarcoma and NRSTS, [RR: 0% CI95% (0%-30.9%)]. Three patients achieved stable disease (one with rhabdomyosarcoma after 15 cycles, one with spindle cell sarcoma after 2 cycles, and one with Ewing sarcoma after 4 cycles.

Adverse reactions, included reversible elevation of liver enzymes and haematological events; in addition, fever, infection, dehydration and thrombosis/embolism were also reported.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

Systemic exposure after intravenous administration as a constant rate infusion is dose proportional at doses up to and including 1.8 mg/m^2. Trabectedin pharmacokinetic profile is consistent with a multiple-compartment disposition model.

Following intravenous administration, trabectedin demonstrates a high apparent volume of distribution, consistent with extensive tissue and plasma protein binding (94 to 98% of trabectedin in plasma is protein bound). The distribution volume at steady state of trabectedin in human subjects exceeds 5,000 l.

Biotransformation

Cytochrome P450 3A4 is the major cytochrome P450 isozyme responsible for the oxidative metabolism of trabectedin at clinically relevant concentrations. Other P450 enzymes may contribute to metabolism. Trabectedin does not induce or inhibit major cytochrome P450 enzymes.

Elimination

Renal elimination of unchanged trabectedin in humans is low (less than 1%). The terminal half-life is long (population value of the terminal elimination phase: 180-hr). After a dose of radiolabelled trabectedin administered to cancer patients, faecal mean (SD) recovery of total radioactivity is 58% (17%), and urinary mean (SD) recovery is 5.8% (1.73%). Based on the population estimate for plasma clearance of trabectedin (30.9 l/h) and blood/plasma ratio (0.89), the clearance of trabectedin in whole blood is approximately 35 l/h. This value is approximately one-half the rate of human hepatic blood flow. Thus the trabectedin extraction ratio can be considered moderate. The inter-patient variability of the population estimate for plasma clearance of trabectedin was 49% and intra-patient variability was 28%.

A population pharmacokinetic analysis showed that when administered in combination with PLD, the plasma clearance of trabectedin was decreased by 31%; the plasma pharmacokinetics of PLD were not influenced by the concomitant administration of trabectedin.

Special populations

A population pharmacokinetic analysis indicated that the plasma clearance of trabectedin is not influenced by age (range 19-83 years), gender, total body weight (range: 36 to 148 kg) or body surface area (range: 0.9 to 2.8 m^2). An analysis made on a limited number of patients shows that race and ethnicity are not expected to have clinically significant effects on trabectedin pharmacokinetics.

Renal impairment

There is no relevant influence of renal function measured by creatinine clearance on trabectedin pharmacokinetics within the range of values (≥ 30.3 ml/min) present in the patients included in the clinical studies. No data are available in patients with a creatinine clearance of less than 30.3 ml/min. The low recovery (< 9% in all studied patients) of total radioactivity in the urine after a single dose of ^{14}C-labelled trabectedin indicates that renal impairment has little influence on the elimination of trabectedin or its metabolites.

Hepatic impairment

Although the population analysis showed no relationship between the serum liver enzymes concentrations and the plasma clearance of trabectedin, systemic exposure to trabectedin may be increased in patients with hepatic impairment; therefore close monitoring of toxicity is warranted.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data indicate that trabectedin has limited effect on the cardiovascular, respiratory and central nervous system at exposures below the therapeutic clinical range, in terms of AUC.

The effects of trabectedin on cardiovascular and respiratory function have been investigated *in vivo* (anesthetised Cynomolgus monkeys). A 1 hour infusion schedule was selected to attain maximum plasma levels (C_{max} values) in the range of those observed in the clinic. The plasma trabectedin levels attained were 10.6 ± 5.4 (C_{max}), higher than those reached in patients after infusion of 1,500 μg/m^2 for 24 (C_{max} of 1.8 ± 1.1 ng/ml) and similar to those reached after administration of the same dose by 3 hour infusion (C_{max} of 10.8 ± 3.7 ng/ml).

Myelosupression and hepatoxicity were identified as the primary toxicity for trabectedin. Findings observed included haematopoietic toxicity (severe leukopenia, anaemia, and lymphoid and bone marrow depletion) as well as increases in liver function tests, hepatocellular degeneration, intestinal epithelial necrosis, and severe local reactions at the injection site. Renal toxicological findings were detected in multi-cycle toxicity studies conducted in monkeys. These findings were secondary to severe local reaction at the administration site, and therefore uncertainly attributable to trabectedin; however, caution must be guaranteed in the interpretation of these renal findings, and treatment-related toxicity cannot be excluded.

Trabectedin is genotoxic both *in vitro* and *in vivo*. Long-term carcinogenicity studies have not been performed.

Fertility studies with trabectedin were not performed but limited histopathological changes were observed in the gonads in the repeat dose toxicity studies. Considering the nature of the compound (cytotoxic and mutagenic), it is likely to affect the reproductive capacity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose

Potassium dihydrogen phosphate

Phosphoric acid (for pH-adjustment)

Potassium hydroxide (for pH-adjustment)

6.2 Incompatibilities

Yondelis must not be mixed or diluted with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vials

60 months.

After reconstitution

Chemical and physical stability has been demonstrated for 30 hours up to 25ºC.

From a microbiological point of view, the reconstituted solution should be diluted and used immediately. If not diluted and used immediately, in-use storage times and conditions prior to use of the reconstituted product are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2ºC to 8ºC, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

After dilution

Chemical and physical stability has been demonstrated for 30 hours up to 25ºC.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2ºC - 8ºC).

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I colourless glass vial with a butyl rubber stopper covered with an aluminium flip-off seal containing 0.25 mg of trabectedin.

Each carton contains one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation for intravenous infusion

Yondelis must be reconstituted and further diluted prior to intravenous infusion. Appropriate aseptic techniques must be used to prepare the infusion solution (see Instructions for reconstitution and for dilution)**.**

When used in combination with PLD the intravenous line should be flushed well with 50 mg/ml (5%) glucose solution for infusion after administration of PLD and before administration of Yondelis. The

use of any diluent other than 50 mg/ml (5%) glucose solution for infusion for this line flushing may cause precipitation of PLD (see also PLD Summary of Product Characteristics for specific handling instructions).

Instructions for reconstitution

Each vial containing 0.25 mg of trabectedin is reconstituted with 5 ml of water for injections. The solution obtained has a concentration of 0.05 mg/ml and is for single-use only.

A syringe is used to inject 5 ml of sterile water for injections into the vial. The vial must be shaken until complete dissolution. The reconstituted solution results in a clear, colourless or slightly yellowish solution, essentially free of visible particles.

This reconstituted solution contains 0.05 mg/ml of trabectedin. It requires further dilution and is for single-use only.

Instructions for dilution

The reconstituted solution should be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion or glucose 50 mg/ml (5%) solution for infusion. The required volume should be calculated as follows:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{BSA } (m^2) \times \text{individual dose } (mg/m^2)}{0.05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Body Surface Area

If administration is to be made through a central venous line, the appropriate amount of reconstituted solution should be withdrawn from the vial and added to an infusion bag containing ≥ 50 ml of diluent (sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion or glucose 50 mg/ml (5%) solution for infusion), the concentration of trabectedin in the infusion solution being ≤ 0.030 mg/ml.

If central venous access is not feasible and a peripheral venous line has to be used, the reconstituted solution should be added to an infusion bag containing ≥ 1,000 ml of diluent (sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion or glucose 50 mg/ml (5%) solution for infusion).

Parenteral solutions should be inspected visually for particles prior to administration. Once the infusion is prepared, it should be administered immediately.

Instructions for handling and disposal

Yondelis is a cytotoxic anticancer medicinal product and, as with other potentially toxic compounds, caution should be exercised during handling. Procedures for proper handling and disposal of cytotoxic medicinal products must be followed. Personnel should be trained in the correct techniques to reconstitute and dilute the medicinal product and should wear protective clothing including mask, goggles and gloves during the reconstitution and dilution. Pregnant staff must be excluded from working with this medicinal product.

Accidental contact with the skin, eyes or mucous membranes must be treated immediately with copious amounts of water.

No incompatibilities have been observed between Yondelis and type I glass bottles, polyvinylchloride (PVC) and polyethylene (PE) bags and tubing, polyisoprene reservoirs and titanium implantable vascular access systems.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements for cytotoxic medicinal products.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Spain

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/417/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 September 2007
Date of latest renewal: 17 September 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

19/06/2015

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Yondelis 1 mg powder for concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial of powder contains 1 mg of trabectedin.

One ml of reconstituted solution contains 0.05 mg of trabectedin.

Excipients with known effect:

Each vial of powder contains 8 mg of potassium and 0.4 g of sucrose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Yondelis is indicated for the treatment of adult patients with advanced soft tissue sarcoma, after failure of anthracyclines and ifosfamide, or who are unsuited to receive these agents. Efficacy data are based mainly on liposarcoma and leiomyosarcoma patients.

Yondelis in combination with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) is indicated for the treatment of patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer.

4.2 Posology and method of administration

Yondelis must be administered under the supervision of a physician experienced in the use of chemotherapy. Its use should be confined to qualified oncologists or other health professionals specialised in the administration of cytotoxic agents.

Posology

For the treatment of soft tissue sarcoma, the recommended dose is 1.5 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion over 24 hours with a three-week interval between cycles.

For the treatment of ovarian cancer Yondelis is administered every three weeks as a 3-hour infusion at a dose of 1.1 mg/m^2, immediately after PLD 30 mg/m^2. To minimize the risk of PLD infusion reactions, the initial dose is administered at a rate no greater than 1 mg/minute. If no infusion reaction is observed, subsequent PLD infusions may be administered over a 1-hour period (see also PLD Summary of Product Characteristics [SmPC] for specific administration advice).

All patients must receive corticosteroids e.g. 20 mg of dexamethasone intravenously 30 minutes prior to PLD (in combination therapy) or Yondelis (in monotherapy); not only as anti-emetic prophylaxis, but also because it appears to provide hepatoprotective effects. Additional anti-emetics may be administered as needed.

The following criteria are required to allow treatment with Yondelis:

- Absolute neutrophil count (ANC) ≥ 1,500/mm^3
- Platelet count ≥ 100,000/mm^3
- Bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN)
- Alkaline phosphatase ≤ 2.5 x ULN (consider hepatic isoenzymes 5-nucleotidase or gamma glutamyl transpeptidase (GGT), if the elevation could be osseous in origin).
- Albumin ≥ 25 g/l
- Alanine aminotransferase (ALT) and Aspartate aminotransferase (AST) ≤ 2.5 x ULN
- Creatinine clearance ≥ 30 ml/min (monotherapy), serum creatinine ≤ 1.5 mg/dl (≤ 132.6 μ mol/l) or creatinine clearance ≥ 60 ml/min (combination therapy)
- Creatine phosphokinase (CPK) ≤ 2.5 x ULN
- Haemoglobin ≥ 9 g/dl

The same criteria as above must be met prior to re-treatment. Otherwise treatment must be delayed for up to 3 weeks until the criteria are met.

Additional monitoring of haematological parameters bilirubin, alkaline phosphatase, aminotransferases and CPK should occur weekly during the first two cycles of therapy, and at least once between treatments in subsequent cycles.

The same dose should be given for all cycles provided that no grade 3-4 toxicities are seen and that the patient fulfils the re-treatment criteria.

Dose adjustments during treatment

Prior to re-treatment, patients must fulfil the baseline criteria defined above. If any of the following events occur at any time between cycles, the dose must be reduced one level, according to table 1 below, for subsequent cycles:

- Neutropenia < 500/mm^3 lasting for more than 5 days or associated with fever or infection
- Thrombocytopenia < 25,000/mm^3
- Increase of bilirubin > ULN and/or alkaline phosphatase > 2.5 x ULN
- Increase of aminotransferases (AST or ALT) > 2.5 x ULN (monotherapy) or > 5 x ULN (combination therapy), which has not recovered by day 21
- Any other grade 3 or 4 adverse reactions (such as nausea, vomiting, fatigue)

Once a dose has been reduced because of toxicity, dose escalation in the subsequent cycles is not recommended. If any of these toxicities reappear in subsequent cycles in a patient exhibiting clinical benefit, the dose may be further reduced (see below). Colony stimulating factors can be administered for haematologic toxicity according to local standard practice.

Table 1 Dose modification table for Yondelis (as single agent for soft tissue sarcoma (STS) or in combination for ovarian cancer) and PLD

	Soft tissue sarcoma	**Ovarian cancer**	
	Yondelis	Yondelis	PLD
Starting dose	1.5 mg/m^2	1.1 mg/m^2	30 mg/m^2
First reduction	1.2 mg/m^2	0.9 mg/m^2	25 mg/m^2
Second reduction	1 mg/m^2	0.75 mg/m^2	20 mg/m^2

See the PLD SmPC for more detailed information on PLD dose adjustments.

In the event that further dose reductions are necessary, treatment discontinuation should be considered.

Duration of treatment

In clinical trials, there were no pre-defined limits to the number of cycles administered. Treatment continued whilst clinical benefit was noted. Yondelis has been administered for 6 or more cycles in 29.5% and 52% of patients treated with the monotherapy and combination dose and schedule respectively. The monotherapy and combination regimens have been used for up to 38 and 21 cycles respectively. No cumulative toxicities have been observed in patients treated with multiple cycles.

Paediatric population

Yondelis should not be used in children below 18 years with paediatric sarcomas because of efficacy concerns (see 5.1 for results of paediatric sarcoma study).

Older people

No specific studies in older people have been performed. Overall 20% of the 1,164 patients in the integrated safety analysis of monotherapy clinical trials were over 65 years. Of the 333 patients with ovarian cancer who received trabectedin in combination with PLD, 24% were 65 years of age or older and 6% were over 75 years. No relevant differences in the safety profile were seen in this patient population. It seems that plasma clearance and distribution volume of trabectedin are not influenced by age. Therefore, dose adjustments based uniquely on age criteria are not routinely recommended.

Patients with hepatic impairment

No studies with the proposed regimen have been conducted in patients with liver dysfunction. Thus, data are not available to recommend a lower starting dose in patients with hepatic impairment. However, special caution is advised and dose adjustments may be necessary in these patients since systemic exposure is probably increased and the risk of hepatotoxicity might be increased. Patients with elevated bilirubin must not be treated with Yondelis (see section 4.4).

Patients with renal impairment

Studies including patients with renal insufficiency (creatinine clearance < 30 ml/min for the monotherapy, and < 60 ml/min for the combination regimen) have not been conducted and therefore Yondelis must not be used in this patient population (see section 4.4). Considering the pharmacokinetic characteristics of trabectedin (see section 5.2), no dose adjustments are warranted in patients with mild or moderate renal impairment.

Method of administration

Intravenous administration through a central venous line is strongly recommended (see sections 4.4 and 6.6).

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to trabectedin or to any of the excipients listed in section 6.1
- Concurrent serious or uncontrolled infection
- Breast-feeding (see section 4.6)
- Combination with yellow fever vaccine (see section 4.4)

4.4 Special warnings and precautions for use

Hepatic impairment

Patients must meet specific criteria on hepatic function parameters to start treatment with Yondelis. Since systemic exposure to trabectedin is probably increased due to hepatic impairment and therefore the risk of hepatotoxicity might be increased, patients with clinically relevant liver diseases, such as active chronic hepatitis, must be closely monitored and the dose adjusted if needed. Patients with elevated bilirubin must not be treated with trabectedin (see section 4.2).

Renal impairment

Creatinine clearance must be monitored prior to and during treatment. Yondelis monotherapy and combination regimens must not be used in patients with creatinine clearance < 30 ml/min and < 60 ml/min respectively (see section 4.2).

Neutropenia and thrombocytopenia

Grades 3 or 4 neutropenia and thrombocytopenia associated with Yondelis therapy have been very commonly reported. A full blood cell count including differential and platelet count must be performed at baseline, weekly for the first two cycles and then once between cycles (see section 4.2). Patients who develop fever should promptly seek medical attention. If this occurs, active supportive therapy should be started immediately.

Yondelis should not be administered to patients with baseline neutrophil counts of less than 1,500 cells/mm^3 and platelets count of less than 100,000 cells/mm^3. If severe neutropenia (ANC < 500 cells/mm^3) lasting more than 5 days or associated with fever or infection occurs, dose reduction is recommended (see section 4.2).

Nausea and vomiting

Anti-emetic prophylaxis with corticosteroids such as dexamethasone must be administered to all patients (see section 4.2).

Rhabdomyolysis and severe CPK elevations (> 5 x ULN)

Trabectedin must not be used in patients with CPK > 2.5 x ULN (see section 4.2). Rhabdomyolysis has been uncommonly reported, usually in association with myelotoxicity, severe liver function test abnormalities and/or renal or multiorgan failure. Therefore, CPK should be closely monitored whenever a patient may be experiencing any of these toxicities or muscle weakness or muscle pain. If rhabdomyolysis occurs, supportive measures such as parenteral hydration, urine alkalinisation and dialysis should be promptly established, as indicated. Treatment with Yondelis should be discontinued until the patient fully recovers.

Caution should be taken if medicinal products associated with rhabdomyolysis (e.g. statins), are administered concomitantly with trabectedin, since the risk of rhabdomyolysis may be increased

Liver Function Test (LFT) abnormalities

Reversible acute increases in aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) have been reported in most patients. Yondelis must not be used in patients with elevated bilirubin. Patients with increases in AST, ALT and alkaline phosphatase between cycles may necessitate dose reduction (see section 4.2).

Injection site reactions

The use of central venous access is strongly recommended (see section 4.2). Patients may develop a potentially severe injection site reaction when trabectedin is administered through a peripheral venous line.

Trabectedin extravasation may cause tissue necrosis requiring debridement. There is no specific antidote for extravasation of trabectedin. Extravasation should be managed by local standard practice.

Allergic Reactions

During postmarketing experience, hypersensitivity reactions with very rare occurrence of fatal outcome, have been reported in association with trabectedin administration either alone or in combination with PLD (see sections 4.3 and 4.8).

Others

Co-administration of Yondelis with potent inhibitors of the enzyme CYP3A4 should be avoided (see section 4.5). If this is not possible, close monitoring of toxicities are required and dose reductions of trabectedin should be considered.

Caution should be taken if medicinal products associated with hepatotoxicity are administered concomitantly with trabectedin, since the risk of hepatotoxicity may be increased.

Concomitant use of trabectedin with phenytoin may reduce phenytoin absorption leading to an exacerbation of convulsions. Combination of trabectedin with phenytoin or live attenuated vaccines is not recommended and with yellow fever vaccine is specifically contraindicated (see section 4.3).

The concomitant use of trabectedin with alcohol must be avoided (see section 4.5).

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment and 3 months thereafter, and immediately inform the treating physician if a pregnancy occurs (see section 5.3). Men in fertile age must use effective contraception during treatment and 5 months after treatment (see section 4.6).

This medicine contains potassium, less than 1 mmol (39 mg) per vial, i.e. essentially “potassium-free”.

See also PLD Summary of Product Characteristics for more detailed information on warnings and precautions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other substances on trabectedin

Interaction studies have only been performed in adults.

Since trabectedin is metabolised mainly by CYP3A4,the concentrations of trabectedin in plasma are likely to be increased in patients who are co-administered drugs that potently inhibit the activity of this isoenzyme. Similarly, the co-administration of trabectedin with potent inducers of CPY3A4 may

increase the metabolic clearance of trabectedin. Two in vivo drug-drug interaction phase 1 studies have confirmed trends toward increased and decreased trabectedin exposures when administered with ketoconazole and rifampicin, respectively.

When ketoconazole was co-administered with trabectedin, the plasma exposure of trabectedin was increased by approximately 21% for C_{max} and 66% for AUC, but no new safety concerns were identified. Close monitoring of toxicities is required in patients receiving trabectedin in combination with potent CYP3A4 inhibitors (e.g. oral ketoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycin or aprepitant) and such combinations should be avoided if possible. If such combinations are needed, appropriate dose adjustments should be applied in the event of toxicities (see sections 4.2 and 4.4).

When rifampicin was co-administered with trabectedin, it resulted in reduced plasma exposure of trabectedin by approximately 22% for C_{max} and 31% for AUC. Therefore, the concomitant use of trabectedin with strong CYP3A4 inducers (e.g., rifampicin, phenobarbital, Saint John's Wort) should be avoided if possible (see section 4.4).
Alcohol consumption must be avoided during treatment with trabectedin due to the hepatotoxicity of the medicinal product (see section 4.4).

Preclinical data have demonstrated that trabectedin is a substrate to P-gp. Concomitant administration of inhibitors of P-gp, e.g. cyclosporine and verapamil, may alter trabectedin distribution and/or elimination. The relevance of this interaction e.g. central nervous system (CNS) toxicity has not been established. Caution should be taken in such situations.

4.6 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 should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus (see section 5.3) 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 (see section 5.3).

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 (see section 4.3).

Fertility

Men in fertile age must use effective contraception during treatment and 5 months after treatment (see section 4.4).

Trabectedin can have genotoxic effects. Advice on conservation of ovules or sperm should be sought prior to treatment because of the possibility of irreversible infertility due to therapy with Yondelis. Genetic counselling is also recommended for patients wishing to have children after therapy.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of the ability to drive and to use machines have been performed. However, fatigue and/or asthenia have been reported in patients receiving trabectedin. Patients who experience any of these adverse reactions during therapy must not drive or operate machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Unless otherwise specified, the following safety profile of Yondelis is based on the evaluation in clinical trials of patients treated with the recommended treatment regimens for both indications.

Most patients treated with Yondelis can be expected to have adverse reactions of any grade (91% in monotherapy and 99% in combination therapy) and less than one third serious adverse reactions of grade 3 or 4 severity (10% in monotherapy and 25% in combination therapy). The most common adverse reactions of any severity grade were neutropenia, nausea, vomiting, increases in AST/ALT, anemia, fatigue, thrombocytopenia, anorexia and diarrhoea.

Fatal adverse reactions have occurred in 1.9% and 0.9% of patients treated with the monotherapy and combination regimens respectively. They were often the result of a combination of events including pancytopenia, febrile neutropenia, some of them with sepsis, hepatic involvement, renal or multiorgan failure and rhabdomyolysis.

Tabulated summary of adverse reactions

The frequencies of the adverse reactions reported below are classified as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10) and uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100).

The table below displays the adverse reactions reported in ≥ 1% of patients treated with the soft tissue sarcoma recommended regimen (1.5 mg/m^2, 24 hour infusion every 3 weeks) according to the standard MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) system organ class. Both adverse reactions and laboratory values have been used to provide frequencies. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Adverse reactions reported in ≥ 1% of patients with soft tissue sarcoma in clinical trials.
Infections and Infestations	**Common** Infection
Blood and Lymphatic System Disorders	**Very Common** Neutropenia* (Grade 3 = 26%, Grade 4 = 24%), Thrombocytopenia* (Grade 3 = 11%, Grade 4 = 2%), Anaemia* (Grade 3 = 10%, Grade 4 = 3%), Leukopenia* **Common** Febrile neutropenia
Metabolism and Nutrition Disorders	**Very Common** Anorexia (Grade 3-4 < 1%) **Common** Dehydration, Decreased appetite, Hypokalaemia
Psychiatric Disorders	**Common** Insomnia
Nervous System Disorders	**Very Common** Headache **Common** Peripheral sensory neuropathy, Dysgeusia, Dizziness, Paraesthesia
Vascular Disorders	**Common** Hypotension, Flushing
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**Common** Dyspnoea (Grade 3-4 = 2%), Cough
Gastrointestinal disorders	**Very Common** Vomiting (Grade 3-4 = 6.5%), Nausea (Grade 3-4 = 6%), Constipation (Grade 3-4 < 1%) **Common** Diarrhoea (Grade 3-4 < 1%), Stomatitis (Grade 3-4 < 1%), Abdominal pain, Dyspepsia, Upper abdominal pain
Hepatobiliary Disorders	**Very Common** Hyperbilirubinemia* (Grade 3 = 1%), Alanine aminotransferase increased* (Grade 3 = 38%, Grade 4 = 3%), Aspartate aminotransferase increased* (Grade 3 = 44%, Grade 4 = 7%), Blood alkaline phosphatase increased*, Gamma-glutamyltransferase increased*
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**Common** Alopecia
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**Common** Myalgia, Arthralgia, Back pain
General Disorders and Administration Site Conditions	**Very Common** Fatigue (Grade 3-4 = 9%), Asthenia (Grade 3-4 = 1%) **Common** Pyrexia, Oedema, Oedema peripheral, Injection site reaction
Investigations	**Very Common** Blood creatine phosphokinase increased* (Grade 3-4 = 4%), Blood creatinine increased*, Blood albumin decreased* **Common** Weight decreased

* Derived from laboratory data

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects considered possibly related to study medicinal product and reported in ≥ 5% of patients with ovarian cancer randomised to receive Yondelis 1.1 mg/m^2/PLD 30 mg/m^2 in the pivotal trial ET743-OVA-301. Both adverse reactions and laboratory values have been used. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions reported in ≥ 5% of patients in clinical trial ET743-OVA-301					
System Organ Class	**Frequency**	**Event**	**Yondelis+PLD n=333**		
			All Grades (%)	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia*	91.6	29.7	42.3
		Leukopenia*	94.9	44.7	17.7
		Anaemia*	94.9	12.9	5.7
		Thrombocytopenia*	63.7	12.3	10.8
	Common	Febrile neutropenia*	6.9	4.5	2.4
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Anorexia	28.8	2.1	
	Common	Hypokalaemia	6.3	2.1	
Nervous system disorders	Common	Headache	6.6	0.3	
		Dysgeusia	5.4	0.3	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea	6.6	0.3	
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea	70.9	8.7	
		Vomiting	51.7	9.9	0.3
		Constipation	20.4	0.9	
		Stomatitis	19.2	0.9	
		Diarrhoea	17.1	2.1	
	Common	Abdominal pain	9.3	0.6	
		Dyspepsia	7.5	0.3	
Hepatobiliary disorders	Very common	Hyperbilirubinaemia*	(25.2)	(0.3)	
		Alanine aminotransferase increased*	96.1	45.6	4.5
		Aspartate aminotransferase increased*	89.5	12.0	1.8
		Blood alkaline phosphatase increased*	61.3	1.5	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	24	3.9	
		Alopecia	12		
	Common	Rash	8.1		
		Skin hyperpigmentation	5.4		
General disorders	Very common	Fatigue	42.3	5.7	0.3

Adverse reactions reported in ≥ 5% of patients in clinical trial ET743-OVA-301					
System Organ Class	**Frequency**	**Event**	**Yondelis+PLD n=333**		
			All Grades (%)	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
and administration site conditions		Asthenia	15.3	1.2	
		Mucosal inflammation	11.4	2.1	
		Pyrexia	10.2	0.9	
Investigations	Common	Blood creatine phosphokinase increased*	22.0	0.9	0.9

* Derived from laboratory data

The following reactions have been reported with a frequency below 5% in the combination arm, but are included here for their clinical relevance: neutropenic infection (< 1%), neutropenic sepsis (< 1%), pancytopenia (1.8%), bone marrow failure (1.5%), granulocytopenia (1.5%), dehydration, insomnia, peripheral sensory neuropathy, syncope, left ventricular dysfunction (< 1%), pulmonary embolism (1.2%), pulmonary edema (< 1%), cough, hepatotoxicity (< 1%), gamma-glutamyltransferase increased, bilirubin conjugated increased, musculoskeletal pain, myalgia, blood creatinine increased, oedema/peripheral oedema, catheter site reactions.

In the Yondelis+PLD arm, non-white (mainly Asian) patients had a higher incidence than white patients in grade 3 or 4 adverse reactions (96% *versus* 87%), and serious adverse reactions (44% *versus* 23% all grades). The differences were mainly observed in relation with neutropenia (93% *versus* 66%), anaemia (37% *versus* 14%) and thrombocytopenia (41% *versus* 19%). However, the incidences of clinical complications related to haematological toxicity such as severe infections or bleeding, or those leading to death or treatment termination, were similar in both subpopulations.

Description of selected adverse reactions

Most frequent adverse reactions

Blood and lymphatic system disorders

Neutropenia:
Neutropenia is the most common haematological toxicity. It followed a predictable pattern of rapid onset and reversibility, and was rarely associated with fever or infection. Neutrophil nadirs occurred at a median of 15 days and recovered within a week. The analysis per cycle performed in patients treated with the monotherapy regimen showed neutropenia of grade 3 and 4 in approximately 19% and 8% of cycles respectively. In this population febrile neutropenia occurred in 2% of patients and in < 1% of cycles.

Thrombocytopenia:
Bleeding events associated to thrombocytopenia occurred in < 1% of patients treated with the monotherapy regimen. The analysis per cycle performed in these patients showed thrombocytopenia of grade 3 and 4 in approximately 3% and < 1% of cycles respectively.

Anaemia:
Anaemia occurred in 93% and 94% of patients treated with the monotherapy and combination regimens respectively. The percentages of patients anaemic at baseline were 46% and 35% respectively. The analysis per cycle performed in patients treated with the monotherapy regimen showed anaemia of grade 3 and 4 in approximately 3% and 1% of cycles respectively.

Hepatobiliary disorders

AST/ALT increases:
The median time to reach the peak values was 5 days for both AST and ALT. Most of the values had decreased to grade 1 or resolved by day 14-15 (see section 4.4). The analysis per cycle performed in patients treated with the monotherapy regimen showed grade 3 elevations of AST and ALT in 12% and 20% of cycles respectively. Grade 4 elevations of AST and ALT occurred in 1% and 2% of cycles respectively. Most transaminase elevations improved to grade 1 or to pre-retreatment levels within 15 days, and less than 2% of cycles had recovering times longer than 25 days. ALT and AST increases did not follow a cumulative pattern but showed a tendency towards less severe elevations over time.

Hyperbilirubinemia:
Bilirubin peaks approximately a week after onset and resolves approximately two weeks after onset.

Liver function tests predicting severe toxicity (meeting Hy´s law) and clinical manifestations of severe hepatic injury were uncommon with a lower than 1% incidence of individual signs and symptoms including jaundice, hepatomegaly or liver pain. Mortality in the presence of hepatic injury occurred in less than 1% of patients in both regimens.

Other adverse reactions

CPK elevations and rhabdomyolysis: CPK elevations of any grade were observed in 23-26% of patients in both regimens. CPK increases in association with rhabdomyolysis were reported in less than 1% of patients.

Alopecia: Alopecia was reported in approximately 3% of patients treated with the monotherapy regimen, of which the majority was grade 1 alopecia.

Hepatic failure: Rare cases of hepatic failure (including cases with fatal outcomes) have been reported in patients with serious underlying medical conditions treated with trabectedin, both in clinical trials and in post marketing setting. Some potential risk factors that may have contributed to increased trabectedin toxicity observed in these cases were dose management inconsistent with recommended guidelines, potential CYP3A4 interaction due to multiple competing CYP3A4 substrates or CYP3A4 inhibitors, or lack of dexamethasone prophylaxis.

Allergic Reactions: During clinical trials, hypersensitivity was reported in 2% of patients receiving trabectedin either alone or in combination with PLD, and most of these cases were Grade 1 or 2 in severity.

During post marketing experience, hypersensitivity reactions with very rare occurrence of fatal outcome, have been reported in association with trabectedin administration either alone or in combination with PLD (see sections 4.3 and 4.4).

Extravasation and Tissue necrosis: During post-marketing surveillance, a few cases of trabectedin extravasation with subsequent tissue necrosis requiring debridement have been reported (see section 4.4).

Septic shock: Cases of septic shock, some of which were fatal, have been uncommonly reported in clinical studies and postmarketing experience, in patients treated either with monotherapy or combination therapy.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is limited data on the effects of trabectedin overdose. The major anticipated toxicities are gastrointestinal, bone marrow suppression and hepatic toxicity. There is no specific antidote for trabectedin currently available. In the event of an overdose, patients should be closely monitored and symptomatic supportive care measures instituted as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agent, ATC code: L01CX01.

Mechanism of action

Trabectedin binds to the minor groove of deoxyribonucleic acid (DNA), bending the helix to the major groove. This binding to DNA triggers a cascade of events affecting several transcription factors, DNA binding proteins, and DNA repair pathways, resulting in perturbation of the cell cycle.

Pharmacodynamic effects

Trabectedin has been shown to exert antiproliferative *in vitro* and *in vivo* activity against a range of human tumour cell lines and experimental tumours, including malignancies such as sarcoma, breast, non-small cell lung, ovarian and melanoma.

Electrocardiogram (ECG) investigations

In a placebo-controlled QT/QTc study, trabectedin did not prolong the QTc interval in patients with advanced solid malignancies.

Clinical efficacy

The efficacy and safety of trabectedin in soft tissue sarcoma is based in a randomised trial in patients with locally advanced or metastatic lipo- or leiomyosarcoma, whose disease had progressed or relapsed after treatment with at least anthracyclines and ifosfamide. In this trial trabectedin was administered either at 1.5 mg/m^2 as a 24-hour intravenous infusion every 3 weeks or at 0.58 mg/m^2 weekly as a 3-hour intravenous infusion for 3-weeks of a 4-week cycle. The protocol specified final time to progression (TTP) analysis showed a 26.6% reduction in the relative risk of progression for patients treated in the 24-h q3wk group [Hazard Ratio (HR)=0.734, Confidence Interval (CI): 0.554-0.974]. Median TTP values were 3.7 months (CI: 2.1-5.4 m) in the 24-h q3wk group and 2.3 months (CI: 2.0-3.5 m) in the 3-h qwk group (p=0.0302). No significant differences were detected in overall survival (OS). Median OS with the 24-h q3wk regimen was 13.9 months (CI: 12.5-18.6) and 60.2% of patients were alive at 1 year (CI: 52.0-68.5%).

Additional efficacy data are available from 3 single-arm Phase II trials with similar populations treated with the same regimen. These trials evaluated a total of 100 patients with lipo- and leiomyosarcoma and 83 patients with other types of sarcoma.

Results from an expanded access program for patients with STS (study ET743-SAR- 3002) show that among the 903 subjects assessed for OS, the median survival time was 11.9 months (95% CI: 11.2, 13.8). The median survival by histology tumor type was 16.2 months [95% CI: 14.1, 19.5] for subjects with leiomyosarcomas and liposarcomas and 8.4 months [95% CI: 7.1, 10.7] for subjects with other

types of sarcomas. The median survival for subjects with liposarcoma was 18.1 months [95% CI: 15.0, 26.4] and for subjects with leiomyosarcoma 16.2 months [95% CI: 11.7, 24.3].

The efficacy of Yondelis/PLD combination in relapsed ovarian cancer is based on ET743-OVA-301, a randomized phase 3 study of 672 patients who received either trabectedin (1.1 mg/m^2) and PLD (30 mg/m^2) every 3 weeks or PLD (50 mg/m^2) every 4 weeks. The primary analysis of progression free survival (PFS) was performed in 645 patients with measurable disease and assessed by independent radiology review. Treatment with the combination arm resulted in a 21% risk reduction for disease progression compared to PLD alone (HR=0.79, CI: 0.65-0.96, p=0.0190). Secondary analyses of PFS and response rate also favoured the combination arm. The results of the main efficacy analyses are summarised in the table below:

Efficacy analyses from ET743-OVA-301

	Yondelis+PLD	**PLD**	**Hazard/Odds ratio**	**p-value**
Progression Free Survival				
Independent radiology review, *measurable disease* *	**n=328**	**n=317**		
Median PFS (95% CI) (months)	7.3 (5.9-7.9)	5.8 (5.5-7.1)	0.79 (0.65-0.96)	0.0190 [a]
12 months PFS rate (95% CI) (%)	25.8 (19.7-32.3)	18.5 (12.9-24.9)		
Independent oncology review, *all randomised*	**n=336**	**n=335**		
Median PFS (95% CI) (months)	7.4 (6.4-9.2)	5.6 (4.2-6.8)	0.72 (0.60-0.88)	0.0008 [a]
Overall Survival (Final analysis - n=522 events)				
All randomised	**n=337**	**n=335**		
Median OS (95% CI) (months)	22.2 (19.3-25.0)	18.9 (17.1-21.5)	0.86 (0.72-1.02)	0.0835 [a]
Overall survival in platinum-sensitive population (Final analysis n=316 events)				
	n=218	n=212		
Median OS (95% CI) (months)	27.0 (24.1-31.4)	24.1 (20.9-25.9)	0.83 (0.67-1.04)	0.1056 [a]
Overall Response Rate (ORR)				
Independent radiology review, *all randomised*	**n=337**	**n=335**		
ORR (95% CI) (%)	27.6 (22.9-32.7)	18.8 (14.8-23.4)	1.65 (1.14-2.37)	0.0080 [b]

* Primary efficacy analysis

[a] Log rank test

[b] Fisher's test

Based on independent oncology review, patients with platinum-free interval (PFI) < 6 months (35% in Yondelis+PLD and 37% in PLD arm) had similar PFS in the two arms with both showing median PFS of 3.7 months (HR=0.89, CI: 0.67-1.20). In patients with PFI ≥ 6 months (65% in Yondelis+PLD and 63% in PLD arm), median PFS was 9.7 months in the Yondelis+PLD arm compared with 7.2 months in the PLD monotherapy arm (HR=0.66, CI: 0.52-0.85).

In the final analysis, the effect of the Yondelis+PLD combination *vs*. PLD alone on overall survival was more pronounced in patients with PFI ≥ 6 months (platinum-sensitive population: 27.0 *vs.* 24.1 months, HR=0.83, CI: 0.67-1.04) than in those with PFI < 6 months (platinum-resistant population: 14.2 *vs.* 12.4 months, HR=0.92, CI: 0.70-1.21).

The benefit in OS with Yondelis plus PLD was not due to the effect of subsequent therapies, which were well balanced between the two treatment arms.

In the multivariate analyses including PFI, treatment effect on overall survival was statistically significant favouring the Yondelis+PLD combination over PLD alone (all randomised: p=0.0285; platinum-sensitive population: p=0.0319).

No data are available comparing Yondelis+PLD to a platinum-based regimen in platinum-sensitive patients.

No statistically significant differences were found between treatment arms in global measures of Quality of Life.

Paediatric population

In SAR-2005 phase I-II study, a total of 50 paediatric patients with rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma or non rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma were enrolled. Eight patients were treated with a dose of 1.3 mg/m2 and 42 with 1.5 mg/m2. Trabectedin was administered as a 24-hour intravenous infusion every 21 days. Forty patients were fully evaluable for response. One partial response (PR) centrally confirmed was observed: overall RR: 2.5% CI95% (0.1%-13.2%). The PR corresponded to a patient with an alveolar rhabdomyosarcoma. Duration of the response was 6.5 months No responses were observed for Ewing sarcoma and NRSTS, [RR: 0% CI95% (0%-30.9%)]. Three patients achieved stable disease (one with rhabdomyosarcoma after 15 cycles, one with spindle cell sarcoma after 2 cycles, and one with Ewing sarcoma after 4 cycles.

Adverse reactions, included reversible elevation of liver enzymes and haematological events; in addition, fever, infection, dehydration and thrombosis/embolism were also reported.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

Systemic exposure after intravenous administration as a constant rate infusion is dose proportional at doses up to and including 1.8 mg/m^2. Trabectedin pharmacokinetic profile is consistent with a multiple-compartment disposition model.

Following intravenous administration, trabectedin demonstrates a high apparent volume of distribution, consistent with extensive tissue and plasma protein binding (94 to 98% of trabectedin in plasma is protein bound). The distribution volume at steady state of trabectedin in human subjects exceeds 5,000 l.

Biotransformation

Cytochrome P450 3A4 is the major cytochrome P450 isozyme responsible for the oxidative metabolism of trabectedin at clinically relevant concentrations. Other P450 enzymes may contribute to metabolism. Trabectedin does not induce or inhibit major cytochrome P450 enzymes.

Elimination

Renal elimination of unchanged trabectedin in humans is low (less than 1%). The terminal half-life is long (population value of the terminal elimination phase: 180-hr). After a dose of radiolabelled trabectedin administered to cancer patients, faecal mean (SD) recovery of total radioactivity is 58% (17%), and urinary mean (SD) recovery is 5.8% (1.73%). Based on the population estimate for plasma clearance of trabectedin (30.9 l/h) and blood/plasma ratio (0.89), the clearance of trabectedin in whole blood is approximately 35 l/h. This value is approximately one-half the rate of human hepatic blood flow. Thus the trabectedin extraction ratio can be considered moderate. The inter-patient variability of the population estimate for plasma clearance of trabectedin was 49% and intra-patient variability was 28%.

A population pharmacokinetic analysis showed that when administered in combination with PLD, the plasma clearance of trabectedin was decreased by 31%; the plasma pharmacokinetics of PLD were not influenced by the concomitant administration of trabectedin.

Special populations

A population pharmacokinetic analysis indicated that the plasma clearance of trabectedin is not influenced by age (range 19-83 years), gender, total body weight (range: 36 to 148 kg) or body surface area (range: 0.9 to 2.8 m^2). An analysis made on a limited number of patients shows that race and ethnicity are not expected to have clinically significant effects on trabectedin pharmacokinetics.

Renal impairment

There is no relevant influence of renal function measured by creatinine clearance on trabectedin pharmacokinetics within the range of values (≥ 30.3 ml/min) present in the patients included in the clinical studies. No data are available in patients with a creatinine clearance of less than 30.3 ml/min. The low recovery (< 9% in all studied patients) of total radioactivity in the urine after a single dose of ^{14}C-labelled trabectedin indicates that renal impairment has little influence on the elimination of trabectedin or its metabolites.

Hepatic impairment

Although the population analysis showed no relationship between the serum liver enzymes concentrations and the plasma clearance of trabectedin, systemic exposure to trabectedin may be increased in patients with hepatic impairment; therefore close monitoring of toxicity is warranted.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data indicate that trabectedin has limited effect on the cardiovascular, respiratory and central nervous system at exposures below the therapeutic clinical range, in terms of AUC.

The effects of trabectedin on cardiovascular and respiratory function have been investigated *in vivo* (anesthetised Cynomolgus monkeys). A 1 hour infusion schedule was selected to attain maximum plasma levels (C_{max} values) in the range of those observed in the clinic. The plasma trabectedin levels attained were 10.6 ± 5.4 (C_{max}), higher than those reached in patients after infusion of 1,500 μg/m^2 for 24 (C_{max} of 1.8 ± 1.1 ng/ml) and similar to those reached after administration of the same dose by 3 hour infusion (C_{max} of 10.8 ± 3.7 ng/ml).

Myelosupression and hepatoxicity were identified as the primary toxicity for trabectedin. Findings observed included haematopoietic toxicity (severe leukopenia, anaemia, and lymphoid and bone marrow depletion) as well as increases in liver function tests, hepatocellular degeneration, intestinal epithelial necrosis, and severe local reactions at the injection site. Renal toxicological findings were detected in multi-cycle toxicity studies conducted in monkeys. These findings were secondary to severe local reaction at the administration site, and therefore uncertainly attributable to trabectedin; however, caution must be guaranteed in the interpretation of these renal findings, and treatment-related toxicity cannot be excluded.

Trabectedin is genotoxic both *in vitro* and *in vivo*. Long-term carcinogenicity studies have not been performed.

Fertility studies with trabectedin were not performed but limited histopathological changes were observed in the gonads in the repeat dose toxicity studies. Considering the nature of the compound (cytotoxic and mutagenic), it is likely to affect the reproductive capacity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose

Potassium dihydrogen phosphate

Phosphoric acid (for pH-adjustment)

Potassium hydroxide (for pH-adjustment)

6.2 Incompatibilities

Yondelis must not be mixed or diluted with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vials

60 months.

After reconstitution

Chemical and physical stability has been demonstrated for 30 hours up to 25ºC.

From a microbiological point of view, the reconstituted solution should be diluted and used immediately. If not diluted and used immediately, in-use storage times and conditions prior to use of the reconstituted product are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2ºC to 8ºC, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

After dilution

Chemical and physical stability has been demonstrated for 30 hours up to 25ºC.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2ºC - 8ºC).

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I colourless glass vial with a butyl rubber stopper covered with an aluminium flip-off seal containing 1mg of trabectedin.

Each carton contains one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation for intravenous infusion

Yondelis must be reconstituted and further diluted prior to intravenous infusion . Appropriate aseptic techniques must be used to prepare the infusion solution (see Instructions for reconstitution and for dilution).

When used in combination with PLD the intravenous line should be flushed well with 50 mg/ml (5%) glucose solution for infusion after administration of PLD and before administration of Yondelis. The use of any diluent other than 50 mg/ml (5%) glucose solution for infusion for this line flushing may

cause precipitation of PLD (see also PLD Summary of Product Characteristics for specific handling instructions).

Instructions for reconstitution

Each vial containing 1 mg of trabectedin is reconstituted with 20 ml of water for injections. The solution obtained has a concentration of 0.05 mg/ml and is for single-use only.

A syringe is used to inject 20 ml of sterile water for injections into the vial. The vial must be shaken until complete dissolution. The reconstituted solution results in a clear, colourless or slightly yellowish solution, essentially free of visible particles.

This reconstituted solution contains 0.05 mg/ml of trabectedin. It requires further dilution and is for single-use only.

Instructions for dilution

The reconstituted solution should be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion or glucose 50 mg/ml (5%) solution for infusion. The required volume should be calculated as follows:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{BSA } (m^2) \times \text{individual dose } (mg/m^2)}{0.05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Body Surface Area

If administration is to be made through a central venous line, the appropriate amount of reconstituted solution should be withdrawn from the vial and added to an infusion bag containing ≥ 50 ml of diluent (sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion or glucose 50 mg/ml (5%) solution for infusion), the concentration of trabectedin in the infusion solution being ≤ 0.030 mg/ml.

If central venous access is not feasible and a peripheral venous line has to be used, the reconstituted solution should be added to an infusion bag containing ≥ 1,000 ml of diluent (sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion or glucose 50 mg/ml (5%) solution for infusion).

Parenteral solutions should be inspected visually for particles prior to administration. Once the infusion is prepared, it should be administered immediately.

Instructions for handling and disposal

Yondelis is a cytotoxic anticancer medicinal product and, as with other potentially toxic compounds, caution should be exercised during handling. Procedures for proper handling and disposal of cytotoxic medicinal products must be followed. Personnel should be trained in the correct techniques to reconstitute and dilute the medicinal product and should wear protective clothing including mask, goggles and gloves during the reconstitution and dilution. Pregnant staff must be excluded from working with this medicinal product.

Accidental contact with the skin, eyes or mucous membranes must be treated immediately with copious amounts of water.

No incompatibilities have been observed between Yondelis and type I glass bottles, polyvinylchloride (PVC) and polyethylene (PE) bags and tubing, polyisoprene reservoirs and titanium implantable vascular access systems.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements for cytotoxic medicinal products.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Spain

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/417/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 September 2007
Date of latest renewal: 17 September 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

19/06/2015

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Pharma Mar S.A.
Polígono Industrial La Mina
Avda. de los Reyes, 1
E-28770 Colmenar Viejo
Madrid
Spain

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton – 0.25 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Yondelis 0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion
Trabectedin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 0.25 mg of trabectedin.
1 ml of reconstituted solution contains 0.05 mg of trabectedin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, potassium dihydrogen phosphate, phosphoric acid and potassium hydroxide.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion
1 vial of 0.25 mg trabectedin

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution and further dilution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Cytotoxic: Handle with caution.

8. EXPIRY DATE

EXP:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see the package leaflet.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard any unused product or waste material in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Spain

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/417/001

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Vial label – 0.25 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Yondelis 0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion
Trabectedin
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

0.25 mg trabectedin

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton – 1 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Yondelis 1 mg powder for concentrate for solution for infusion
Trabectedin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 1 mg of trabectedin.
1 ml of reconstituted solution contains 0.05 mg of trabectedin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, potassium dihydrogen phosphate, phosphoric acid and potassium hydroxide.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion
1 vial of 1 mg trabectedin

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution and further dilution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Cytotoxic: Handle with caution.

8. EXPIRY DATE

EXP:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see the package leaflet.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard any unused product or waste material in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Spain

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/417/002

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Vial label – 1 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Yondelis 1 mg powder for concentrate for solution for infusion
Trabectedin
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mg trabectedin

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Yondelis 0.25 mg powder for concentrate for solution for infusion
Yondelis 1 mg powder for concentrate for solution for infusion
Trabectedin

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Yondelis is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Yondelis
3. How to use Yondelis
4. Possible side effects
5. How to store Yondelis
6. Contents of the pack and other information

1. What Yondelis is and what it is used for

Yondelis contains the active substance trabectedin. Yondelis is an anti-cancer medicine that works by preventing the tumour cells from multiplying.

Yondelis is used for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma, when previous medicines have been unsuccessful or the patients are unsuited to receive them. Soft tissue sarcoma is a malignant disease that starts somewhere in the soft tissues, such as the muscles, fat or other tissues (for example cartilages or vessels).

Yondelis in combination with pegylated liposomal doxorubicin (PLD: another anti-cancer medicine) is used for the treatment of patients with ovarian cancer that has come back after at least 1 previous therapy and are not resistant to anti-cancer medicines containing platinum compounds.

2. What you need to know before you are given Yondelis

Do not use Yondelis:

- if you are allergic to trabectedin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have any serious infections.
- if you are breast-feeding.
- if you will receive yellow fever vaccine.

Warnings and precautions

Talk to your doctor before using Yondelis

Yondelis or its combination with PLD must not be used if you have severe liver or kidney damage. Tell your doctor if you know or suspect that you have any liver or kidney problems before starting the treatment with Yondelis.

You should seek medical attention immediately if any of the following conditions appear:

- If you develop a fever as Yondelis may cause side-effects affecting your blood and liver.

- If you still feel sick, vomit or are unable to drink fluids and therefore pass less urine despite being given anti-sickness medicines.

- If you experience severe muscle pain or weakness as it could be a sign of damage to your muscles (rhabdomyolysis; see section 4).

- If you notice that Yondelis infusion leaks out of your vein while you are being given it. It could lead to damage and death of your tissue cells around the injection site (tissue necrosis, see also section 4) which may require surgery.

- If you have an allergic reaction (hypersensitivity). In this case you may experience one or more of the following signs: fever, difficulty in breathing, redness or flushing of the skin or a rash, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting; see section 4).

Children and adolescents

Yondelis should not be used in children below 18 years of age with paediatric sarcomas.

Other medicines and Yondelis

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

You must not use Yondelis if you will receive yellow fever vaccine and it is not recommended that you use Yondelis if you will receive a vaccine containing live virus particles. The effect of medicines containing phenytoin (for epilepsy) may be decreased if given together with Yondelis and this is therefore not recommended.

If you use any of the following medicines during your treatment with Yondelis, you need to be closely monitored as the effects of Yondelis are:

- decreased (examples are medicines containing rifampicin (for bacterial infections), phenobarbital (for epilepsy) or St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, an herbal medicine for depression)) or

- increased (examples are medicines containing ketoconazole or fluconazole (for fungal infections), ritonavir (for human immunodeficiency virus [HIV] infection), clarithromycin (for bacterial infections), aprepitant (to prevent nausea and vomiting), ciclosporin (inhibit the defensive system of the body) or verapamil (for high blood pressure and heart conditions)).

Thus the use of any of these medicines together with Yondelis should be avoided, if possible.

If you are given Yondelis or the combination Yondelis+PLD together with a medicine that might cause damage to the liver or to the muscles (rhabdomyolysis), you may need to be closely monitored,, as there could be an increased risk of liver or muscles damage . Medicines containing statins (for lowering cholesterol levels and preventing cardiovascular disease) is an example of medicines that may cause muscle damage.

Yondelis with alcohol

Alcohol consumption must be avoided during treatment with Yondelis as this may harm the liver.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Pregnancy

Yondelis should not be used during pregnancy. The doctor may prescribe Yondelis during pregnancy only if clearly necessary. If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before you are given this medicine.

Adequate contraceptive precautions must be used by women of childbearing potential when receiving Yondelis and for 3 months following the end of treatment.

If a pregnancy should occur you must tell your doctor immediately and genetic counselling is recommended since Yondelis can cause genetic damage.

Breast-feeding

Yondelis must not be given to patients who are breast-feeding. Therefore you must stop breast-feeding before you start your treatment and you must not begin breast-feeding again until your doctor has confirmed that it is safe to do so.

Fertility

Adequate contraceptive precautions must be used by men in fertile age when receiving Yondelis and for 5 months following the end of treatment.

Patients should seek advice on ovules or sperm conservation prior to treatment because of the risk of irreversible infertility due to therapy with Yondelis.

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

Driving and using machines

During your treatment with Yondelis you may feel tired and experience a loss of strength. Do not drive or use any tools or machines if you are experiencing any of these side effects.

Yondelis contains potassium

This medicine contains potassium, less than 1 mmol (39 mg) per vial, and can therefore be considered as essentially “potassium-free”.

3. How to use Yondelis

Yondelis is given to you under the supervision of a physician experienced in the use of chemotherapy. Its use should be confined to qualified oncologists or other health professionals specialised in the administration of cytotoxic medicines.

For the treatment of soft tissue sarcoma, the usual dose is 1.5 mg/m^2 of body surface area. During the treatment period, your doctor will carefully monitor you and decide the most appropriate dosage of Yondelis to give to you.

For the treatment of ovarian cancer, the usual dose is 1.1 mg/m^2 body surface area after the administration of 30 mg/m^2 body surface area of PLD.

Before Yondelis is given to you, it is reconstituted and diluted for intravenous use. Every time you are given Yondelis for the treatment of soft tissue sarcoma, it will take about 24 hours for all of the solution to enter your blood. It will take 3 hours for the treatment of ovarian cancer.

In order to avoid irritation at the site of injection it is recommended that Yondelis is given to you through a central venous line.

You will be given a medicine before and as needed during the treatment with Yondelis in order to protect your liver and to reduce the risk of side effects such as feeling sick (nausea) and vomiting.

The infusion is given to you every 3 weeks, although occasionally your doctor may recommend dose delays to ensure that you receive the most appropriate dose of Yondelis.

The length of your whole treatment period will depend on your progress and how well you feel. Your doctor will tell you how long your treatment lasts. If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine or its combination with PLD can cause side effects, although not everybody gets them.

If you are not sure what the side effects below are, you should ask your doctor to explain them to you in more detail.

Serious side effects caused by the single treatment with Yondelis:

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- You could have increased levels of the yellow pigment bilirubin in the blood which might cause jaundice (a yellowing of the skin, mucous membranes and eyes).
- Your doctor will order regular blood tests to detect any abnormalities in the blood.
- Your doctor may require blood tests in certain situations in order to avoid that you develop muscle damage (rhabdomyolysis). In very severe cases this could lead to kidney failure. *If you experience severe muscle pain or weakness, you should seek medical attention immediately.*

Common: may affect up to 1 in 10 people

- You may have fever. *If you have a raised temperature you should seek medical attention immediately.*
- You could also feel pain in your back, muscles and joints. There could be damage to your nerves which may result in muscle pain, weakness and numbness. You could experience general swelling or swelling of the limbs and a sensation of creeping on the skin.
- You may have a reaction at the site of injection. Yondelis infusion may leak out of your vein while you are being given it, leading to damage and death of your tissue cells around the injection site (tissue necrosis, see also section 2 “Warnings and precautions”) which may require surgery.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people

- You may experience difficulty in breathing, irregular heart beat, decreased urine output, abrupt change in mental status, areas of mottled skin, extremely low blood pressure associated with abnormal laboratory test results (decrease in platelet count).

If you get any of the above symptoms or signs, **seek medical care immediately.**

Rare: may affect up to 1 in 1,000 people

- You may experience yellowing of your skin and eyeballs (jaundice), pain in the upper right area of your abdomen, nausea, vomiting, a general sense of not feeling well, difficulty in concentrating, disorientation or confusion, sleepiness. These signs could be indicative of the inability of the liver to perform its normal function. If you get any of the previous described symptoms or signs, **seek medical care immediately**.

- You may experience fever, difficulty in breathing, redness or flushing of the skin or a rash, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting).

Very rare: may affect up to 1 in 10,000 people or Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- You may notice that Yondelis infusion leaks out of your vein (extravasation) while you are being given it. Then you will notice some redness, swelling, itchiness and discomfort at the injection site. If you get any of these symptoms or signs, **tell your nurse or doctor immediately.**

  It could lead to damage and death of your tissue cells around the injection site (tissue necrosis) which may require surgery.

  Some of the symptoms or signs of extravasation may not be visible until several hours after it occurred. There may be blistering, peeling and darkening of the skin over the site. It is possible for it to take a few days before the full extent of tissue damage is visible. If you get any of the previous described symptoms or signs, **seek medical care immediately**.

Other less serious side effects:

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- You may:
  - feel tired
  - feel short of breath (dyspnoea)
  - bruise more easily
  - have nose bleeds
  - be more prone to infections. An infection could also give you a raised temperature (fever).

  If you develop any of these symptoms you should seek medical attention immediately.

- You may also lose your appetite, feel sick (nausea) or vomit, and become constipated. *If you still feel sick, vomit or are unable to drink fluids and therefore pass less urine, despite being given anti-sickness medicine, you should immediately seek medical help.*

- You may experience headache and a loss of strength.

Common: may affect up to 1 in 10 people

- You may experience diarrhoea, loss of water from the body, inflammation of the mouth (stomatitis), pain in the abdomen, weight loss, digestive discomfort and a change in your sense of taste.

- You could have coughing.

- You may lose hair (alopecia).

- You could also experience dizziness, sleeping problems, low blood pressure and flushing.

Serious side effects that may occur with the combination of Yondelis and PLD:

When Yondelis is used in combination with PLD some of these side effects are more likely to occur and some may occur in a more severe way.

Common: may affect up to 1 in 10 people

- You may also have blood infections (neutropenic infection and neutropenic sepsis). Your doctor will order regular blood tests to detect any abnormalities in the blood.

- You may have syncope also called fainting.

You could have a weakness in the ventricles, the heart's major pumping chambers (left ventricular dysfunction), sudden blockage in a lung artery (pulmonary embolism) and an abnormal build up of fluid in the lungs, which leads to swelling (pulmonary oedema).

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people

- You may experience difficulty breathing, irregular heart beat, decreased urine output, abrupt change in mental status, areas of mottled skin, extremely low blood pressure associated with abnormal laboratory test results (decrease in platelet count). If you get any of the above symptoms or signs, **seek medical care immediately.**

Rare: may affect up to 1 in 1,000 people

- You may experience fever, difficulty in breathing, redness or flushing of the skin or a rash, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting).

- You may feel severe muscle aches and pain (myalgia), stiffness and muscle weakness. You also may experience a darkening of the urine colour. All the previously described, could be a sign of damage to your muscles (rhabdomyolysis)

Very rare: may affect up to 1 in 10,000 people or Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- You may notice that Yondelis infusion leaks out of your vein (extravasation) while you are being given it. Then you will notice some redness, swelling, itchiness and discomfrot at the injection site. If you get any of these symptoms or signs, **tell your nurse or doctor inmediately.**

  It could lead to damage and death of your tissue cells around the injection site (tissue necrosis) which may require surgery.

  Some of the symptoms or signs of extravasation may not be visible until several hours after it occurred. There may be blistering, peeling and darkening of the skin over the site. It is possible for it to take a few days before the full extent of tissue damage is visible. If you get any of the previous described signs, **seek medical care immediately**

Other less serious side effects

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- You may have the hand and foot syndrome. It may present as red skin of the palms, fingers, and soles of the feet that later may become swollen and violaceous. The lesions may either dry out and desquamate, or blister with ulceration.

Common: may affect up to 1 in 10 people

- You could have mucosal inflammation as a swelling redness of the inside of the mouth leading to painful ulcers and mouth sores or as an inflammation of the gastrointestinal tract.
- You may have a higher skin pigmentation and rash.

Reporting of side effects
If you get any side effects talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Yondelis

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2ºC - 8ºC).

Information on in-use stability of the reconstituted and diluted solutions is included in the section for medical and healthcare professionals.

Do not use this medicine if you notice visible particles after the reconstitution or dilution of the medicine.

Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements for cytotoxic medicines.

6. Contents of the pack and other information

What Yondelis contains:

- The active substance is trabectedin.
  Yondelis 0.25 mg: Each vial of powder contains 0.25 mg of trabectedin.
  Yondelis 1 mg: Each vial of powder contains 1 mg of trabectedin.

- The other ingredients are sucrose, potassium dihydrogen phosphate, phosphoric acid (for pH-adjustment) and potassium hydroxide (for pH-adjustment).

What Yondelis looks like and contents of the pack

Yondelis is a powder for concentrate for solution for infusion. The powder has a white to off-white colour and comes in a glass vial.

Each carton contains 1 vial of either 0.25 mg or 1 mg of trabectedin.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer:

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Spain
Tel: +34 91 846 60 00
Fax: +34 91 846 60 01

For any information about this medicine, please contact the Marketing Authorisation Holder.

This leaflet was last revised in 06/2015

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for use – preparation, handling and disposal

Appropriate procedures for proper handling and disposal of cytotoxic medicines must be followed. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements for cytotoxic medicines.

You should have received training on the correct techniques to reconstitute and dilute Yondelis or its combination with PLD and you should wear protective clothing including mask, goggles and gloves during the reconstitution and dilution. Accidental contact with the skin, eyes or mucous membranes must be treated immediately with copious amounts of water. You should not work with this medicine if you are pregnant.

Preparation for intravenous infusion

Yondelis must be reconstituted and further diluted prior to infusion (see also section 3). *Appropriate aseptic techniques must be used.*

Yondelis must not be administered as a mixture with other medicines in the same infusion apart from the diluent. No incompatibilities have been observed between Yondelis and type I glass bottles, polyvinylchloride (PVC) and polyethylene (PE) bags and tubing, polyisoprene reservoirs and titanium implantable vascular access systems.

When Yondelis is used in combination with PLD, the intravenous line should be flushed well with 50 mg/ml (5%) glucose solution for infusion after administration of PLD and before administration of Yondelis. The use of any diluent other than 50 mg/ml (5%) glucose solution for infusion may cause precipitation of PLD. (See also PLD Summary of Product Characteristics for specific handling instructions).

Instructions for reconstitution

Yondelis 0.25 mg: Inject 5 ml of sterile water for injections into the vial.

Yondelis 1 mg: Inject 20 ml of sterile water for injections into the vial.

A syringe is used to inject the correct amount of sterile water for injections into the vial. Shake the vial until complete dissolution. The reconstituted solution results in a clear, colourless or slightly yellowish solution, essentially free of visible particles.

This reconstituted solution contains 0.05 mg/ml of trabectedin. It requires further dilution and is for single-use only.

Instructions for dilution

Dilute the reconstituted solution with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion or glucose 50 mg/ml (5%) solution for infusion. Calculate the required volume as follows:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{BSA } (m^2) \times \text{individual dose } (mg/m^2)}{0.05 \text{ mg/ml}}$$

BSA = Body Surface Area

Withdraw the appropriate amount of reconstituted solution from the vial. If intravenous administration is to be made via a central venous line, add the reconstituted solution to an infusion bag containing ≥ 50 ml of diluent (sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion or glucose 50 mg/ml (5%) solution for infusion), the concentration of trabectedin in the infusion solution being ≤ 0.030 mg/ml.

If central venous access is not feasible and a peripheral venous line has to be used, add the reconstituted solution to an infusion bag containing ≥ 1,000 ml of diluent (sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion or glucose 50 mg/ml (5%) solution for infusion).

Inspect the parenteral solution visually for particles prior to intravenous administration. Once the infusion is prepared, it should be administered immediately.

In-use stability of the solutions

Reconstituted solution
After reconstitution, chemical and physical stability has been demonstrated for 30 hours up to 25ºC.

From a microbiological point of view, the reconstituted solution should be diluted and used immediately. If not diluted and used immediately, in-use storage times and conditions prior to use of the reconstituted solution are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2ºC to 8ºC, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Diluted solution
After dilution, chemical and physical stability has been demonstrated for 30 hours up to 25ºC.

Annex IV

Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR for trabectedin, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

As infusion site reactions and tissue necrosis are known events, the PRAC considered that it is important to highlight more clearly to health care professionals that the use of central venous access is strongly recommended, which is further explained in section 4.4 of the SmPC. Hence, it is suggested that the wording in section 4.2 should also include a reference to section 4.4 and not only to section 6.6.

Therefore, in view of available data regarding infusion site reactions and tissue necrosis the PRAC considered that changes to the product information were warranted.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation

On the basis of the scientific conclusions for trabectedin the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product containing trabectedin is favourable subject to the proposed changes to the product information

The CHMP recommends that the terms of the Marketing Authorisations should be varied.

付録 I

製品特性概要

1. 医薬品の名称

ヨンデリス 0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末

2. 成分・含有量

粉末製品 1 バイアル中にトラベクテジン 0.25 mg を含有する．

溶解後の溶液 1 mL 中にトラベクテジン 0.05 mg を含有する．

添加物の既知の作用：

粉末製品 1 バイアル中にカリウム 2 mg 及び精製白糖 0.1 g を含有する．

添加物の全一覧については，6.1 項を参照すること．

3. 剤形

点滴溶液用濃縮粉末

白色～灰白色の粉末

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

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性悪性軟部腫瘍の治療に対して適応を有する．本剤の有効性データは，主として脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の患者より得られたデータに基づく．

本剤は，ペグ化リポソームドキソルビシン（PLD）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に対して適応を有する．

4.2 用法・用量

本剤は化学療法に熟練した医師の監督下で投与すること．また，本剤の使用は認定腫瘍専門医，又は細胞傷害性薬剤の投与に精通するその他の医療従事者に限定すること．

用量

悪性軟部腫瘍の治療では，本剤の推奨用量は 1.5 mg/m^2（体表面積）であり，24 時間かけて点滴静注し，3 週ごとのサイクルで投与する．

卵巣癌の治療では，PLD 30 mg/m^2 を投与直後に，本剤 1.1 mg/m^2 を 3 時間かけて点滴し，これを 3 週ごとに繰り返す．PLD による infusion reaction のリスクを最小限にするために，初回の PLD の

投与速度は 1 mg/分を超えないこと．Infusion reaction が認められなかった場合には，以降の PLD は 1 時間で投与することができる［特別な使用上の注意に関しては, PLD の製品特性概要（SmPC）も参照すること］．

すべての患者に対して，PLD（併用投与の場合）又は本剤（単剤投与の場合）を投与する 30 分前に，コルチコステロイド（デキサメタゾン 20 mg など）を静脈内投与すること．これは悪心・嘔吐の予防としてだけでなく，肝保護効果を期待して行われる．必要に応じて，制吐薬を追加投与する．

本剤を投与するためには，以下の基準を満たすこと．

- 好中球絶対数（ANC） 1500/mm^3 以上
- 血小板数 100000/mm^3 以上
- ビリルビン 正常値上限（ULN）以下
- アルカリホスファターゼ ULN の 2.5 倍以下［アルカリホスファターゼの上昇が骨に起因する可能性がある場合には，肝アイソザイムである 5-ヌクレオチダーゼ又はγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）を測定する］．
- アルブミン 25 g/L 以上
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） ULN の 2.5 倍以下
- クレアチニンクリアランス 30 mL/分以上（単剤投与の場合）．血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下（132.6 μmol/L 以下）又はクレアチニンクリアランス 60 mL/分以上（併用投与の場合）．
- クレアチンホスホキナーゼ（CPK） ULN の 2.5 倍以下
- ヘモグロビン 9 g/dL 以上

本剤の再投与前にも上記と同じ基準を満たすこと．上記の基準を満たさない場合には，基準を満たすまで本剤の投与を最長 3 週間遅らせること．

血液検査項目のビリルビン，アルカリホスファターゼ，アミノトランスフェラーゼ及び CPK のモニタリングは，最初の 2 サイクルでは週 1 回，以降のサイクルでは投与までの間に少なくとも 1 回実施すること．

グレード 3～4 の毒性が認められず，かつ再投与基準を満たす場合には，すべてのサイクルで同一用量を投与すること．

治療中の用量調節

本剤の再投与前に上記に規定した投与開始前の基準を満たすこと．以下の事象のいずれかがサイクル間に生じた場合には，以降のサイクルでは用量を以下の表 1 に従い一段階減量すること．

- 5 日を超えて持続する好中球減少症（500/mm^3 未満），あるいは発熱又は感染を伴う好中球減少症
- 血小板減少症（25000/mm^3 未満）
- ビリルビンの ULN を上回る上昇及び/又はアルカリホスファターゼの ULN の 2.5 倍を上回る上昇
- 21 日目までに回復しない，アミノトランスフェラーゼ（AST 又は ALT）の ULN の 2.5 倍（単剤投与の場合）又は 5 倍（併用投与の場合）を上回る上昇
- その他のグレード 3 又は 4 の副作用（悪心，嘔吐，疲労など）

毒性により用量を減量した場合には，以降のサイクルでの用量の増量は推奨されない．臨床的有効性が示されている患者において，これらの毒性のいずれかが以降のサイクルで再び認められた場合には，用量を更に減量することができる（下表）．血液毒性が認められた場合には，各医療機関の標準治療に従い，コロニー刺激因子を投与することができる．

表 1　ヨンデリス［悪性軟部腫瘍（STS）では単剤投与，卵巣癌では併用投与］及び PLD の用量調節表

	悪性軟部腫瘍	**卵巣癌**	
	ヨンデリス	ヨンデリス	PLD
開始用量	1.5 mg/m^2	1.1 mg/m^2	30 mg/m^2
1 回目の減量	1.2 mg/m^2	0.9 mg/m^2	25 mg/m^2
2 回目の減量	1 mg/m^2	0.75 mg/m^2	20 mg/m^2

PLD の用量調節に関する詳細情報は，PLD の SmPC を参照すること．

更に減量が必要な場合には，治療中止を検討すること．

治療期間

臨床試験において，サイクル数に制限は定められていなかった．臨床的有効性が認められている間は治療が継続された. 本剤を 6 サイクル以上投与された患者の割合は, 単剤投与患者では 29.5%, 併用投与患者では 52%であった．本剤の最大投与サイクル数は，単剤投与では 38 サイクル，併用投与では 21 サイクルであった. 複数サイクルの治療を受けた患者に蓄積毒性は認められなかった.

小児集団

有効性に関して懸念があるため，本剤は 18 歳未満の小児肉腫患者へ使用しないこと（小児肉腫患者を対象とした試験の成績は 5.1 項を参照すること）．

高齢者

高齢者を対象として特定した試験は実施されていない．本剤を単剤投与した臨床試験を併合して安全性解析を実施したところ 1164 例のうち，65 歳超は全体で 20%であった．本剤を PLD と併用投与した卵巣癌患者 333 例のうち，65 歳以上は 24%，75 歳超は 6%であった．この患者集団において安全性プロファイルに差は認められなかった．トラベクテジンの血漿クリアランス及び分布容積は年齢の影響を受けないと考えられる．したがって，年齢のみに基づく用量調節は通常推奨されない．

肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象として，本剤の推奨用法・用量での試験は実施されていない．そのため，肝機能障害患者に対する開始用量として低用量を推奨するデータはない．しかし，肝機能障害患者においては，全身曝露量が増加し，肝毒性のリスクが上昇する可能性があることから，特に注意する必要があり，用量調節が必要な場合もある．ビリルビン上昇を伴う患者には，本剤を投与してはならない（4.4 項参照）．

腎機能障害患者

腎機能障害患者［クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満（単剤投与の場合）及び 60 mL/分未満（併用投与の場合）］を対象とした試験は実施されていないため，この患者集団に本剤を投与してはならない（4.4 項参照）．トラベクテジンの薬物動態特性（5.2 項参照）を考慮すると，腎機能障害が軽度又は中等度の患者に対する用量調節は必要ない．

投与方法

中心静脈ラインからの点滴静注が強く推奨される（4.4 項及び 6.6 項参照）．

本剤投与前の溶解及び希釈に関する説明については 6.6 項を参照すること．

4.3　禁忌

－　トラベクテジン又は 6.1 項に一覧表示する添加物に対する過敏症

－　重篤又はコントロール不能の感染症を有する患者

－　授乳婦（4.6 項参照）

－　本剤投与期間中に黄熱病ワクチンの接種を受ける予定がある患者（4.4 項参照）

4.4　特別な警告及び使用上の注意

肝機能障害

本剤の投与を開始する前に，肝機能検査項目に関する特定の基準を満たすこと．肝機能障害によりトラベクテジンの全身曝露量が増加し，その結果として肝毒性のリスクが上昇する可能性があ

る. そのため, 活動性慢性肝炎など臨床上問題となる肝疾患のある患者は厳格にモニタリングし, 必要に応じて用量調節を行うこと．ビリルビン上昇を伴う患者には，本剤を投与してはならない（4.2 項参照）.

腎機能障害

本剤の投与前及び投与中に，クレアチニンクリアランスをモニタリングすること．本剤の単剤投与及び併用投与はそれぞれクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満及び 60 mL/分未満の患者に行ってはならない（4.2 項参照）.

好中球減少症及び血小板減少症

本剤の投与に関連したグレード 3 又は 4 の好中球減少症及び血小板減少症は，きわめて高頻度に認められている．全血球数（白血球分画及び血小板数を含む）の測定は，投与開始前，最初の 2 サイクルは週 1 回, 以降はサイクル間に 1 回実施すること (4.2 項参照) . 発熱を発現した患者は, 直ちに医師の診察を受けること．発熱を認めた場合には，直ちに積極的な支持療法を開始すること.

投与開始前の好中球数が 1500/mm^3 未満及び血小板数が 100000/mm^3 未満の患者には，本剤を投与してはならない．また，5 日を超えて持続する重度の好中球減少症（ANC 500/mm^3 未満）あるいは発熱又は感染を伴う好中球減少症を発症した場合には, 用量の減量が推奨される (4.2 項参照).

悪心及び嘔吐

すべての患者に対して，悪心・嘔吐の予防としてコルチコステロイド（デキサメタゾンなど）を投与すること（4.2 項参照）.

横紋筋融解症及び重度の CPK 増加（ULN の 5 倍超）

CPK が ULN の 2.5 倍を上回る患者には，本剤を投与してはならない（4.2 項参照）．横紋筋融解症は低頻度に認められ，通常は骨髄毒性，重度の肝機能検査異常及び/又は腎不全又は多臓器不全に関連して認められる．したがって，これらの毒性のいずれか，あるいは筋力低下又は筋肉痛を発現している可能性がある場合には，CPK を厳格にモニタリングすること．横紋筋融解症が発現した場合には，必要に応じて輸液，尿アルカリ化，透析などの支持療法を直ちに実施すること. また，患者が完全に回復するまで，本剤の投与を中止すること.

横紋筋融解症を引き起こす可能性のある医薬品（スタチン系薬剤など）を本剤と併用投与する場合には，横紋筋融解症を発症するリスクが上昇する可能性があるため，注意すること.

肝機能検査（LFT）異常

大半の患者において AST 及び ALT の一過性かつ急激な上昇が認められている．ビリルビン上昇を伴う患者には, 本剤を投与してはならない. サイクル間に AST, ALT 及びアルカリホスファターゼが上昇した患者では，用量の減量が必要なことがある（4.2 項参照）.

注射部位反応

本剤の投与方法として，中心静脈からの投与が強く推奨される（4.2 項参照）．本剤を末梢静脈ラインから投与する場合には，重度の注射部位反応が発現する可能性がある．

本剤の血管外漏出により創面切除を要する組織壊死を生じることがある．本剤の血管外漏出に対する特異的な解毒剤はない．血管外漏出は各医療機関の標準治療により対処すること．

アレルギー反応

市販後の使用経験において，本剤の単剤投与又は PLD との併用投与によりきわめてまれであるが致死的な転帰をたどる過敏症反応が認められている（4.3 項及び 4.8 項を参照）．

その他

本剤と強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与は避けること（4.5 項参照）．本剤と強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与を回避できない場合には，毒性の厳格なモニタリングが必要であり，本剤の用量減量も考慮すること．

肝毒性を引き起こす可能性のある医薬品を本剤と併用投与する場合には，肝毒性のリスクが上昇する可能性があるため，注意すること．

本剤とフェニトインの併用投与により，フェニトインの吸収が低下し，痙攣の増悪につながる可能性がある．本剤とフェニトイン又は弱毒生ワクチンとの併用は望ましくなく，特に黄熱病ワクチンとの併用は禁忌である（4.3 項参照）．

本剤投与中は飲酒を控えること（4.5 項参照）．

妊娠可能な女性は，本剤の投与中及び投与後 3 ヶ月間にわたり有効な避妊法を使用し，妊娠した場合には担当医師に直ちに報告すること（5.3 項参照）．
生殖可能な年齢の男性は，本剤の投与中及び投与後 5 ヶ月間にわたり有効な避妊法を使用すること（4.6 項参照）．

本製品のカリウム含有量は 1 バイアル中 1 mmol（39 mg）未満であり，事実上，「カリウムフリー製品」である．

警告及び使用上の注意に関する詳細情報は，PLD の SmPC も参照すること．

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

トラベクテジンに対する他の物質の影響

相互作用試験は成人を対象とした試験のみ実施されている．

トラベクテジンは主として CYP3A4 により代謝されるため，CYP3A4 活性を強力に阻害する薬剤が併用されている患者では，トラベクテジンの血漿中濃度が上昇する可能性がある．同様に，強力な CYP3A4 誘導剤との併用により，トラベクテジンの代謝クリアランスが上昇する可能性がある．薬物相互作用を検討した第 I 相試験 2 試験において，ケトコナゾールとの併用投与によるトラベクテジンの曝露量の増加傾向が確認され，並びにリファンピシンとの併用投与によるトラベクテジンの曝露量の減少傾向が確認されている．

ケトコナゾールとの併用投与により，トラベクテジンの血漿中曝露量が増加し，C_{max} は約 21%上昇し, AUC は約 66%増加したが, 新たな安全性の懸念は認められなかった. 本剤を強力な CYP3A4 阻害剤（経口ケトコナゾール，フルコナゾール，リトナビル，クラリスロマイシン，アプレピタントなど）と併用投与する患者では，毒性を厳格にモニタリングすること．また，可能であれば，本剤と強力な CYP3A4 阻害剤の併用投与は避けること．強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与が必要な場合には，毒性が発現した際に用量を適切に調節すること（4.2 項及び 4.4 項を参照）．

リファンピシンとの併用投与により，トラベクテジンの血漿中曝露量が減少し，C_{max} は約 22%低下し，AUC は約 31%減少した．そのため，可能であれば，本剤と強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピシン，フェノバルビタール，セント・ジョーンズ・ワートなど）との併用投与は避けること（4.4 項参照）．

本剤は肝毒性を示すことから，本剤投与中は飲酒を控えること（4.4 項参照）．

非臨床データにより，トラベクテジンは P 糖蛋白（P-gp）の基質であることが示されている．P-gp 阻害剤（シクロスポリン，ベラパミルなど）との併用投与により，トラベクテジンの分布及び/又は排泄が変化する可能性がある．この相互作用の臨床的意義［中枢神経系（CNS）毒性など］は確立されていない．本剤と P-gp 阻害剤を併用投与する場合には注意すること．

4.6　生殖能，妊娠及び授乳

妊娠

本剤を妊婦に使用した臨床データは十分ではない．しかし，トラベクテジンの既知の作用機序に基づき，妊娠中に本剤を投与すると重大な先天異常が生じるおそれがある．明確な必要性がない限り，妊娠中に本剤を投与してはならない．妊娠中に本剤を投与する場合には，胎児への潜在的リスク（5.3 項参照）を説明し，慎重にモニタリングすること．妊娠末期に本剤を投与した場合には，新生児に対する潜在的な副作用を慎重にモニタリングすること．

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，本剤の投与中及び投与後 3 ヶ月間にわたり有効な避妊法を使用し，妊娠した場合には担当医師に直ちに報告すること（5.3 項参照）．

本剤の投与中に妊娠した場合には，遺伝カウンセリングを考慮すること．

授乳

ヒト母乳中へのトラベクテジンの移行性は不明である．動物においてトラベクテジンの乳汁中への移行性は検討されていない．本剤の投与中及び投与後 3 ヶ月間にわたり授乳は禁忌である（4.3 項参照）．

生殖能

生殖可能な年齢の男性は，本剤の投与中及び投与後 5 ヶ月間にわたり有効な避妊法を使用すること（4.4 項参照）．

トラベクテジンは遺伝毒性を有する可能性がある．本剤の投与により不可逆的な不妊となる可能性があるため，本剤を投与する前に，卵子又は精子の保存について助言すること．
また，本剤投与後に子供をもうける意思のある患者は，遺伝カウンセリングを受けることが推奨される．

4.7　自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響を検討した試験は実施されていない．しかし，本剤を投与された患者に疲労及び/又は無力症が認められている．本剤の投与中にこれらの副作用を発現した患者は，自動車の運転及び機械の操作を行ってはならない．

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

別に規定する場合を除き，以下に提示する本剤の安全性プロファイルは， 2 種類の適応症に対して本剤を推奨用法・用量で投与した患者を対象とした臨床試験の評価に基づくものである．

本剤を投与された患者の大半が副作用（グレードを問わない）を発現し（単剤投与 91%，併用投与 99%），グレード 3 又は 4 の重篤な副作用は患者の 1/3 未満に発現すると予想される（単剤投与 10%，併用投与 25%）．最も高頻度に認められた副作用（グレードを問わない）は，好中球減少症，悪心，嘔吐，AST/ALT 増加，貧血，疲労，血小板減少症，食欲不振，及び下痢であった．

致命的な副作用は，単剤投与患者では 1.9%，併用投与患者では 0.9%に発現した．これらの副作用は，汎血球減少症，発熱性好中球減少症（一部は敗血症を伴う），肝障害，腎不全，多臓器不全，横紋筋融解症を含む事象の併発によるものが多かった．

副作用の要約表

以下に報告する副作用の発現頻度は，きわめて高頻度（10 例中 1 例以上），高頻度（100 例中 1 例以上～10 例中 1 例未満），低頻度（1000 例中 1 例以上～100 例中 1 例未満）に分類される．

本剤を推奨用法・用量（1.5 mg/m^2，24 時間かけて点滴静注，3 週ごと）で投与された悪性軟部腫瘍患者の 1%以上に発現した副作用を，MedDRA（医薬品規制用語集）の器官別大分類（SOC）別

に下表に示す．副作用及び臨床検査値ともに発現頻度を算出した．各発現頻度カテゴリー内の副作用は，重症度の高い順に示す．

器官別大分類	臨床試験において悪性軟部腫瘍患者の1%以上に発現した副作用
感染症および寄生虫症	**高頻度** 感染
血液およびリンパ系障害	**きわめて高頻度** 好中球減少症*（グレード3＝26%，グレード4＝24%），血小板減少症*（グレード3＝11%，グレード4＝2%），貧血*（グレード3＝10%，グレード4＝3%），白血球減少症* **高頻度** 発熱性好中球減少症
代謝および栄養障害	**きわめて高頻度** 食欲不振（グレード3～4＜1%） **高頻度** 脱水，食欲減退，低カリウム血症
精神障害	**高頻度** 不眠症
神経系障害	**きわめて高頻度** 頭痛 **高頻度** 末梢性感覚ニューロパチー，味覚異常，浮動性めまい，錯感覚
血管障害	**高頻度** 低血圧，潮紅
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**高頻度** 呼吸困難（グレード3～4＝2%），咳嗽
胃腸障害	**きわめて高頻度** 嘔吐（グレード3～4＝6.5%），悪心（グレード3～4＝6%），便秘（グレード3～4＜1%） **高頻度** 下痢（グレード3～4＜1%），口内炎（グレード3～4＜1%），腹痛，消化不良，上腹部痛
肝胆道系障害	**きわめて高頻度** 高ビリルビン血症*（グレード3＝1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*（グレード3＝38%，グレード4＝3%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*（グレード3＝44%，グレード4＝7%），血中アルカリホスファターゼ増加*，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加*
皮膚および皮下組織障害	**高頻度** 脱毛症
筋骨格系および結合組織障害	**高頻度** 筋肉痛，関節痛，背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態	**きわめて高頻度** 疲労（グレード3～4＝9%），無力症（グレード3～4＝1%） **高頻度** 発熱，浮腫，末梢性浮腫，注射部位反応
臨床検査	**きわめて高頻度** 血中クレアチンホスホキナーゼ増加*（グレード3～4＝4%），血中クレアチニン増加*，血中アルブミン減少* **高頻度** 体重減少

* 臨床検査データから確認された副作用

主要試験 ET743-OVA-301 においてヨンデリス 1.1 mg/m^2/PLD 30 mg/m^2 投与群に無作為割付けされた卵巣癌患者の 5%以上に発現した，被験薬との因果関係が可能性ありと判定された副作用について，発現頻度及び重症度を下表に示す．副作用及び臨床検査値ともに検討した．各発現頻度カテゴリー内の副作用は，重症度の高い順に示す．

臨床試験 ET743-OVA-301 において患者の 5%以上に発現した副作用					
器官別大分類	**発現頻度**	**事象**	**ヨンデリス＋PLD n＝333**		
			全グレード (%)	**グレード 3 (%)**	**グレード 4 (%)**
血液およびリンパ系障害	きわめて高頻度	好中球減少症*	91.6	29.7	42.3
		白血球減少症*	94.9	44.7	17.7
		貧血*	94.9	12.9	5.7
		血小板減少症*	63.7	12.3	10.8
	高頻度	発熱性好中球減少症*	6.9	4.5	2.4
代謝および栄養障害	きわめて高頻度	食欲不振	28.8	2.1	
	高頻度	低カリウム血症	6.3	2.1	
神経系障害	高頻度	頭痛	6.6	0.3	
		味覚異常	5.4	0.3	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	高頻度	呼吸困難	6.6	0.3	
胃腸障害	きわめて高頻度	悪心	70.9	8.7	
		嘔吐	51.7	9.9	0.3
		便秘	20.4	0.9	
		口内炎	19.2	0.9	
		下痢	17.1	2.1	
	高頻度	腹痛	9.3	0.6	
		消化不良	7.5	0.3	
肝胆道系障害	きわめて高頻度	高ビリルビン血症*	(25.2)	(0.3)	
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*	96.1	45.6	4.5
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*	89.5	12.0	1.8
		血中アルカリホスファターゼ増加*	61.3	1.5	
皮膚および皮下組織障害	きわめて高頻度	手掌・足底発赤知覚不全症候群	24	3.9	
		脱毛症	12		
	高頻度	発疹	8.1		
		皮膚色素過剰	5.4		
一般・全身障害および投与部位の状態	きわめて高頻度	疲労	42.3	5.7	0.3
		無力症	15.3	1.2	
		粘膜の炎症	11.4	2.1	
		発熱	10.2	0.9	
臨床検査	高頻度	血中クレアチンホスホキナーゼ増加*	22.0	0.9	0.9

* 臨床検査データから確認された副作用

併用投与群の 5%未満に発現した副作用のうち，臨床的に重要な事象を以下に記載する．好中球減少性感染（1%未満），好中球減少性敗血症（1%未満），汎血球減少症（1.8%），骨髄機能不全（1.5%），顆粒球減少症（1.5%），脱水，不眠症，末梢性感覚ニューロパチー，失神，左室機能不全（1%未満），肺塞栓症（1.2%），肺水腫（1%未満），咳嗽，肝毒性（1%未満），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，抱合ビリルビン増加，筋骨格痛，筋肉痛，血中クレアチニン増加，浮腫/末梢性浮腫，カテーテル留置部位反応．

併用投与群において，非白人患者（主にアジア人患者）は白人患者と比較し，グレード 3 又は 4 の副作用（96% 対 87%）及び重篤な副作用（44% 対 23%，全グレード）の発現頻度が高かった．この差は主として，好中球減少症（93% 対 66%），貧血（37% 対 14%）及び血小板減少症（41% 対 19%）で認められた．しかし，血液毒性に関連する合併症（重度の感染症又は出血），死亡又は投与中止に至った副作用の発現頻度は，非白人患者と白人患者で同程度であった．

特定の副作用に関する叙述

最も高頻度に認められる副作用

血液及びリンパ系障害

好中球減少症：
好中球減少症は最も高頻度に認められる血液毒性である．好中球減少症は急激な発現及び可逆性という予測可能なパターンに従い，発熱又は感染を伴うことはまれであった．好中球数は中央値 15 日間で最低値に到達し，その後 1 週間以内に回復した．単剤投与患者をサイクルごとに解析したところ，グレード 3 及び 4 の好中球減少症はそれぞれサイクルの約 19%及び 8%で発現した．この単剤投与患者において，発熱性好中球減少症は，患者の 2%及びサイクルの 1%未満に発現した．

血小板減少症：
血小板減少症に関連する出血事象は，単剤投与患者の 1%未満に発現した．単剤投与患者をサイクルごとに解析したところ，グレード 3 及び 4 の血小板減少症はそれぞれサイクルの約 3%及び 1%未満で発現した．

貧血：
貧血は単剤投与患者の 93%及び併用投与患者の 94%に発現した．なお，本剤の投与開始前に貧血を有していた患者の割合は，単剤投与患者では 46%，併用投与患者では 35%であった．単剤投与患者をサイクルごとに解析したところ，グレード 3 及び 4 の貧血はそれぞれサイクルの約 3%及び 1%で発現した．

肝胆道系障害

AST/ALT 増加：
AST 及び ALT ともに最高値に到達するまでの期間の中央値は 5 日間であった．大半の AST/ALT 増加は 14～15 日目までにグレード 1 に軽快するか，回復した（4.4 項参照）．単剤投与患者をサ

イクルごとに解析したところ，グレード 3 の AST 増加及び ALT 増加はそれぞれサイクルの 12%及び 20%で認められた．また，グレード 4 の AST 増加及び ALT 増加はそれぞれサイクルの 1%及び 2%で認められた．大半のトランスアミナーゼ増加は 15 日以内にグレード 1 又は投与前値まで回復した．回復までの期間が 25 日間より延長したトランスアミナーゼ増加は，サイクルの 2%未満で認められた．ALT 増加及び AST 増加は蓄積性を示さず，増加の程度は経時的に低下する傾向がみられた．

高ビリルビン血症：
ビリルビン値は発現の約 1 週間後に最高値に到達し，発現の約 2 週間後に回復した．

重度の毒性（Hy's law に合致）を予測する肝機能検査値異常及び重度の肝障害を示す症状が発現する頻度は低く，黄疸，肝腫大，肝臓痛を含む徴候及び症状の個々の発現頻度は 1%未満であった．肝障害を有する患者の死亡率は単剤投与及び併用投与ともに 1%未満であった．

その他の副作用

*CPK 増加及び横紋筋融解症：*CPK 増加（グレードを問わない）は，単剤投与患者及び併用投与患者ともに 23%～26%に認められた．横紋筋融解症を伴う CPK 増加は，患者の 1%未満で認められた．

*脱毛症：*脱毛症は単剤投与患者の約 3%に認められ，大半がグレード 1 であった．

*肝不全：*臨床試験及び市販後の使用経験のいずれにおいても，本剤を投与された重篤な基礎疾患を有する患者にまれではあるが肝不全（致死的な転帰をたどった症例を含む）が認められた．これらの症例で認められた毒性の増強に関与する可能性のある潜在的な危険因子として，ガイドラインの推奨と一致しない用量調節，複数の競合的 CYP3A4 基質又は CYP3A4 阻害剤による CYP3A4 に関連する相互作用，あるいはデキサメタゾンによる予防の未実施があげられる．

*アレルギー反応：*臨床試験において本剤を単剤投与又は PLD と併用投与した患者の 2%に過敏症が認められ，これらの大半の症例における重症度はグレード 1 又は 2 であった．

市販後の使用経験において，本剤の単剤投与又は PLD との併用投与により，きわめてまれに致命的な転帰をたどる過敏症反応が認められている（4.3 項及び 4.4 項を参照）．

*血管外漏出及び組織壊死：*市販後調査中に，本剤の血管外漏出により創面切除を要する組織壊死を生じた症例が数例認められた（4.4 項参照）．

*敗血症性ショック：*臨床試験及び市販後の使用経験において，本剤を単剤投与又は併用投与した患者に敗血症性ショック（一部の症例は致死的な転帰をたどった）が低頻度に認められた．

本剤との関連性が疑われる副作用の報告

医薬品の販売承認後に，医薬品との関連性が疑われる副作用を報告することは重要である．これにより医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる．医

療従事者は，AppendixV に示す国の報告システムを介して，本剤との関連性が疑われる副作用を報告するよう求められる．

4.9　過量投与

本剤の過量投与による影響に関するデータは限られている．本剤の過量投与により予測される主な毒性は，胃腸毒性，骨髄抑制及び肝毒性である．現時点において，本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない．本剤を過量投与した場合には，患者を厳格にモニタリングし，必要に応じて対症療法及び支持療法を実施すること．

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類名：抗悪性腫瘍剤，ATC コード：L01CX01

作用機序

トラベクテジンはデオキシリボ核酸（DNA）の副溝に結合し，DNA のらせん軸を主溝側へ曲げる．このようにトラベクテジンが DNA と結合することにより，複数の転写因子，DNA 結合蛋白及び DNA 修復経路に影響を及ぼす一連の事象が引き起こされ，その結果として細胞周期の撹乱が生じる．

薬理作用

トラベクテジンは，肉腫，乳癌，非小細胞肺癌，卵巣癌，黒色腫などの悪性腫瘍を含むさまざまなヒト腫瘍細胞株及び実験腫瘍に対して，*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても増殖抑制作用を発揮することが示されている．

心電図（ECG）評価

プラセボを対照とした QT/QTc 試験において，トラベクテジンは進行性固形悪性腫瘍患者の QTc 間隔を延長させなかった．

臨床的有効性

悪性軟部腫瘍に対する本剤の有効性及び安全性は，少なくともアントラサイクリン系薬剤及びイホスファミドによる治療後に進行又は再発した，局所進行又は転移性の脂肪肉腫又は平滑筋肉腫を有する患者を対象とした無作為化試験の結果に基づいている．本試験では，トラベクテジンを 1.5 mg/m^2，24 時間点滴静注，3 週ごと（24-h q3wk）又は 0.58 mg/m^2，3 時間点滴静注，4 週間サイクル中の 3 週間に週 1 回（3-h qwk）で投与した．治験実施計画書に規定した無増悪期間（TTP）の最終解析により，24-h q3wk 群における疾患進行の相対リスクは 26.6%低下することが示された［ハザード比（HR）＝0.734，信頼区間（CI）：0.554～0.974］．TTP の中央値は，24-h q3wk 群では 3.7 ヶ月（CI：2.1～5.4 ヶ月），3-h qwk 群では 2.3 ヶ月（CI：2.0～3.5 ヶ月）であった（p＝0.0302）．全生存期間（OS）には両群間で有意差は認められなかった．24-h q3wk 群における OS

の中央値は 13.9 ヶ月（CI：12.5～18.6 ヶ月）であり，1 年生存率は 60.2%（CI：52.0%～68.5%）であった.

同様の患者集団を対象として，本剤を同じ用法・用量で投与した単群第 II 相試験 3 試験により，追加の有効性データが得られている．この 3 試験では，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を有する患者計 100 例，並びにその他の肉腫を有する患者 83 例を評価した.

悪性軟部腫瘍患者を対象とした拡大アクセスプログラム（EAP）（ET743-SAR-3002 試験）の結果から，OS を評価した 903 例における OS の中央値は 11.9 ヶ月（95% CI：11.2～13.8 ヶ月）であることが示された．腫瘍組織型別の OS の中央値は，平滑筋肉腫患者及び脂肪肉腫患者の併合では 16.2 ヶ月（95% CI：14.1～19.5 ヶ月），その他の肉腫患者では 8.4 ヶ月（95% CI：7.1～10.7 ヶ月）であった. また, 脂肪肉腫患者及び平滑筋肉腫患者の OS の中央値は, それぞれ 18.1 ヶ月（95% CI：15.0～26.4 ヶ月）及び 16.2 ヶ月（95% CI：11.7～24.3 ヶ月）であった.

再発性卵巣癌患者に対するヨンデリス＋PLD 併用投与の有効性は，トラベクテジン（1.1 mg/m^2）と PLD（30 mg/m^2）を 3 週ごとに併用投与した，あるいは PLD（50 mg/m^2）を 4 週ごとに単剤投与した 672 例の患者からなる無作為化第 III 相試験 ET743-OVA-301 の結果に基づいている．無増悪生存期間（PFS）の主要解析は，測定可能病変を有する 645 例を対象として，独立画像評価に基づき実施した．ヨンデリス＋PLD 併用投与群の疾患進行リスクは PLD 単剤投与群と比較して 21%低下した（HR＝0.79，CI：0.65～0.96，p＝0.0190）．PFS 及び奏効率の副次解析の結果も併用投与群に優位なものであった．有効性の主要解析の結果を下表に要約する.

ET743-OVA-301 試験の有効性解析

	ヨンデリス＋PLD 併用投与	PLD 単剤投与	ハザード比/オッズ比	p 値
無増悪生存期間				
独立画像評価, ***測定可能病変****	**n＝328**	**n＝317**		
PFS 中央値（95% CI）（月）	7.3 (5.9-7.9)	5.8 (5.5-7.1)	0.79 (0.65-0.96)	0.0190 [a]
12 ヶ月無増悪生存率 (95% CI)（%）	25.8 (19.7-32.3)	18.5 (12.9-24.9)		
独立腫瘍学的評価, ***全無作為化患者***	**n＝336**	**n＝335**		
PFS 中央値（95% CI）（月）	7.4 (6.4-9.2)	5.6 (4.2-6.8)	0.72 (0.60-0.88)	0.0008 [a]
全生存期間（最終解析時のイベント：n＝522）				
全無作為化患者	**n＝337**	**n＝335**		
OS 中央値（95% CI）（月）	22.2 (19.3-25.0)	18.9 (17.1-21.5)	0.86 (0.72-1.02)	0.0835 [a]
白金製剤感受性患者における全生存期間（最終解析時のイベント：n＝316）				
	n＝218	**n＝212**		
OS 中央値（95% CI）（月）	27.0 (24.1-31.4)	24.1 (20.9-25.9)	0.83 (0.67-1.04)	0.1056 [a]
全奏効率（ORR）				
独立画像評価, ***全無作為化患者***	**n＝337**	**n＝335**		
ORR（95% CI）（%）	27.6 (22.9-32.7)	18.8 (14.8-23.4)	1.65 (1.14-2.37)	0.0080 [b]

* 有効性の主要解析
[a] ログランク検定
[b] フィッシャーの正確確率検定

独立腫瘍学的評価に基づき，白金製剤が投与されていない期間（PFI）が 6 ヶ月未満の患者（ヨンデリス＋PLD 併用投与群 35%，PLD 単剤投与群 37%）における PFS は両群間で同程度であり，PFS の中央値はともに 3.7 ヶ月（HR＝0.89，CI：0.67～1.20）であった．PFI が 6 ヶ月以上の患者（ヨンデリス＋PLD 併用投与群 65%，PLD 単剤投与群 63%）における PFS の中央値は，ヨンデリス＋PLD 併用投与群では 9.7 ヶ月，PLD 単剤投与群では 7.2 ヶ月であった（HR＝0.66，CI：0.52～0.85）．

最終解析の結果から，PLD 単剤投与との比較による，ヨンデリス＋PLD 併用投与の OS に対する効果は，PFI が 6 ヶ月以上の患者（白金製剤感受性患者：27.0 ヶ月 対 24.1 ヶ月，HR＝0.83，CI：0.67～1.04）の方が，PFI が 6 ヶ月未満の患者（白金製剤耐性患者：14.2 ヶ月 対 12.4 ヶ月，HR＝0.92，CI：0.70～1.21）より大きかった．

ヨンデリス＋PLD 併用投与又は PLD 単剤投与の後に行った治療法は両群間でバランスがとれていたことから，ヨンデリス＋PLD 併用投与による OS に対する有益性は，後治療の効果によるものでないことが示された．

PFI を組み入れた多変量解析の結果から，ヨンデリス＋PLD 併用投与の OS に対する治療効果は，PLD 単剤投与より統計学的に有意に優れていた（全無作為化患者：p＝0.0285，白金製剤感受性患者：p＝0.0319）．

白金製剤感受性患者を対象としてヨンデリス＋PLD 併用投与と白金製剤をベースに用いたレジメンを比較したデータはない.

国際的な生活の質（QOL）評価において，両群間で統計学的有意差は認められなかった.

小児集団

第 I/II 相試験 SAR-2005 において，横紋筋肉腫，ユーイング肉腫，又は非横紋筋肉腫悪性軟部腫瘍（NRSTS）を有する小児患者計 50 例を登録した. 本剤の投与は, 8 例に 1.3 mg/m^2, 42 例に 1.5 mg/m^2 の用量で, 24 時間点滴静注を 21 日ごとに行った. 有効性の完全評価可能な患者は 40 名であった. 中央診断で確認された部分奏効（PR）を達成した患者は 1 例であり，ORR は 2.5%（95%CI : 0.1%～13.2%）であった．この PR 達成例は胞巣状横紋筋肉腫患者であり，奏効期間は 6.5 ヶ月であった．ユーイング肉腫及び NRSTS を有する患者では奏効は認められなかった（RR : 0%，95% CI : 0%～30.9%）．安定（SD）の患者は 3 例であり，内訳は 15 サイクル後の横紋筋肉腫患者 1 例，2 サイクル後の紡錘細胞肉腫患者 1 例，4 サイクル後のユーイング肉腫患者 1 例であった.

副作用として，可逆的な肝酵素増加及び血液学的事象が認められ，これらに加えて，発熱，感染，脱水及び血栓症/塞栓症も認められた.

5.2　薬物動態学的特性

分布

本剤を一定速度で静脈内投与したときの全身曝露量は，1.8 mg/m^2 まで用量に比例性を示した．トラベクテジンの薬物動態プロファイルは，多重コンパートメント動態モデルと一致する.

本剤を静脈内投与したときのみかけの分布容積は大きく，これは組織中蛋白結合率及び血漿中蛋白結合率が高いことと一致する（トラベクテジンの血漿中蛋白結合率 94%～98%）．ヒトにおけるトラベクテジンの定常状態での分布容積は 5000 L を上回る.

生体内変換

トラベクテジンの臨床濃度での酸化的代謝に関与する主なチトクローム P450 アイソザイムはチトクローム P450 3A4 である．その他のチトクローム P450 酵素もトラベクテジンの代謝に関与する可能性がある．トラベクテジンは主なチトクローム P450 酵素を誘導も阻害もしない.

排泄

ヒトにおけるトラベクテジン未変化体の腎排泄率は低く（1%未満），終末相半減期は長い（終末消失相の母集団値：180 時間）．癌患者に対して放射性標識トラベクテジンを単回投与したところ，総放射能の回収率の平均値（SD）は，糞中 58%（17%），尿中 5.8%（1.73%）であった．トラベクテジンの血漿クリアランス（30.9 L/時間）及び血液中/血漿中濃度比（0.89）の母集団推定値に基づき，全血中におけるトラベクテジンのクリアランスは約 35 L/時間と推定される．この値はヒト肝血流量のほぼ半分である．したがって，トラベクテジンの除去率は中程度と考えられる.

トラベクテジンの血漿クリアランスの母集団推定値について，患者間変動は 49%であり，患者内変動は 28%であった．

母集団薬物動態解析の結果から，本剤と PLD の併用投与により，トラベクテジンの血漿クリアランスは 31%減少するが，PLD の血漿中薬物動態に影響は認められないことが示された．

特別な集団

母集団薬物動態解析の結果から，トラベクテジンの血漿クリアランスは年齢（範囲 : 19～83 歳），性別，体重（範囲：36～148 kg），及び体表面積（範囲：0.9～2.8 m^2）の影響を受けないことが示された．また少数の患者を対象とした解析の結果から，人種及び民族はトラベクテジンの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと予測される．

腎機能障害

クレアチニンクリアランスに基づく腎機能評価において，臨床試験の対象患者におけるクレアチニンクリアランスの範囲内（30.3 mL/分以上）では，トラベクテジンの薬物動態への影響は認められていない．クレアチニンクリアランスが 30.3 mL/分未満の患者のデータはない．^{14}C 標識トラベクテジンを単回投与した後の総放射能の尿中回収率（全対象患者で 9%未満）は低いことから，腎機能障害はトラベクテジン及びその代謝物の排泄にほとんど影響を及ぼさないことが示された．

肝機能障害

母集団解析において肝酵素の血清中濃度とトラベクテジンの血漿クリアランスとに関連性は示されていないが，肝機能障害患者ではトラベクテジンの全身曝露量が増加する可能性がある．したがって，肝機能障害患者では毒性を厳格にモニタリングすること．

5.3　非臨床安全性データ

非臨床データから，トラベクテジンは臨床治療範囲を下回る曝露量（AUC）で心血管系，呼吸器系，及び中枢神経系に対して限定的な影響しか及ぼさないことが示されている．

トラベクテジンの心血管機能及び呼吸機能に対する影響を *in vivo*（麻酔カニクイザル）で検討した．本剤の投与方法として，臨床濃度範囲で最高血漿中濃度（C_{max}）が得られるように，1 時間点滴スケジュールを選択した．得られたトラベクテジン血漿中濃度は 10.6±5.4 ng/mL（C_{max}）であり，1500 μg/m^2 を 24 時間点滴後の患者における濃度（C_{max} 1.8±1.1 ng/mL）より高く，同一用量を 3 時間点滴後の患者における濃度（C_{max} 10.8±3.7 ng/mL）と近似した．

骨髄抑制及び肝毒性はトラベクテジンの主要毒性と特定された．観察された所見は，造血毒性（重度の白血球減少症，貧血，リンパ球減少及び骨髄減少），肝機能検査値上昇，肝細胞変性，腸上皮壊死及び重度の注射部位局所反応であった．腎毒性所見はサルを用いた複数サイクル毒性試験で認められた．これらの所見は投与部位での重度の局所反応に続発して認められたため，トラベ

クテジンに起因するかは不確実である．しかしながら，これらの腎所見の解釈には注意しなければならず，投与に関連した毒性の可能性も除外されない．

トラベクテジンは *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても遺伝毒性を示す．長期がん原性試験は実施されていない．

トラベクテジンの受胎能試験は実施されていないが，反復投与毒性試験で性腺に軽微な病理組織学的変化が認められた．トラベクテジンの特性（細胞毒性及び変異原性）を考慮すると，本剤の投与により生殖能に影響が認められる可能性がある．

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

精製白糖

リン酸二水素カリウム

リン酸（pH 調整用）

水酸化カリウム（pH 調整用）

6.2 配合禁忌

6.6 項に記載した医薬品を除き，本剤と他の医薬品を混合及び希釈してはならない．

6.3 使用期限

未開封バイアル

60 ヶ月

溶解後

溶解後の溶液の物理化学的安定性は，最高 25℃ で 30 時間まで確認されている．

微生物学的観点から溶解後の溶液は直ちに希釈して使用すること．直ちに希釈して使用しない場合，溶解後の溶液を使用するまでの保管期間及び保管条件に対する責任は使用者にあり，その保管期間及び保管条件は，バリデーション済みの管理された無菌条件下で溶解した場合を除き，通常 2～8℃ で 24 時間以内である．

希釈後

希釈後の溶液の物理化学的安定性は，最高 25℃ で 30 時間まで確認されている．

6.4　貯法に関する特別な注意

冷蔵庫（2～8℃）で保管する．

本剤を溶解後及び希釈後の保管条件については 6.3 項を参照すること．

6.5　容器・包装単位

アルミニウム製フリップオフシールで被覆したブチルゴム栓付き I 型無色ガラスバイアル．1 バイアル中にトラベクテジン 0.25 mg を含有する．

1 箱にバイアル 1 瓶入り

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

<u>点滴静注用溶液の調製</u>

本剤は点滴静注前に溶解し，更に希釈すること．点滴静注用溶液は適切な無菌操作法を用いて調製すること（溶解方法及び希釈方法の項を参照）．

本剤を PLD と併用投与する場合，PLD 投与後及び本剤投与前に，50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液で静脈ラインを十分にフラッシングすること．50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液以外の希釈液を用いて静脈ラインをフラッシングすると PLD が析出することがある（取扱いに関する特別な注意については PLD の SmPC も参照すること）．

溶解方法

1 バイアル中に含有されるトラベクテジン 0.25 mg を注射用水 5 mL で溶解する．得られた溶液の濃度は 0.05 mg/mL であり，単回使用とする．

注射器を用いて注射用滅菌水 5 mL をバイアルに注入する．完全に溶解するまでバイアルを振とうする．溶解後の溶液は無色澄明又は微黄色澄明の溶液であり，原則として目に見える粒子はない．

溶解後の溶液はトラベクテジン 0.05 mg/mL を含有する．この溶液は更に希釈する必要があり，単回使用とする．

希釈方法

溶解後の溶液の希釈には，9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液を用いること．必要容量は次式を用いて算出する．

$$\text{容量（mL）} = \frac{\text{BSA（m}^2\text{）} \times \text{個別用量（mg/m}^2\text{）}}{0.05\ \text{mg/mL}}$$

BSA＝体表面積

中心静脈ラインから投与する場合には，バイアルから適切な量の溶液を抜き取り，希釈液［9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液］が 50 mL 以上入った点滴バッグに加え，点滴静注用溶液のトラベクテジン濃度を 0.030 mg/mL 以下に調製する．

中心静脈を使用できず，末梢静脈ラインを用いなければならない場合には，バイアルから抜き取った溶液を，希釈液［9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液］が 1000 mL 以上入った点滴バッグに加えること．

この点滴静注用溶液を投与する前に粒子の有無を目視検査する．点滴静注用溶液を調製したら，直ちに投与すること．

取扱い及び廃棄に関する注意

本剤は細胞傷害性抗癌剤であり，他の潜在的毒性化合物と同様に，取扱いに注意すること．本剤を取扱う際には，細胞傷害性医薬品の適切な取扱い及び廃棄の手順に従うこと．本剤の調製担当者は，本剤の正しい溶解方法及び希釈方法について訓練を受け，また溶解及び希釈中にマスク，ゴーグル，手袋などの防護服を着用すること．妊娠中のスタッフは本剤を取扱う作業に従事してはならない．

誤って本剤が皮膚，眼又は粘膜に接触した場合には，直ちに大量の水で洗い流すこと．

本剤と，I 型ガラス瓶，ポリ塩化ビニル（PVC）製及びポリエチレン（PE）製のバッグ及びチューブ，ポリイソプレン製リザーバー，並びにチタン製留置用血管アクセスシステムとの間に不適合は認められていない．

未使用製品及び使用済み製品は，細胞傷害性医薬品に関する各地域の規制要件に従って廃棄すること．

7. 販売承認取得者

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
スペイン

8. 販売承認番号

EU/1/07/417/001

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2007 年 9 月 17 日
承認更新日：2012 年 9 月 17 日

10. 本文書の改訂日

本医薬品の詳細情報は EMA のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で閲覧可能である.

1. 医薬品の名称

ヨンデリス 1 mg 点滴溶液用濃縮粉末

2. 成分・含有量

粉末製品 1 バイアル中にトラベクテジン 1 mg を含有する．

溶解後の溶液 1 mL 中にトラベクテジン 0.05 mg を含有する．

添加物の既知の作用：

粉末製品 1 バイアル中にカリウム 8 mg 及び精製白糖 0.4 g を含有する．

添加物の全一覧については，6.1 項を参照すること．

3. 剤形

点滴溶液用濃縮粉末

白色～灰白色の粉末

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

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性悪性軟部腫瘍の治療に対して適応を有する．本剤の有効性データは，主として脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の患者より得られたデータに基づく．

本剤は，ペグ化リポソームドキソルビシン（PLD）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治療に対して適応を有する．

4.2 用法・用量

本剤は化学療法に熟練した医師の監督下で投与すること．また，本剤の使用は認定腫瘍専門医，又は細胞傷害性薬剤の投与に精通するその他の医療従事者に限定すること．

用量

悪性軟部腫瘍の治療では，本剤の推奨用量は 1.5 mg/m^2（体表面積）であり，24 時間かけて点滴静注し，3 週ごとのサイクルで投与する．

卵巣癌の治療では，PLD 30 mg/m^2 を投与直後に，本剤 1.1 mg/m^2 を 3 時間かけて点滴し，これを 3 週ごとに繰り返す．PLD による infusion reaction のリスクを最小限にするために，初回の PLD は

1 mg/分を超えないこと．Infusion reaction が認められなかった場合には，以降の PLD は 1 時間で投与することができる［特別な使用上の注意に関しては，PLD の製品特性概要（SmPC）も参照すること］．

すべての患者に対して，PLD（併用投与の場合）又は本剤（単剤投与の場合）を投与する 30 分前に，コルチコステロイド（デキサメタゾン 20 mg など）を静脈内投与すること．これは悪心・嘔吐の予防としてだけでなく，肝保護効果を期待して行われる．必要に応じて，制吐薬を追加投与する．

本剤を投与するためには，以下の基準を満たすこと．

- 好中球絶対数（ANC） 1500/mm^3 以上
- 血小板数 100000/mm^3 以上
- ビリルビン 正常値上限（ULN）以下
- アルカリホスファターゼ ULN の 2.5 倍以下［アルカリホスファターゼの上昇が骨に起因する可能性がある場合には，肝アイソザイムである 5-ヌクレオチダーゼ又はγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）を測定する］．
- アルブミン 25 g/L 以上
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） ULN の 2.5 倍以下
- クレアチニンクリアランス 30 mL/分以上（単剤投与の場合）．血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下（132.6 μmol/L 以下）又はクレアチニンクリアランス 60 mL/分以上（併用投与の場合）．
- クレアチンホスホキナーゼ（CPK） ULN の 2.5 倍以下
- ヘモグロビン 9 g/dL 以上

本剤の再投与前にも上記と同じ基準を満たすこと．上記の基準を満たさない場合には，基準を満たすまで本剤の投与を最長 3 週間遅らせること．

血液検査項目のビリルビン，アルカリホスファターゼ，アミノトランスフェラーゼ及び CPK のモニタリングは，最初の 2 サイクルでは週 1 回，以降のサイクルでは投与までの間に少なくとも 1 回実施すること．

グレード 3～4 の毒性が認められず，かつ再投与基準を満たす場合には，すべてのサイクルで同一用量を投与すること．

治療中の用量調節

本剤の再投与前に上記に規定した投与開始前の基準を満たすこと．以下の事象のいずれかがサイクル間に生じた場合には，以降のサイクルでは用量を以下の表 1 に従い一段階減量すること．

- 5 日を超えて持続する好中球減少症（500/mm^3 未満），あるいは発熱又は感染を伴う好中球減少症
- 血小板減少症（25000/mm^3 未満）
- ビリルビンの ULN を上回る上昇及び/又はアルカリホスファターゼの ULN の 2.5 倍を上回る上昇
- 21 日目までに回復しない，アミノトランスフェラーゼ（AST 又は ALT）の ULN の 2.5 倍（単剤投与の場合）又は 5 倍（併用投与の場合）を上回る上昇
- その他のグレード 3 又は 4 の副作用（悪心，嘔吐，疲労など）

毒性により用量を減量した場合には，以降のサイクルでの用量の増量は推奨されない．臨床的有効性が示されている患者において，これらの毒性のいずれかが以降のサイクルで再び認められた場合には，用量を更に減量することができる（下表）．血液毒性が認められた場合には，各医療機関の標準治療に従い，コロニー刺激因子を投与することができる．

表 1　ヨンデリス［悪性軟部腫瘍（STS）では単剤投与，卵巣癌では併用投与］及び PLD の用量調節表

	悪性軟部腫瘍	**卵巣癌**	
	ヨンデリス	ヨンデリス	PLD
開始用量	1.5 mg/m^2	1.1 mg/m^2	30 mg/m^2
1 回目の減量	1.2 mg/m^2	0.9 mg/m^2	25 mg/m^2
2 回目の減量	1 mg/m^2	0.75 mg/m^2	20 mg/m^2

PLD の用量調節に関する詳細情報は，PLD の SmPC を参照すること．

更に減量が必要な場合には，治療中止を検討すること．

治療期間

臨床試験において，サイクル数に制限は定められていなかった．臨床的有効性が認められている間は治療が継続された. 本剤を 6 サイクル以上投与された患者の割合は, 単剤投与患者では 29.5%, 併用投与患者では 52%であった．本剤の最大投与サイクル数は，単剤投与では 38 サイクル，併用投与では 21 サイクルであった. 複数サイクルの治療を受けた患者に蓄積毒性は認められなかった.

小児集団

有効性に関して懸念があるため，本剤は 18 歳未満の小児肉腫患者へ使用しないこと（小児肉腫患者を対象とした試験の成績は 5.1 項を参照すること）．

高齢者

高齢者を対象として特定した試験は実施されていない．本剤を単剤投与した臨床試験を併合して安全性解析を実施したところ 1164 例のうち，65 歳超は全体で 20%であった．本剤を PLD と併用投与した卵巣癌患者 333 例のうち，65 歳以上は 24%，75 歳超は 6%であった．この患者集団において安全性プロファイルに差は認められなかった．トラベクテジンの血漿クリアランス及び分布容積は年齢の影響を受けないと考えられる．したがって，年齢のみに基づく用量調節は通常推奨されない．

肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象として，本剤の推奨用法・用量での試験は実施されていない．そのため，肝機能障害患者に対する開始用量として低用量を推奨するデータはない．しかし，肝機能障害患者においては，全身曝露量が増加し，肝毒性のリスクが上昇する可能性があることから，特に注意する必要があり，用量調節が必要な場合もある．ビリルビン上昇を伴う患者には，本剤を投与してはならない（4.4 項参照）．

腎機能障害患者

腎機能障害患者［クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満（単剤投与の場合）及び 60 mL/分未満（併用投与の場合）］を対象とした試験は実施されていないため，この患者集団に本剤を投与してはならない（4.4 項参照）．トラベクテジンの薬物動態特性（5.2 項参照）を考慮すると，腎機能障害が軽度又は中等度の患者に対する用量調節は必要ない．

投与方法

中心静脈ラインからの点滴静注が強く推奨される（4.4 項及び 6.6 項参照）．

本剤投与前の溶解及び希釈に関する説明については 6.6 項を参照すること．

4.3　禁忌

－　トラベクテジン又は 6.1 項に一覧表示する添加物に対する過敏症

－　重篤又はコントロール不能の感染症を有する患者

－　授乳婦（4.6 項参照）

－　本剤投与期間中に黄熱病ワクチンの接種を受ける予定がある患者（4.4 項参照）

4.4　特別な警告及び使用上の注意

肝機能障害

本剤の投与を開始する前に，肝機能検査項目に関する特定の基準を満たすこと．肝機能障害によりトラベクテジンの全身曝露量が増加し，その結果として肝毒性のリスクが上昇する可能性があ

る．そのため，活動性慢性肝炎など臨床上問題となる肝疾患のある患者は厳格にモニタリングし，必要に応じて用量調節を行うこと．ビリルビン上昇を伴う患者には，本剤を投与してはならない（4.2 項参照）．

腎機能障害

本剤の投与前及び投与中に，クレアチニンクリアランスをモニタリングすること．本剤の単剤投与及び併用投与はそれぞれクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満及び 60 mL/分未満の患者に行ってはならない（4.2 項参照）．

好中球減少症及び血小板減少症

本剤の投与に関連したグレード 3 又は 4 の好中球減少症及び血小板減少症は，きわめて高頻度に認められている．全血球数（白血球分画及び血小板数を含む）の測定は，投与開始前，最初の 2 サイクルは週 1 回，以降はサイクル間に 1 回実施すること（4.2 項参照）．発熱を発現した患者は，直ちに医師の診察を受けること．発熱を認めた場合には，直ちに積極的な支持療法を開始すること．

本剤投与開始前の好中球数が 1500/mm^3 未満及び血小板数が 100000/mm^3 未満の患者には，本剤を投与してはならない．また，5 日を超えて持続する重度の好中球減少症（ANC 500/mm^3 未満）あるいは発熱又は感染を伴う好中球減少症を発症した場合には，用量の減量が推奨される（4.2 項参照）．

悪心及び嘔吐

すべての患者に対して，悪心・嘔吐の予防としてコルチコステロイド（デキサメタゾンなど）を投与すること（4.2 項参照）．

横紋筋融解症及び重度の CPK 増加（ULN の 5 倍超）

CPK が ULN の 2.5 倍を上回る患者には，本剤を投与してはならない（4.2 項参照）．横紋筋融解症は低頻度に認められ，通常は骨髄毒性，重度の肝機能検査異常及び/又は腎不全又は多臓器不全に関連して認められる．したがって，これらの毒性のいずれか，あるいは筋力低下又は筋肉痛を発現している可能性がある場合には，CPK を厳格にモニタリングすること．横紋筋融解症が発現した場合には，必要に応じて輸液，尿アルカリ化，透析などの支持療法を直ちに実施すること．また，患者が完全に回復するまで，本剤の投与を中止すること．

横紋筋融解症を引き起こす可能性のある医薬品（スタチン系薬剤など）を本剤と併用投与する場合には，横紋筋融解症を発症するリスクが上昇する可能性があるため，注意すること．

肝機能検査（LFT）異常

大半の患者において AST 及び ALT の一過性かつ急激な上昇が認められている．ビリルビン上昇を伴う患者には, 本剤を投与してはならない. サイクル間に AST, ALT 及びアルカリホスファターゼが上昇した患者では，用量の減量が必要なことがある（4.2 項参照）．

注射部位反応

本剤の投与方法として，中心静脈からの投与が強く推奨される（4.2 項参照）．本剤を末梢静脈ラインから投与する場合には，重度の注射部位反応が発現する可能性がある．

本剤の血管外漏出により創面切除を要する組織壊死を生じることがある．本剤の血管外漏出に対する特異的な解毒剤はない．血管外漏出は各医療機関の標準治療により対処すること．

アレルギー反応

市販後の使用経験において, 本剤の単剤投与又は PLD との併用投与によりきわめてまれであるが致死的な転帰をたどる過敏症反応が認められている（4.3 項及び 4.8 項を参照）．

その他

本剤と強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与は避けること（4.5 項参照）．本剤と強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与を回避できない場合には，毒性の厳格なモニタリングが必要であり，本剤の用量減量も考慮すること．

肝毒性を引き起こす可能性のある医薬品を本剤と併用投与する場合には，肝毒性のリスクが上昇する可能性があるため，注意すること．

本剤とフェニトインの併用投与により，フェニトインの吸収が低下し，痙攣の増悪につながる可能性がある．本剤とフェニトイン又は弱毒生ワクチンとの併用は望ましくなく，特に黄熱病ワクチンとの併用は禁忌である（4.3 項参照）．

本剤投与中は飲酒を控えること（4.5 項参照）．

妊娠可能な女性は，本剤の投与中及び投与後 3 ヶ月間にわたり有効な避妊法を使用し，妊娠した場合には担当医師に直ちに報告すること（5.3 項参照）．
生殖可能な年齢の男性は，本剤の投与中及び投与後 5 ヶ月間にわたり有効な避妊法を使用すること（4.6 項参照）．

本製品のカリウム含有量は 1 バイアル中 1 mmol（39 mg）未満であり，事実上，「カリウムフリー製品」である．

警告及び使用上の注意に関する詳細情報は，PLD の SmPC も参照すること．

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

トラベクテジンに対する他の物質の影響

相互作用試験は成人を対象とした試験のみ実施されている．

トラベクテジンは主として CYP3A4 により代謝されるため，CYP3A4 活性を強力に阻害する薬剤が併用されている患者では，トラベクテジンの血漿中濃度が上昇する可能性がある．同様に，強力な CYP3A4 誘導剤との併用により，トラベクテジンの代謝クリアランスが上昇する可能性がある．薬物相互作用を検討した第 I 相試験 2 試験において，ケトコナゾールとの併用投与によるトラベクテジンの曝露量の増加傾向が確認され，並びにリファンピシンとの併用投与によるトラベクテジンの曝露量の減少傾向が確認されている．

ケトコナゾールとの併用投与により，トラベクテジンの血漿中曝露量が増加し，C_{max} は約 21%上昇し, AUC は約 66%増加したが, 新たな安全性の懸念は認められなかった. 本剤を強力な CYP3A4 阻害剤（経口ケトコナゾール，フルコナゾール，リトナビル，クラリスロマイシン，アプレピタントなど）と併用投与する患者では, 毒性を厳格にモニタリングすること. また, 可能であれば, 本剤と強力な CYP3A4 阻害剤の併用投与は避けること. 強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与が必要な場合には，毒性が発現した際に用量を適切に調節すること（4.2 項及び 4.4 項を参照）．

リファンピシンとの併用投与により，トラベクテジンの血漿中曝露量が減少し，C_{max} は約 22%低下し，AUC は約 31%減少した．そのため，可能であれば，本剤と強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピシン，フェノバルビタール，セント・ジョーンズ・ワートなど）との併用投与は避けること（4.4 項参照）．

本剤は肝毒性を示すことから，本剤投与中は飲酒を控えること（4.4 項参照）．

非臨床データにより，トラベクテジンは P 糖蛋白（P-gp）の基質であることが示されている．P-gp 阻害剤（シクロスポリン，ベラパミルなど）との併用投与により，トラベクテジンの分布及び/又は排泄が変化する可能性がある．この相互作用の臨床的意義［中枢神経系（CNS）毒性など］は確立されていない．本剤と P-gp 阻害剤を併用投与する場合には注意すること．

4.6　生殖能，妊娠及び授乳

妊娠

本剤を妊婦に使用した臨床データは十分ではない．しかし，トラベクテジンの既知の作用機序に基づき，妊娠中に本剤を投与すると重大な先天異常が生じるおそれがある．明確な必要性がない限り，妊娠中に本剤を投与してはならない．妊娠中に本剤を投与する場合には，胎児への潜在的リスク（5.3 項参照）を説明し，慎重にモニタリングすること．妊娠末期に本剤を投与した場合には，新生児に対する潜在的な副作用を慎重にモニタリングすること．

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，本剤の投与中及び投与後 3 ヶ月間にわたり有効な避妊法を使用し，妊娠した場合には担当医師に直ちに報告すること（5.3 項参照）．

本剤の投与中に妊娠した場合には，遺伝カウンセリングを考慮すること．

授乳

ヒト母乳中へのトラベクテジンの移行性は不明である．動物においてトラベクテジンの乳汁中への移行性は検討されていない．本剤の投与中及び投与後 3 ヶ月間にわたり授乳は禁忌である（4.3 項参照）．

生殖能

生殖可能な年齢の男性は，本剤の投与中及び投与後 5 ヶ月間にわたり有効な避妊法を使用すること（4.4 項参照）．

トラベクテジンは遺伝毒性を有する可能性がある．本剤の投与により不可逆的な不妊となる可能性があるため，本剤を投与する前に，卵子又は精子の保存について助言すること．
また，本剤投与後に子供をもうける意思のある患者は，遺伝カウンセリングを受けることが推奨される．

4.7　自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響を検討した試験は実施されていない．しかし，本剤を投与された患者に疲労及び/又は無力症が認められている．本剤の投与中にこれらの副作用を発現した患者は，自動車の運転及び機械の操作を行ってはならない．

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

別に規定する場合を除き，以下に提示する本剤の安全性プロファイルは，2 種類の適応症に対して本剤を推奨用法・用量で投与した患者を対象とした臨床試験の評価に基づくものである．

本剤を投与された患者の大半が副作用（グレードを問わない）を発現し（単剤投与 91%，併用投与 99%），グレード 3 又は 4 の重篤な副作用は患者の 1/3 未満に発現すると予想される（単剤投与 10%，併用投与 25%）．最も高頻度に認められた副作用（グレードを問わない）は，好中球減少症，悪心，嘔吐，AST/ALT 増加，貧血，疲労，血小板減少症，食欲不振，及び下痢であった．

致命的な副作用は，単剤投与患者では 1.9%，併用投与患者では 0.9%に発現した．これらの副作用は，汎血球減少症，発熱性好中球減少症（一部は敗血症を伴う），肝障害，腎不全，多臓器不全，横紋筋融解症を含む事象の併発によるものが多かった．

副作用の要約表

以下に報告する副作用の発現頻度は，きわめて高頻度（10 例中 1 例以上），高頻度（100 例中 1 例以上～10 例中 1 例未満），低頻度（1000 例中 1 例以上～100 例中 1 例未満）に分類される．

本剤を推奨用法・用量（1.5 mg/m^2，24 時間かけて点滴静注，3 週ごと）で投与された悪性軟部腫瘍患者の 1%以上に発現した副作用を，MedDRA（医薬品規制用語集）の器官別大分類（SOC）別に下表に示す．副作用及び臨床検査値ともに発現頻度を算出した．各発現頻度カテゴリー内の副作用は，重症度の高い順に示す．

器官別大分類	臨床試験において悪性軟部腫瘍患者の1%以上に発現した副作用
感染症および寄生虫症	**高頻度** 感染
血液およびリンパ系障害	**きわめて高頻度** 好中球減少症*（グレード3＝26%，グレード4＝24%），血小板減少症*（グレード3＝11%，グレード4＝2%），貧血*（グレード3＝10%，グレード4＝3%），白血球減少症* **高頻度** 発熱性好中球減少症
代謝および栄養障害	**きわめて高頻度** 食欲不振（グレード3～4＜1%） **高頻度** 脱水，食欲減退，低カリウム血症
精神障害	**高頻度** 不眠症
神経系障害	**きわめて高頻度** 頭痛 **高頻度** 末梢性感覚ニューロパチー，味覚異常，浮動性めまい，錯感覚
血管障害	**高頻度** 低血圧，潮紅
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**高頻度** 呼吸困難（グレード3～4＝2%），咳嗽
胃腸障害	**きわめて高頻度** 嘔吐（グレード3～4＝6.5%），悪心（グレード3～4＝6%），便秘（グレード3～4＜1%） **高頻度** 下痢（グレード3～4＜1%），口内炎（グレード3～4＜1%），腹痛，消化不良，上腹部痛
肝胆道系障害	**きわめて高頻度** 高ビリルビン血症*（グレード3＝1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*（グレード3＝38%，グレード4＝3%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*（グレード3＝44%，グレード4＝7%），血中アルカリホスファターゼ増加*，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加*
皮膚および皮下組織障害	**高頻度** 脱毛症
筋骨格系及び結合組織障害	**高頻度** 筋肉痛，関節痛，背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態	**きわめて高頻度** 疲労（グレード3～4＝9%），無力症（グレード3～4＝1%） **高頻度** 発熱，浮腫，末梢性浮腫，注射部位反応
臨床検査	**きわめて高頻度** 血中クレアチンホスホキナーゼ増加*（グレード3～4＝4%），血中クレアチニン増加*，血中アルブミン減少* **高頻度** 体重減少

* 臨床検査データから確認された副作用

主要試験 ET743-OVA-301 においてヨンデリス 1.1 mg/m^2/PLD 30 mg/m^2 投与群に無作為割付けされた卵巣癌患者の 5%以上に発現した，被験薬との因果関係が可能性ありと判定された副作用について，発現頻度及び重症度を下表に示す．副作用及び臨床検査値ともに検討した．各発現頻度カテゴリー内の副作用は，重症度の高い順に示す．

臨床試験 ET743-OVA-301 において患者の 5%以上に発現した副作用					
器官別大分類	**発現頻度**	**事象**	**ヨンデリス＋PLD n＝333**		
			全グレード (%)	**グレード 3 (%)**	**グレード 4 (%)**
血液およびリンパ系障害	きわめて高頻度	好中球減少症*	91.6	29.7	42.3
		白血球減少症*	94.9	44.7	17.7
		貧血*	94.9	12.9	5.7
		血小板減少症*	63.7	12.3	10.8
	高頻度	発熱性好中球減少症*	6.9	4.5	2.4
代謝および栄養障害	きわめて高頻度	食欲不振	28.8	2.1	
	高頻度	低カリウム血症	6.3	2.1	
神経系障害	高頻度	頭痛	6.6	0.3	
		味覚異常	5.4	0.3	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	高頻度	呼吸困難	6.6	0.3	
胃腸障害	きわめて高頻度	悪心	70.9	8.7	
		嘔吐	51.7	9.9	0.3
		便秘	20.4	0.9	
		口内炎	19.2	0.9	
		下痢	17.1	2.1	
	高頻度	腹痛	9.3	0.6	
		消化不良	7.5	0.3	
肝胆道系障害	きわめて高頻度	高ビリルビン血症*	(25.2)	(0.3)	
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加*	96.1	45.6	4.5
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*	89.5	12.0	1.8
		血中アルカリホスファターゼ増加*	61.3	1.5	
皮膚および皮下組織障害	きわめて高頻度	手掌・足底発赤知覚不全症候群	24	3.9	
		脱毛症	12		
	高頻度	発疹	8.1		
		皮膚色素過剰	5.4		
一般・全身障害および投与部位の状態	きわめて高頻度	疲労	42.3	5.7	0.3
		無力症	15.3	1.2	
		粘膜の炎症	11.4	2.1	
		発熱	10.2	0.9	
臨床検査	高頻度	血中クレアチンホスホキナーゼ増加*	22.0	0.9	0.9

* 臨床検査データから確認された副作用

併用投与群の 5%未満に発現した副作用のうち，臨床的に重要な事象を以下に記載する．好中球減少性感染（1%未満），好中球減少性敗血症（1%未満），汎血球減少症（1.8%），骨髄機能不全（1.5%），顆粒球減少症（1.5%），脱水，不眠症，末梢性感覚ニューロパチー，失神，左室機能不全（1%未満），肺塞栓症（1.2%），肺水腫（1%未満），咳嗽，肝毒性（1%未満），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，抱合ビリルビン増加，筋骨格痛，筋肉痛，血中クレアチニン増加，浮腫/末梢性浮腫，カテーテル留置部位反応．

併用投与群において，非白人患者（主にアジア人患者）は白人患者と比較し，グレード 3 又は 4 の副作用（96% 対 87%）及び重篤な副作用（44% 対 23%，全グレード）の発現頻度が高かった．この差は主として，好中球減少症（93% 対 66%），貧血（37% 対 14%）及び血小板減少症（41% 対 19%）で認められた．しかし，血液毒性に関連する合併症（重度の感染症又は出血），死亡又は投与中止に至った副作用の発現頻度は，非白人患者と白人患者で同程度であった．

特定の副作用に関する叙述

最も高頻度に認められる副作用

血液及びリンパ系障害

好中球減少症：
好中球減少症は最も高頻度に認められる血液毒性である．好中球減少症は急激な発現及び可逆性という予測可能なパターンに従い，発熱又は感染を伴うことはまれであった．好中球数は中央値 15 日間で最低値に到達し，その後 1 週間以内に回復した．単剤投与患者をサイクルごとに解析したところ，グレード 3 及び 4 の好中球減少症はそれぞれサイクルの約 19%及び 8%で発現した．この単剤投与患者において，発熱性好中球減少症は，患者の 2%及びサイクルの 1%未満に発現した．

血小板減少症：
血小板減少症に関連する出血事象は，単剤投与患者の 1%未満に発現した．単剤投与患者をサイクルごとに解析したところ，グレード 3 及び 4 の血小板減少症はそれぞれサイクルの約 3%及び 1%未満で発現した．

貧血：
貧血は単剤投与患者の 93%及び併用投与患者の 94%に発現した．なお，本剤の投与開始前に貧血を有していた患者の割合は，単剤投与患者では 46%，併用投与患者では 35%であった．単剤投与患者をサイクルごとに解析したところ，グレード 3 及び 4 の貧血はそれぞれサイクルの約 3%及び 1%で発現した．

肝胆道系障害

AST/ALT 増加：
AST 及び ALT ともに最高値に到達するまでの期間の中央値は 5 日間であった．大半の AST/ALT 増加は 14～15 日目までにグレード 1 に軽快するか，回復した（4.4 項参照）．単剤投与患者をサ

イクルごとに解析したところ，グレード 3 の AST 増加及び ALT 増加はそれぞれサイクルの 12%及び 20%で認められた．また，グレード 4 の AST 増加及び ALT 増加はそれぞれサイクルの 1%及び 2%で認められた．大半のトランスアミナーゼ増加は 15 日以内にグレード 1 又は投与前値まで回復した．回復までの期間が 25 日間より延長したトランスアミナーゼ増加は，サイクルの 2%未満で認められた．ALT 増加及び AST 増加は蓄積性を示さず，増加の程度は経時的に低下する傾向がみられた．

高ビリルビン血症：
ビリルビン値は発現の約 1 週間後に最高値に到達し，発現の約 2 週間後に回復した．

重度の毒性（Hy's law に合致）を予測する肝機能検査値異常及び重度の肝障害を示す症状が発現する頻度は低く，黄疸，肝腫大，肝臓痛を含む徴候及び症状の個々の発現頻度は 1%未満であった．肝障害を有する患者の死亡率は単剤投与及び併用投与ともに 1%未満であった．

その他の副作用

*CPK 増加及び横紋筋融解症：*CPK 増加（グレードを問わない）は，単剤投与患者及び併用投与患者ともに 23%～26%に認められた．横紋筋融解症を伴う CPK 増加は，患者の 1%未満で認められた．

*脱毛症：*脱毛症は単剤投与患者の約 3%に認められ，大半がグレード 1 であった．

*肝不全：*臨床試験及び市販後の使用経験のいずれにおいても，本剤を投与された重篤な基礎疾患を有する患者にまれではあるが肝不全（致死的な転帰をたどった症例を含む）が認められた．これらの症例で認められた毒性の増強に関与する可能性のある潜在的な危険因子として，ガイドラインの推奨と一致しない用量調節，複数の競合的 CYP3A4 基質又は CYP3A4 阻害剤による CYP3A4 に関連する相互作用，あるいはデキサメタゾンによる予防の未実施があげられる．

*アレルギー反応：*臨床試験において本剤を単剤投与又は PLD と併用投与した患者の 2%に過敏症が認められ，これらの大半の症例における重症度はグレード 1 又は 2 であった．

市販後の使用経験において，本剤の単剤投与又は PLD との併用投与により，きわめてまれに致命的な転帰をたどる過敏症反応が認められている（4.3 項及び 4.4 項を参照）．

*血管外漏出及び組織壊死：*市販後調査中に，本剤の血管外漏出により創面切除を要する組織壊死を生じた症例が数例認められた（4.4 項参照）．

*敗血症性ショック：*臨床試験及び市販後の使用経験において，本剤を単剤投与又は併用投与した患者に敗血症性ショック（一部の症例は致死的な転帰をたどった）が低頻度に認められた．

本剤との関連性が疑われる副作用の報告

医薬品の販売承認後に，医薬品との関連性が疑われる副作用を報告することは重要である．これにより医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる．医

療従事者は，AppendixV に示す国の報告システムを介して，本剤との関連性が疑われる副作用を報告するよう求められる．

4.9　過量投与

本剤の過量投与による影響に関するデータは限られている．本剤の過量投与により予測される主な毒性は，胃腸毒性，骨髄抑制及び肝毒性である．現時点において，本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない．本剤を過量投与した場合には，患者を厳格にモニタリングし，必要に応じて対症療法及び支持療法を実施すること．

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類名：抗悪性腫瘍剤，ATC コード：L01CX01

作用機序

トラベクテジンはデオキシリボ核酸（DNA）の副溝に結合し，DNA のらせん軸を主溝側へ曲げる．このようにトラベクテジンが DNA と結合することにより，複数の転写因子，DNA 結合蛋白及び DNA 修復経路に影響を及ぼす一連の事象が引き起こされ，その結果として細胞周期の撹乱が生じる．

薬理作用

トラベクテジンは，肉腫，乳癌，非小細胞肺癌，卵巣癌，黒色腫などの悪性腫瘍を含むさまざまなヒト腫瘍細胞株及び実験腫瘍に対して，*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても増殖抑制作用を発揮することが示されている．

心電図（ECG）評価

プラセボを対照とした QT/QTc 試験において，トラベクテジンは進行性固形悪性腫瘍患者の QTc 間隔を延長させなかった．

臨床的有効性

悪性軟部腫瘍に対する本剤の有効性及び安全性は，少なくともアントラサイクリン系薬剤及びイホスファミドによる治療後に進行又は再発した，局所進行又は転移性の脂肪肉腫又は平滑筋肉腫を有する患者を対象とした無作為化試験の結果に基づいている．本試験では，トラベクテジンを 1.5 mg/m^2，24 時間点滴静注，3 週ごと（24-h q3wk）又は 0.58 mg/m^2，3 時間点滴静注，4 週間サイクル中の 3 週間に週 1 回（3-h qwk）で投与した．治験実施計画書に規定した無増悪期間（TTP）の最終解析により，24-h q3wk 群における疾患進行の相対リスクは 26.6%低下することが示された［ハザード比（HR）＝0.734，信頼区間（CI）：0.554～0.974］．TTP の中央値は，24-h q3wk 群

では 3.7 ヶ月（CI：2.1～5.4 ヶ月），3-h qwk 群では 2.3 ヶ月（CI：2.0～3.5 ヶ月）であった（p＝0.0302）．全生存期間（OS）には両群間で有意差は認められなかった．24-h q3wk 群における OS の中央値は 13.9 ヶ月（CI：12.5～18.6 ヶ月）であり，1 年生存率は 60.2%（CI：52.0%～68.5%）であった．

同様の患者集団を対象として，本剤を同じ用法・用量で投与した単群第 II 相試験 3 試験により，追加の有効性データが得られている．この 3 試験では，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を有する患者計 100 例，並びにその他の肉腫を有する患者 83 例を評価した．

悪性軟部腫瘍患者を対象とした拡大アクセスプログラム（EAP）（ET743-SAR-3002 試験）の結果から，OS を評価した 903 例における OS の中央値は 11.9 ヶ月（95% CI：11.2～13.8 ヶ月）であることが示された．腫瘍組織型別の OS の中央値は，平滑筋肉腫患者及び脂肪肉腫患者の併合では 16.2 ヶ月（95% CI：14.1～19.5 ヶ月），その他の肉腫患者では 8.4 ヶ月（95% CI：7.1～10.7 ヶ月）であった．また，脂肪肉腫患者及び平滑筋肉腫患者の OS の中央値は，それぞれ 18.1 ヶ月（95% CI：15.0～26.4 ヶ月）及び 16.2 ヶ月（95% CI：11.7～24.3 ヶ月）であった．

再発性卵巣癌患者に対するヨンデリス＋PLD 併用投与の有効性は，トラベクテジン（1.1 mg/m^2）と PLD（30 mg/m^2）を 3 週ごとに併用投与した，あるいは PLD（50 mg/m^2）を 4 週ごとに単剤投与した 672 例の患者からなる無作為化第 III 相試験 ET743-OVA-301 の結果に基づいている．無増悪生存期間（PFS）の主要解析は，測定可能病変を有する 645 例を対象として，独立画像評価に基づき実施した．ヨンデリス＋PLD 併用投与群の疾患進行リスクは PLD 単剤投与群と比較して 21%低下した（HR＝0.79，CI：0.65～0.96，p＝0.0190）．PFS 及び奏効率の副次解析の結果も併用投与群に優位なものであった．有効性の主要解析の結果を下表に要約する．

ET743-OVA-301 試験の有効性解析

	ヨンデリス＋PLD 併用投与	PLD 単剤投与	ハザード比/オッズ比	p 値
無増悪生存期間				
独立画像評価, ***測定可能病変****	**n＝328**	**n＝317**		
PFS 中央値（95% CI）（月）	7.3 (5.9-7.9)	5.8 (5.5-7.1)	0.79 (0.65-0.96)	0.0190 [a]
12 ヶ月無増悪生存率 (95% CI)（%）	25.8 (19.7-32.3)	18.5 (12.9-24.9)		
独立腫瘍学的評価, ***全無作為化患者***	**n＝336**	**n＝335**		
PFS 中央値（95% CI）（月）	7.4 (6.4-9.2)	5.6 (4.2-6.8)	0.72 (0.60-0.88)	0.0008 [a]
全生存期間（最終解析時のイベント：n＝522）				
全無作為化患者	**n＝337**	**n＝335**		
OS 中央値（95% CI）（月）	22.2 (19.3-25.0)	18.9 (17.1-21.5)	0.86 (0.72-1.02)	0.0835 [a]
白金製剤感受性患者における全生存期間（最終解析時のイベント：n＝316）				
	n＝218	**n＝212**		
OS 中央値（95% CI）（月）	27.0 (24.1-31.4)	24.1 (20.9-25.9)	0.83 (0.67-1.04)	0.1056 [a]
全奏効率（ORR）				
独立画像評価, ***全無作為化患者***	**n＝337**	**n＝335**		
ORR（95% CI）（%）	27.6 (22.9-32.7)	18.8 (14.8-23.4)	1.65 (1.14-2.37)	0.0080 [b]

* 有効性の主要解析
[a] ログランク検定
[b] フィッシャーの正確確率検定

独立腫瘍学的評価に基づき，白金製剤が投与されていない期間（PFI）が 6 ヶ月未満の患者（ヨンデリス＋PLD 併用投与群 35%，PLD 単剤投与群 37%）における PFS は両群間で同程度であり，PFS の中央値はともに 3.7 ヶ月（HR＝0.89，CI：0.67～1.20）であった．PFI が 6 ヶ月以上の患者（ヨンデリス＋PLD 併用投与群 65%，PLD 単剤投与群 63%）における PFS の中央値は，ヨンデリス＋PLD 併用投与群では 9.7 ヶ月，PLD 単剤投与群では 7.2 ヶ月であった（HR＝0.66，CI：0.52～0.85）．

最終解析の結果から，PLD 単剤投与との比較による，ヨンデリス＋PLD 併用投与の OS に対する効果は，PFI が 6 ヶ月以上の患者（白金製剤感受性患者：27.0 ヶ月 対 24.1 ヶ月，HR＝0.83，CI：0.67～1.04）の方が，PFI が 6 ヶ月未満の患者（白金製剤耐性患者：14.2 ヶ月 対 12.4 ヶ月，HR＝0.92，CI：0.70～1.21）より大きかった．

ヨンデリス＋PLD 併用投与又は PLD 単剤投与の後に行った治療法は両群間でバランスがとれていたことから，ヨンデリス＋PLD 併用投与による OS に対する有益性は，後治療の効果によるものでないことが示された．

PFI を組み入れた多変量解析の結果から，ヨンデリス＋PLD 併用投与の OS に対する治療効果は，PLD 単剤投与より統計学的に有意に優れていた（全無作為化患者：p＝0.0285，白金製剤感受性患者：p＝0.0319）．

白金製剤感受性患者を対象としてヨンデリス＋PLD 併用投与と白金製剤をベースに用いたレジメンを比較したデータはない.

国際的な生活の質（QOL）評価において，両群間で統計学的有意差は認められなかった.

小児集団

第 I/II 相試験 SAR-2005 において，横紋筋肉腫，ユーイング肉腫，又は非横紋筋肉腫悪性軟部腫瘍（NRSTS）を有する小児患者計 50 例を登録した. 本剤の投与は, 8 例に 1.3 mg/m^2, 42 例に 1.5 mg/m^2 の用量で, 24 時間点滴静注を 21 日ごとに行った. 有効性の完全評価可能な患者は 40 名であった. 中央診断で確認された部分奏効（PR）を達成した患者は 1 例であり，ORR は 2.5%（95%CI : 0.1%～13.2%）であった．この PR 達成例は胞巣状横紋筋肉腫患者であり，奏効期間は 6.5 ヶ月であった．ユーイング肉腫及び NRSTS を有する患者では奏効は認められなかった（RR : 0%，95% CI : 0%～30.9%）．安定（SD）の患者は 3 例であり，内訳は 15 サイクル後の横紋筋肉腫患者 1 例，2 サイクル後の紡錘細胞肉腫患者 1 例，4 サイクル後のユーイング肉腫患者 1 例であった.

副作用として，可逆的な肝酵素増加及び血液学的事象が認められ，これらに加えて，発熱，感染，脱水及び血栓症/塞栓症も認められた.

5.2　薬物動態学的特性

分布

本剤を一定速度で静脈内投与したときの全身曝露量は，1.8 mg/m^2 まで用量に比例性を示した．トラベクテジンの薬物動態プロファイルは，多重コンパートメント動態モデルと一致する.

本剤を静脈内投与したときのみかけの分布容積は大きく，これは組織中蛋白結合率及び血漿中蛋白結合率が高いことと一致する（トラベクテジンの血漿中蛋白結合率 94%～98%）．ヒトにおけるトラベクテジンの定常状態での分布容積は 5000 L を上回る.

生体内変換

トラベクテジンの臨床濃度での酸化的代謝に関与する主なチトクローム P450 アイソザイムはチトクローム P450 3A4 である．その他のチトクローム P450 酵素もトラベクテジンの代謝に関与する可能性がある．トラベクテジンは主なチトクローム P450 酵素を誘導も阻害もしない.

排泄

ヒトにおけるトラベクテジン未変化体の腎排泄率は低く（1%未満），終末相半減期は長い（終末消失相の母集団値：180 時間）．癌患者に対して放射性標識トラベクテジンを単回投与したところ，総放射能の回収率の平均値（SD）は，糞中 58%（17%），尿中 5.8%（1.73%）であった．トラベクテジンの血漿クリアランス（30.9 L/時間）及び血液中/血漿中濃度比（0.89）の母集団推定値に基づき，全血中におけるトラベクテジンのクリアランスは約 35 L/時間と推定される．この値はヒト肝血流量のほぼ半分である．したがって，トラベクテジンの除去率は中程度と考えられる.

トラベクテジンの血漿クリアランスの母集団推定値について，患者間変動は 49%であり，患者内変動は 28%であった．

母集団薬物動態解析の結果から，本剤と PLD の併用投与により，トラベクテジンの血漿クリアランスは 31%減少するが，PLD の血漿中薬物動態に影響は認められないことが示された．

特別な集団

母集団薬物動態解析の結果から，トラベクテジンの血漿クリアランスは年齢（範囲 : 19～83 歳），性別，体重（範囲：36～148 kg），及び体表面積（範囲：0.9～2.8 m^2）の影響を受けないことが示された．また少数の患者を対象とした解析の結果から，人種及び民族はトラベクテジンの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと予測される．

腎機能障害

クレアチニンクリアランスに基づく腎機能評価において，臨床試験の対象患者におけるクレアチニンクリアランスの範囲内（30.3 mL/分以上）では，トラベクテジンの薬物動態への影響は認められていない．クレアチニンクリアランスが 30.3 mL/分未満の患者のデータはない．^{14}C 標識トラベクテジンを単回投与した後の総放射能の尿中回収率（全対象患者で 9%未満）は低いことから，腎機能障害はトラベクテジン及びその代謝物の排泄にほとんど影響を及ぼさないことが示された．

肝機能障害

母集団解析において肝酵素の血清中濃度とトラベクテジンの血漿クリアランスとに関連性は示されていないが，肝機能障害患者ではトラベクテジンの全身曝露量が増加する可能性がある．したがって，肝機能障害患者では毒性を厳格にモニタリングすること．

5.3　非臨床安全性データ

非臨床データから，トラベクテジンは臨床治療範囲を下回る曝露量（AUC）で心血管系，呼吸器系，及び中枢神経系に対して限定的な影響しか及ぼさないことが示されている．

トラベクテジンの心血管機能及び呼吸機能に対する影響を *in vivo*（麻酔カニクイザル）で検討した．本剤の投与方法として，臨床濃度範囲で最高血漿中濃度（C_{max}）が得られるように，1 時間点滴スケジュールを選択した．得られたトラベクテジン血漿中濃度は 10.6±5.4 ng/mL（C_{max}）であり，1500 μg/m^2 を 24 時間点滴後の患者における濃度（C_{max} 1.8±1.1 ng/mL）より高く，同一用量を 3 時間点滴後の患者における濃度（C_{max} 10.8±3.7 ng/mL）と近似した．

骨髄抑制及び肝毒性はトラベクテジンの主要毒性と特定された．観察された所見は，造血毒性（重度の白血球減少症，貧血，リンパ球減少及び骨髄減少），肝機能検査値上昇，肝細胞変性，腸上皮壊死及び重度の注射部位局所反応であった．腎毒性所見はサルを用いた複数サイクル毒性試験で認められた．これらの所見は投与部位での重度の局所反応に続発して認められたため，トラベ

クテジンに起因するかは不確実である．しかしながら，これらの腎所見の解釈には注意しなければならず，投与に関連した毒性の可能性も除外されない．

トラベクテジンは *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても遺伝毒性を示す．長期がん原性試験は実施されていない．

トラベクテジンの受胎能試験は実施されていないが，反復投与毒性試験で性腺に軽微な病理組織学的変化が認められた．トラベクテジンの特性（細胞毒性及び変異原性）を考慮すると，本剤の投与により生殖能に影響が認められる可能性がある．

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

精製白糖

リン酸二水素カリウム

リン酸（pH 調整用）

水酸化カリウム（pH 調整用）

6.2 配合禁忌

6.6 項に記載した医薬品を除き，本剤と他の医薬品を混合及び希釈してはならない．

6.3 使用期限

未開封バイアル

60 ヶ月

溶解後

溶解後の溶液の物理化学的安定性は，最高 25℃ で 30 時間まで確認されている．

微生物学的観点から溶解後の溶液は直ちに希釈して使用すること．直ちに希釈して使用しない場合，溶解後の溶液を使用するまでの保管期間及び保管条件に対する責任は使用者にあり，その保管期間及び保管条件は，バリデーション済みの管理された無菌条件下で溶解した場合を除き，通常 2～8℃ で 24 時間以内である．

希釈後

希釈後の溶液の物理化学的安定性は，最高 25℃ で 30 時間まで確認されている．

6.4　貯法に関する特別な注意

冷蔵庫（2～8℃）で保管する．

本剤を溶解後及び希釈後の保管条件については 6.3 項を参照すること．

6.5　容器・包装単位

アルミニウム製フリップオフシールで被覆したブチルゴム栓付き I 型無色ガラスバイアル．1 バイアル中にトラベクテジン 1 mg を含有する．

1 箱にバイアル 1 瓶入り

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

<u>点滴静注用溶液の調製</u>

本剤は点滴静注前に溶解し，更に希釈すること．点滴静注用溶液は適切な無菌操作法を用いて調製すること（溶解方法及び希釈方法の項を参照）．

本剤を PLD と併用投与する場合，PLD 投与後及び本剤投与前に，50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液で静脈ラインを十分にフラッシングすること．50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液以外の希釈液を用いて静脈ラインをフラッシングすると PLD が析出することがある（取扱いに関する特別な注意については PLD の SmPC も参照すること）．

溶解方法

1 バイアル中に含有されるトラベクテジン 1 mg を注射用水 20 mL で溶解する．得られた溶液の濃度は 0.05 mg/mL であり，単回使用とする．

注射器を用いて注射用滅菌水 20 mL をバイアルに注入する．完全に溶解するまでバイアルを振とうする．溶解後の溶液は無色澄明又は微黄色澄明の溶液であり，原則として目に見える粒子はない．

溶解後の溶液はトラベクテジン 0.05 mg/mL を含有する．この溶液は更に希釈する必要があり，単回使用とする．

希釈方法

溶解後の溶液の希釈には，9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液を用いること．必要容量は次式を用いて算出する．

$$\text{容量（mL）} = \frac{\text{BSA（m}^2\text{）} \times \text{個別用量（mg/m}^2\text{）}}{0.05\ \text{mg/mL}}$$

BSA＝体表面積

中心静脈ラインから投与する場合には，バイアルから適切な量の溶液を抜き取り，希釈液［9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液］が 50 mL 以上入った点滴バッグに加え，点滴静注用溶液のトラベクテジン濃度を 0.030 mg/mL 以下に調製する．

中心静脈を使用できず，末梢静脈ラインを用いなければならない場合には，バイアルから抜き取った溶液を，希釈液［9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液］が 1000 mL 以上入った点滴バッグに加えること．

この点滴静注用溶液を投与する前に粒子の有無を目視検査する．点滴静注用溶液を調製したら，直ちに投与すること．

取扱い及び廃棄に関する注意

本剤は細胞傷害性抗癌剤であり，他の潜在的毒性化合物と同様に，取扱いに注意すること．本剤を取扱う際には，細胞傷害性医薬品の適切な取扱い及び廃棄の手順に従うこと．本剤の調製担当者は，本剤の正しい溶解方法及び希釈方法について訓練を受け，また溶解及び希釈中にマスク，ゴーグル，手袋などの防護服を着用すること．妊娠中のスタッフは本剤を取扱う作業に従事してはならない．

誤って本剤が皮膚，眼又は粘膜に接触した場合には，直ちに大量の水で洗い流すこと．

本剤と，I 型ガラス瓶，ポリ塩化ビニル（PVC）製及びポリエチレン（PE）製のバッグ及びチューブ，ポリイソプレン製リザーバー，並びにチタン製留置用血管アクセスシステムとの間に不適合は認められていない．

未使用製品及び使用済み製品は，細胞傷害性医薬品に関する各地域の規制要件に従って廃棄すること．

7. 販売承認取得者

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
スペイン

8. 販売承認番号

EU/1/07/417/002

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2007 年 9 月 17 日
承認更新日：2012 年 9 月 17 日

10. 本文書の改訂日

本医薬品の詳細情報は EMA のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で閲覧可能である.

付録 II

A. 出荷判定に責任を有する製造業者

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

C. 販売承認のその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

A. 出荷判定に責任を有する製造業者

出荷判定に責任を有する製造業者の名称及び所在地

Pharma Mar S.A.
Polígono Industrial La Mina
Avda. de los Reyes, 1
E-28770 Colmenar Viejo
Madrid
スペイン

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

処方せん医薬品（付録 I：製品特性概要，4.2 項参照）

C. 販売承認のその他の条件及び要件

- **定期的安全性最新報告（PSUR）**

販売承認取得者は，Directive 2001/83/EC，Article 107c(7)に基づき提示され，欧州医薬品庁（EMA）のウェブポータルに公開されている，European Union Reference Date（EURD：欧州連合基準日）リストに規定されている要件に従い，本剤の PSUR を提出する．

D. 医薬品の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

- **医薬品リスク管理計画（RMP）**

販売承認取得者は，承認済みの RMP（販売承認申請書のモジュール 1.8.2 に掲載）及び RMP 改訂版に詳述されている，医薬品安全性監視活動及び介入を実施する．

以下に該当する場合，RMP の改訂版を提出すること．

- EMA から要請があった場合
- リスク管理システムに修正が加えられた場合．特に，ベネフィット/リスクプロファイルに重大な変化をもたらす可能性がある新たな情報が得られた結果として，あるいは重要事項（医薬品安全性監視又はリスク最小化に関する事項）が達成された結果として，リスク管理システムに修正が加えられた場合が該当する．

PSUR の提出と RMP の改訂が同時に行われる場合には，PSUR と RMP 改訂版を同時に提出することができる．

付録 III
表示及び添付文書

A. 表示

製品外装に表示する項目

外箱 － 0.25 mg バイアル

1. 医薬品の名称

ヨンデリス 0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末
トラベクテジン

2. 有効成分に関する記載

1 バイアル中にトラベクテジン 0.25 mg を含有する.
溶解後の溶液 1 mL 中にトラベクテジン 0.05 mg を含有する.

3. 添加物一覧

添加物：精製白糖，リン酸二水素カリウム，リン酸，水酸化カリウム
添加物に関する詳細情報は添付文書を参照すること.

4. 剤形及び包装単位

点滴溶液用濃縮粉末
トラベクテジン 0.25 mg バイアル 1 瓶入り

5. 用法及び投与経路

本剤を溶解し，更に希釈してから静脈内投与する.
本剤の使用前に添付文書を読むこと.

6. 特別な警告：小児の目及び手の届かない場所に保管

小児の目及び手の届かない場所に保管すること.

7. その他の特別な警告（必要な場合）

細胞毒性：慎重に取扱うこと.

8. 使用期限

EXP：

9. 特別な貯法

冷蔵庫で保管する．本剤を溶解及び希釈後の保管条件については添付文書を参照すること．

10. 未使用製品及び使用済み製品の廃棄に関する特別な注意事項（該当する場合）

未使用製品及び使用済み製品は各地域の規制要件に従って廃棄する．

11. 販売承認取得者の名称及び所在地

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
スペイン

12. 販売承認番号

EU/1/07/417/001

13. ロット番号

ロット：

14. 規制区分

処方せん医薬品

15. 使用上の注意

16. 点字情報

点字を入れないことを正当とする理由は了承された．

直接の容器に最低限表示する項目

バイアルラベル － 0.25 mg バイアル

1. 医薬品の名称及び投与経路

ヨンデリス 0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末
トラベクテジン
静脈内投与

2. 用法

3. 使用期限

EXP：

4. ロット番号

ロット：

5. 重量，容量又は単位当たりの含有量

トラベクテジン 0.25 mg

6. その他

製品外装に表示する項目

外箱 － 1 mg バイアル

1. 医薬品の名称

ヨンデリス 1 mg 点滴溶液用濃縮粉末
トラベクテジン

2. 有効成分に関する記載

1 バイアル中にトラベクテジン 1 mg を含有する.
溶解後の溶液 1 mL 中にトラベクテジン 0.05 mg を含有する.

3. 添加物一覧

添加物：精製白糖，リン酸二水素カリウム，リン酸，水酸化カリウム
添加物に関する詳細情報は添付文書を参照すること.

4. 剤形及び包装単位

点滴溶液用濃縮粉末
トラベクテジン 1 mg バイアル 1 瓶入り

5. 用法及び投与経路

本剤を溶解し，更に希釈してから静脈内投与する.
本剤の使用前に添付文書を読むこと.

6. 特別な警告：小児の目及び手の届かない場所に保管

小児の目及び手の届かない場所に保管すること.

7. その他の特別な警告（必要な場合）

細胞毒性：慎重に取扱うこと.

8. 使用期限

EXP：

9. 特別な保管条件

冷蔵庫で保管する．本剤を溶解及び希釈後の保管条件については添付文書を参照すること．

10. 未使用製品及び使用済み製品の廃棄に関する特別な注意事項（該当する場合）

未使用製品及び使用済み製品は各地域の規制要件に従って廃棄する．

11. 販売承認取得者の名称及び所在地

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Pol. Ind. La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
スペイン

12. 販売承認番号

EU/1/07/417/002

13. ロット番号

ロット：

14. 規制区分

処方せん医薬品

15. 使用上の注意

16. 点字情報

点字を入れないことを正当とする理由は了承された．

直接の容器に最低限表示する項目

バイアルラベル － 1 mg バイアル

1. 医薬品の名称及び投与経路

ヨンデリス 1 mg 点滴溶液用濃縮粉末
トラベクテジン
静脈内投与

2. 用法

3. 使用期限

EXP：

4. ロット番号

ロット：

5. 重量，容量又は単位当たりの含有量

トラベクテジン 1 mg

6. その他

B.　添付文書

添付文書：患者向け情報

ヨンデリス 0.25 mg 点滴溶液用濃縮粉末
ヨンデリス 1 mg 点滴溶液用濃縮粉末
トラベクテジン

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が記載されているので，この薬を使用する前に，よくお読みください．

－ いつでも読めるように，この文書は保管してください．
－ わからないことがある場合は，担当医師に相談してください．
－ 副作用が生じた場合は，担当医師にお伝えください．なお，この文書に記載されていない副作用が生じることもあります．副作用については 4 章を参照してください．

本文書の内容

1. ヨンデリスの成分と効能
2. 使用前の注意
3. 用法・用量
4. 起こりうる副作用
5. 保管方法
6. 包装及びその他の情報

1. ヨンデリスの成分と効能

ヨンデリスは有効成分としてトラベクテジンを含有します．本剤は腫瘍細胞の増殖を阻止することによって作用する抗癌剤です．

本剤の単剤投与は，これまでに使用された薬剤が無効であったか，これらの薬剤の投与が適さない進行性悪性軟部腫瘍患者の治療に用いられます．悪性軟部腫瘍は，筋肉，脂肪又はその他の組織（軟骨，血管など）の軟部組織に発生する悪性疾患です．

本剤とペグ化リポソームドキソルビシン（PLD：別の抗癌剤）の併用投与は，少なくとも抗癌剤 1 剤による治療後に再発した，白金製剤を含む抗癌剤に抵抗性でない卵巣癌患者の治療に用いられます．

2. 使用前の注意

以下のいずれかに当てはまる場合は，ヨンデリスを使用しないでください.

- トラベクテジン又は本剤に含まれる他の成分に対してアレルギーがある者（本剤の成分は，6 章に一覧表示します）.
- 重篤な感染症にかかっている者
- 授乳婦
- 黄熱病ワクチンの接種を受ける者

警告及び使用上の注意

本剤を使用する前に医師と話し合ってください.

重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害がある場合には, 本剤の単剤投与及び PLD との併用投与を行ってはいけません．本剤の投与を開始する前に，肝機能障害又は腎機能障害を有する，又は疑われる場合には，担当医師に伝えてください.

以下のような症状が生じた場合には，直ちに医師の診察を受けてください.

- 発熱した場合（本剤の投与により血液及び肝臓に影響を及ぼす副作用が生じる可能性があるため）
- 制吐剤が投与されているにもかかわらず，吐き気，嘔吐，又は水分を摂取できないことにより，排尿量が減少した場合.
- 筋肉への損傷（横紋筋融解症 : 4 章を参照）を疑う重度の筋肉痛又は筋力低下が生じた場合.
- 本剤の投与中に静脈から点滴溶液が漏出していることに気付いた場合．この点滴溶液の漏出により注射部位周囲の組織細胞が損傷及び壊死し（組織壊死 : 4 章も参照），手術が必要となる場合があります.
- アレルギー反応（過敏症）が発現した場合．このような場合には以下の徴候の 1 つ又は複数が生じることがある．発熱，呼吸困難，皮膚の発赤又は潮紅，発疹，吐き気（悪心），嘔吐（4 章参照）.

小児及び青年

本剤は 18 歳未満の小児肉腫患者に投与できません.

その他の薬剤とヨンデリス

他の薬剤を現在服用している，最近服用したことがある，又は服用したかもしれない場合は，担当医師に伝えてください.

黄熱病ワクチンの接種を受ける場合には，本剤を投与してはいけません．また，生きているウィルス粒子（生ウィルス粒子）を含有するワクチンの接種を受ける場合には，本剤の投与は推奨されません．本剤との併用投与によりフェニトイン（てんかんの薬）を含有する薬剤の効果が減弱する可能性があります．そのため，本剤とフェニトインを含有する薬剤との併用投与は推奨されません．

本剤の投与中に以下の薬剤を使用する場合には，本剤の効果を減弱又は増強するため，厳格にモニタリングを受けてください．

- 効果減弱：リファンピシン（細菌感染症の薬），フェノバルビタール（てんかんの薬），セント・ジョーンズ・ワート（*Hypericum perforatum*，うつ病のハーブ薬）を含有する薬剤など
- 効果増強：ケトコナゾール又はフルコナゾール（真菌感染症の薬），リトナビル（ヒト免疫不全ウィルス（HIV）感染症の薬），クラリスロマイシン（細菌感染症の薬），アプレピタント（悪心・嘔吐の予防薬），シクロスポリン（免疫抑制の薬），ベラパミル（高血圧及び心臓病の薬）を含有する薬剤など

したがって，可能な限りこれらの薬剤と本剤との併用投与は避けてください．

ヨンデリス又はヨンデリス＋PLD と，肝臓又は筋肉（横紋筋融解症）に損傷を引き起こす可能性のある薬剤とを併用投与する場合には，肝臓又は筋肉の損傷リスクが上昇する可能性があるため，厳格にモニタリングしてください．筋肉に損傷を引き起こす可能性のある薬剤の例として，スタチン系薬（コレステロール値を低下させ，心血管疾患を予防する薬）を含有する薬剤があげられます．

ヨンデリス投与中の飲酒

飲酒は肝臓に有害な可能性があるため，本剤投与中の飲酒は避けてください．

妊娠，授乳及び生殖能

妊娠

本剤を妊娠中に使用してはいけません．明確な必要性がある場合にのみ，妊娠中に本剤が処方されることがあります．妊婦である場合や，妊娠している可能性がある，あるいは妊娠を計画している場合には，本剤が投与される前に担当医師から助言をもらってください．

妊娠可能な女性は，本剤の投与中及び投与終了後 3 ヶ月間にわたり適切な避妊法を使用してください．

妊娠した場合には，直ちに担当医師に伝えてください．また，本剤は遺伝子に損傷を引き起こす可能性があるため，遺伝カウンセリングを受けることが推奨されます．

授乳

本剤を授乳中の患者に投与してはいけません．したがって，本剤の投与を開始する前に授乳を中止し，担当医師が安全を確認するまで授乳を再開してはいけません．

生殖能

生殖可能な年齢の男性は，本剤の投与中及び投与終了後 5 ヶ月間にわたり適切な避妊法を使用してください．

本剤の投与により不可逆的な不妊となる可能性があるため，本剤を投与する前に，卵子又は精子の保存について助言を求めてください．

また，本剤投与後に子供をもうける意思のある患者は，遺伝カウンセリングを受けることが推奨されます．

自動車の運転及び機械の操作

本剤の投与中に，疲労及び筋力低下を感じることがあります．このような副作用がある場合には，自動車の運転，並びに道具及び機械の操作を行ってはいけません．

ヨンデリスに含有されるカリウムについて

本剤のカリウム含有量は 1 バイアル中 1 mmol（39 mg）未満であり，事実上「カリウムフリー製品」です．

3. 用法・用量

本剤の投与は化学療法に熟練した医師の監督下で行われます．また，本剤の使用は認定腫瘍専門医，又は細胞傷害性薬の投与に精通するその他の医療従事者に限定されます．

悪性軟部腫瘍の治療では，通常の用量は 1.5 mg/m^2（体表面積）です．本剤の投与期間中に，担当医師はあなたを慎重にモニタリングし，本剤の至適用量を決定します．

卵巣癌の治療では，通常の用量は 1.1 mg/m^2（体表面積）であり，PLD 30 mg/m^2（体表面積）の投与後に本剤を投与します．

本剤は投与前に溶解及び希釈し，静注用溶液に調製します．悪性軟部腫瘍の治療では，本剤の溶液を血中に約 24 時間かけて投与します．また，卵巣癌の治療では，約 3 時間かけて投与します．

注射部位の刺激を回避するために，本剤は中心静脈ラインから投与することが推奨されます．

肝臓を保護したり，吐き気（悪心）及び嘔吐などの副作用のリスクを軽減するために，本剤の投与前及び必要に応じて投与中に他の薬剤が投与されます．

本剤は 3 週ごとに投与します．ただし，本剤の最適用量を確実に投与するために，担当医師は投与を延期する場合があります．

治療期間はあなたの病状や体調によって変わります．治療期間がどれくらいになるかは担当医師から伝えます．本剤の使用に関してわからないことがある場合には，担当医師に相談してください．

4. 副作用

他のすべての薬剤と同様に，本剤の単剤投与又は PLD との併用投与により副作用が発現する可能性があります．ただし，すべての人に発現するわけではありません．

下記の副作用について不明点がある場合には，担当医師から詳細な説明を受けてください．

本剤の単剤投与により引き起こされる重篤な副作用：

きわめて高頻度：10 例中 1 例以上に発現

- 黄色色素であるビリルビンの血中濃度が上昇し，黄疸（皮膚，粘膜及び白目が黄色くなる）が生じる可能性があります．
- 担当医師は血中の異常を検出するために定期的に血液検査を行います．
- 筋損傷（横紋筋融解症）の発現を回避するために，特定の状況下において担当医師が血液検査を実施することがあります．きわめて重度の筋損傷（横紋筋融解症）が発現した患者では，腎不全に至るおそれもあります．*重度の筋肉痛又は筋力低下が発現した場合には，直ちに医師の診察を受けてください．*

高頻度：10 例中 1 例未満に発現

- 発熱することがあります．*体温が上昇した場合には，直ちに医師の診察を受けてください．*
- 背中，筋肉又は関節に痛みを感じることもあります．神経を損傷している可能性があり，その結果として筋肉痛，筋力低下又はしびれ感が生じることがあります．また，全身腫脹，四肢腫脹，皮膚の不快感が発現することもあります．
- 注射部位の反応が生じることがあります．本剤の投与中に静脈から点滴溶液が漏出することがあります．この点滴溶液の漏出により注射部位周囲の組織細胞が損傷及び壊死し（組織壊死：2 章「警告及び使用上の注意」も参照），手術が必要となる場合があります．

低頻度：100 例中 1 例未満に発現

- 呼吸困難，不規則な心拍（不整脈），排尿量の減少，精神状態の急激な変化，斑状皮膚，臨床検査値異常（血小板数減少）を伴う過度の低血圧が生じることがあります．

上記の症状又は徴候が発現した場合には，**直ちに医師の診察を受けてください．**

まれ：1000 例中 1 例未満に発現

- 皮膚及び白目が黄色くなることや（黄疸），右上腹部の痛み，悪心，嘔吐，全身倦怠感，集中困難，失見当識又は錯乱，眠気が生じることがあります．これらの症状及び徴候は肝臓が正常に機能していないことを示す可能性があります．上記の症状又は徴候が発現した場合には，**直ちに医師の診察を受けてください．**
- 発熱，呼吸困難，皮膚の発赤又は潮紅，発疹，吐き気（悪心），嘔吐が発現することがあります．

きわめてまれ：10000 例中 1 例未満に発現又は発現頻度不明（利用可能なデータから発現頻度を推定できない）

- 本剤の投与中に静脈から点滴溶液が漏出していること（血管外漏出）に気付くことがあります．この点滴溶液の漏出に続いて，注射部位の発赤，腫脹，そう痒及び不快感に気付きます．これらの症状又は徴候が発現した場合には，**直ちに看護師又は医師に連絡してください．**

  この点滴溶液の漏出により注射部位周囲の組織細胞が損傷及び壊死し（組織壊死），手術が必要となる場合があります．

  血管外漏出の症状及び徴候には，発現から数時間経つまで目に見えないものもあります．注射部位の皮膚は，水疱の形成，剥離及び色が濃くなることがあります．組織損傷の程度が目で見て完全にわかるようになるまでには，数日かかる場合もあります．上記の症状又は徴候が発現した場合には，**直ちに医師の診察を受けてください．**

<u>その他の重篤度のより低い副作用：</u>

きわめて高頻度：10 例中 1 例以上に発現

- 以下の副作用が発現することがあります
  - 疲労を感じる
  - 息切れ（呼吸困難）がする
  - あざができやすい
  - 鼻血が出る
  - 感染しやすい．感染により体温が上昇（発熱）することもあります．

  これらの症状が発現した場合には，直ちに医師の診察を受けてください．
- 食欲不振，吐き気（悪心），嘔吐，又は便秘が生じることもあります．*制吐剤が投与されているにもかかわらず，吐き気，嘔吐又は水分を摂取できないため排尿量が減少した場合には，直ちに医師の診察を受けてください．*
- 頭痛や筋力低下が起こることがあります．

高頻度：10 例中 1 例未満に発現

- 下痢，脱水，口の中の炎症（口内炎），腹痛，体重減少，消化障害及び味覚変化が生じることがあります.
- 咳が出ることがあります.
- 髪の毛が抜ける（脱毛症）ことがあります.
- 浮動性めまい，睡眠障害，低血圧及び潮紅が生じることもあります.

本剤と PLD の併用投与により発現する可能性のある重篤な副作用：

本剤と PLD の併用投与では，これらの副作用のいくつかは発現頻度がより高く，重症度がより高いことがあります.

高頻度：10 例中 1 例未満に発現

- 血液感染（好中球減少性感染及び好中球減少性敗血症）が生じることもあります．担当医師は血中の異常を検出するために定期的に血液検査を行います.
- 気を失う（失神とも呼ばれます）ことがあります.
  心臓のメインポンプである心室の機能低下（左室機能不全），肺動脈の突然の閉塞（肺塞栓症），並びに肺に体液が異常に溜まることによる浮腫（肺水腫）が生じている可能性があります.

低頻度：100 例中 1 例未満に発現

- 呼吸困難，不規則な心拍（不整脈），排尿量の減少，精神状態の急激な変化，斑状皮膚，臨床検査値異常（血小板数減少）を伴う過度の低血圧が生じることがあります．上記の症状又は徴候が発現した場合には，**直ちに医師の診察を受けてください.**

まれ：1000 例中 1 例未満に発現

- 発熱，呼吸困難，皮膚の発赤又は潮紅，発疹，吐き気（悪心），嘔吐が発現することがあります.
- 重度の筋肉痛，筋肉のこわばり，及び筋力低下が生じることがあります．また，尿の色が濃くなることもあります．これらはすべて筋損傷（横紋筋融解症）の徴候とされています.

きわめてまれ：10000 例中 1 例未満に発現又は発現頻度不明（利用可能なデータから発現頻度を推定できない）

- 本剤の投与中に静脈から点滴溶液が漏出していること（血管外漏出）に気付くことがあります．この点滴溶液の漏出に続いて，注射部位の発赤，腫脹，そう痒及び不快感に気付きます．これらの症状又は徴候が発現した場合には，**直ちに看護師又は医師にご連絡ください．**

  この点滴溶液の漏出により注射部位周囲の組織細胞が損傷及び壊死し（組織壊死），手術が必要となる場合があります．

  血管外漏出の症状及び徴候には，発現から数時間経つまで目に見えないものもあります．注射部位の皮膚は，水疱が形成，剥離及び色が濃くなることがあります．組織損傷の程度が目で見て完全にわかるようになるまでには，数日かかる場合もあります．上記の徴候が発現した場合には，**直ちに医師の診察を受けてください．**

その他の重篤度のより低い副作用：

きわめて高頻度：10 例中 1 例以上に発現

- 手足症候群が発現することがあります．手足症候群では，手のひら，指，及び足の裏の皮膚が赤くなり，引き続いて腫脹したり紫色になることもあります．また，病変部が乾燥して剥離したり，潰瘍を伴う水疱を形成することもあります．

高頻度：10 例中 1 例未満に発現

- 粘膜に炎症が生じる可能性があります．このような粘膜の炎症には，痛みを伴う潰瘍や口の痛みにつながる口腔内の腫脹を伴う発赤，又は消化管の炎症があります．
- より高度の皮膚色素沈着及び発疹が生じることがあります．

副作用の報告方法

副作用が生じた場合は，担当医師に伝えてください．なお，この文書に記載されていない副作用が生じることもあります．AppendixV に示す国の報告システムを介して，副作用を直接報告することも可能です．副作用を報告することで，本剤の安全性に関して更に情報が追加されます．

5. 保管方法

小児の目及び手の届かない場所に保管してください．

箱及びバイアルラベルに記載された使用期限（EXP の後の数字）を過ぎた製品は使用しないでください．使用期限は該当する月の最終日です．

冷蔵庫（2～8°C）で保管してください．

溶解及び希釈後の溶液の使用中の安定性に関する情報は，医師及び医療従事者向けの章に記載しています.

本剤を溶解又は希釈後に目に見える粒子が認められる場合には，本剤を使用してはいけません.

未使用製品及び使用済み製品は，細胞傷害性医薬品に関する各地域の規制要件に従って廃棄してください.

6. 包装及びその他の情報

本剤の成分：

- 本剤の有効成分はトラベクテジンです.
  ヨンデリス 0.25 mg：粉末製品 1 バイアル中にトラベクテジン 0.25 mg を含有します.
  ヨンデリス 1 mg：粉末製品 1 バイアル中にトラベクテジン 1 mg を含有します.
- 本剤に含まれるその他の成分は以下のとおりです.
  精製白糖，リン酸二水素カリウム，リン酸（pH 調整用），水酸化カリウム（pH 調整用）

外観及び包装

本剤は点滴溶液用濃縮粉末です．粉末は白色～灰白色であり，ガラスバイアルで供給されます.

トラベクテジン 0.25 mg 又は 1 mg を含有するバイアルが 1 箱に 1 瓶入っています.

販売承認取得者及び製造業者：

Pharma Mar, S.A.
Avda. de los Reyes 1
Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
スペイン
電話番号：+34 91 846 60 00
Fax 番号：+34 91 846 60 01

本剤に関する情報については，販売承認取得者にご連絡ください.

本文書の最終改訂日：2015 年 5 月

その他の情報元

本医薬品の詳細情報は，欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で閲覧可能です.

以下の情報は医療従事者向けです.

使用上の注意－調製，取扱い及び廃棄

本剤を取扱う際には，細胞傷害性医薬品の適切な取扱い及び廃棄の手順に従うこと．未使用製品及び使用済み製品は，細胞傷害性医薬品に関する各地域の要件に従って廃棄すること.

本剤の調製担当者は，本剤の正しい溶解方法及び希釈方法，並びに PLD との併用投与について訓練を受け，また溶解及び希釈中にマスク，ゴーグル，手袋などの防護服を着用すること．誤って本剤が皮膚，眼又は粘膜に接触した場合には，直ちに大量の水で洗い流すこと．妊娠中のスタッフは本剤を取扱う作業に従事してはならない.

<u>点滴静注用溶液の調製</u>

本剤は点滴静注前に溶解し，更に希釈すること（3 章も参照）．*点滴静注用溶液は適切な無菌操作法を用いて調製すること.*

本剤と他の薬剤（希釈液を除く）を同じ点滴に混合して投与してはならない．本剤と，I 型ガラス瓶，ポリ塩化ビニル（PVC）製及びポリエチレン（PE）製のバッグ及びチューブ，ポリイソプレン製リザーバー，並びにチタン製留置用血管アクセスシステムとの間に不適合は認められていない.

本剤を PLD と併用投与する場合，PLD 投与後及び本剤投与前に，50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液で静脈ラインを十分にフラッシングすること．50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液以外の希釈液を用いると PLD が析出することがある（取扱いに関する特別な注意については PLD の製品特性概要も参照すること）.

溶解方法

*ヨンデリス 0.25 mg：*バイアルに注射用滅菌水 5 mL を注入する.

*ヨンデリス 1 mg：*バイアルに注射用滅菌水 20 mL を注入する.

注射器を用いて正確な量の注射用滅菌水をバイアルに注入する．完全に溶解するまでバイアルを振とうする．溶解後の溶液は無色澄明又は微黄色澄明の溶液であり，基本的に目に見える粒子はない.

溶解後の溶液はトラベクテジン 0.05 mg/mL を含有する．この溶液は更に希釈する必要があり，単回使用とする.

希釈方法

溶解後の溶液の希釈には，9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液を用いる．必要容量は次式を用いて算出する.

$$\text{容量（mL）} = \frac{\text{BSA（}m^2\text{）}\times\text{個別用量（}mg/m^2\text{）}}{0.05\ mg/mL}$$

BSA＝体表面積

バイアルから適量の溶解液を抜き取る．中心静脈ラインから静脈内投与する場合には，バイアルから抜き取った溶解液を，希釈液［9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液］が 50 mL 以上入った点滴バッグに加え，点滴静注用溶液のトラベクテジン濃度を 0.030 mg/mL 以下に調製する．

中心静脈を使用できず，末梢静脈ラインを用いなければならない場合には，バイアルから抜き取った溶液を，希釈液［9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液又は 50 mg/mL（5%）注射用ブドウ糖溶液］が 1000 mL 以上入った点滴バッグに加える．

この点滴静注用溶液を静脈内投与する前に粒子の有無を目視検査する．点滴静注用溶液を調製したら，直ちに投与する．

溶液の使用中の安定性

溶解後の溶液

溶解後の溶液の物理化学的安定性は，最高 25°C で 30 時間まで確認されている．

微生物学的観点から溶解後の溶液は直ちに希釈して使用すること．直ちに希釈して使用しない場合，溶解後の溶液を使用するまでの保管期間及び保管条件に対する責任は使用者にあり，その保管期間及び保管条件は，バリデーション済みの管理された無菌条件下で溶解した場合を除き，通常 2～8°C で 24 時間以内である．

希釈後の溶液

希釈後の溶液の物理化学的安定性は，最高 25°C で 30 時間まで確認されている．

付録 IV

科学的結論及び販売承認条件を変更するための根拠

科学的結論

ヨンデリスの PSUR における PRAC 評価報告を考慮に入れると，CHMP の科学的結論は以下のようになる．

注射部位反応と組織壊死は既知の事象であるため，PRAC は，SmPC の 4.4 項に記載を行うことにより，医療従事者により明確に本剤を中心静脈から投与することを強く推奨することは重要であると考える．したがって，4.2 項の記載は 6.6 項のみならず 4.4 項も参照するようにするべきであると考えられる．

よって，注射部位反応と組織壊死に関する入手可能な情報を考慮すると，PRAC は製品情報の変更がなされるものと認識した．

CHMP は PRAC が出した科学的結論に同意した．

販売承認条件を変更するための根拠

ヨンデリスの科学的結論に関する根拠として，CHMP の見解は次のとおりである．有効成分としてトラベクテジンを含有する薬剤のベネフィットーリスクのバランスは，提案された製品情報の変更次第である．

販売承認条件を変更することを CHMP は推奨する．

Company Core Data Sheet

（2015 年 2 月 26 日作成）

以下、Page1～32を削除

ヨンデリス点滴静注用 0.25 mg

ヨンデリス点滴静注用 1 mg

第 1 部(モジュール 1)：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

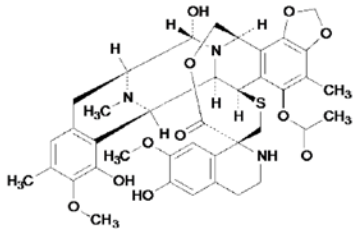
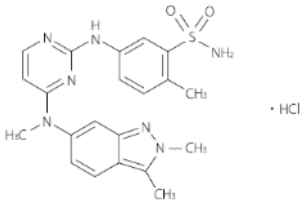
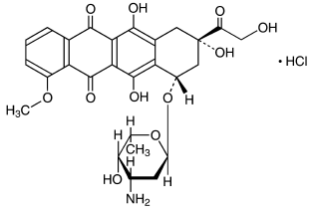
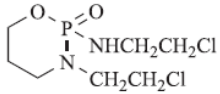
1.7　同種同効品一覧表

大鵬薬品工業株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤並びに同種同効品のパゾパニブ塩酸塩（ヴォトリエント®錠 200 mg），ドキソルビシン塩酸塩（アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50），イホスファミド（注射用イホマイド®1 g）の効能・効果，用法・用量，使用上の注意等を表 1.7-1 に示した．なお，2015 年 6 月 30 日時点の添付文書を用いた．

表 1.7-1　同種同効品一覧表

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヨンデリス®点滴静注用 0.25mg，ヨンデリス®点滴静注用 1mg</td><td>ヴォトリエント®錠 200 mg</td><td>アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50</td><td>注射用イホマイド®1 g</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>トラベクテジン</td><td>パゾパニブ塩酸塩</td><td>ドキソルビシン塩酸塩</td><td>イホスファミド</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>大鵬薬品工業株式会社</td><td>グラクソ・スミスクライン株式会社</td><td>協和発酵キリン株式会社(製造販売元)
ファイザー株式会社(提携)</td><td>塩野義製薬株式会社(製造販売元)
ドイツ バクスター社(提携)</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>—</td><td>2012 年 9 月 28 日</td><td>2006 年 2 月 10 日
(注用 50 のみ：2010 年 7 月 15 日)
(旧販売名：1974 年 9 月 6 日)</td><td>1985 年 4 月 16 日</td></tr>
<tr><td>再評価
年月日</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>再審査
年月日</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>1992 年 6 月 3 日</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>未定</td><td>劇薬，処方せん医薬品</td><td>劇薬，処方せん医薬品</td><td>劇薬，処方せん医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>
<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヨンデリス点滴静注用 0.25mg</td><td>ヨンデリス点滴静注用 1mg</td></tr>
<tr><td>成分・含量</td><td>1バイアル中
トラベクテジン 0.25 mg</td><td>1バイアル中
トラベクテジン 1 mg</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td>精製白糖 100 mg，リン酸二水素カリウム 6.8 mg，pH 調節剤</td><td>精製白糖 400 mg，リン酸二水素カリウム 27.2 mg，pH 調節剤</td></tr>
<tr><td>性状</td><td colspan="2">白色の塊又は粉末（凍結乾燥注射剤）</td></tr>
<tr><td>pH[注1)]</td><td colspan="2">3.6～4.8</td></tr>
<tr><td>浸透圧比[注1)]</td><td colspan="2">約 1（生理食塩液に対する比）</td></tr>
</table>
注 1) トラベクテジン 0.25 mg 相当量/5 mL 生理食塩液又はトラベクテジン 1 mg 相当量/20 mL 生理食塩液</td><td>
<table>
<tr><td>成分・含量</td><td>1 錠中にパゾパニブ塩酸塩 216.7mg(パゾパニブとして 200mg)を含有する．</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td>結晶セルロース，ポビドン，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール 400，ポリソルベート 80，三二酸化鉄</td></tr>
</table>
本剤は淡紅色カプセル形のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである．
<table>
<tr><td rowspan="2">販売名</td><td rowspan="2">識別コード</td><td colspan="3">形状</td><td rowspan="2">質量</td></tr>
<tr><td>表</td><td>裏</td><td>側面</td></tr>
<tr><td>ヴォトリエント錠 200mg</td><td>GS JT</td><td>GS JT
長径：14.3mm
短径：5.6mm</td><td></td><td>厚さ：5.3mm</td><td>330mg</td></tr>
</table></td><td>
<table>
<tr><td colspan="2">品名</td><td>アドリアシン注用 10</td><td>アドリアシン注用 50</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>日局ドキソルビシン塩酸塩</td><td>10mg (力価)</td><td>50mg (力価)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">添加物</td><td>日局乳糖水和物</td><td>100mg</td><td>500mg</td></tr>
<tr><td>日局パラオキシ安息香酸メチル</td><td>1mg</td><td>5mg</td></tr>
<tr><td colspan="3">pH 調整剤</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>品名</td><td>外観</td><td>規格 pH 域</td><td>浸透圧比</td></tr>
<tr><td>アドリアシン注用 10</td><td rowspan="2">だいだい赤色の粉末又は塊(凍結乾燥製剤)</td><td rowspan="2">5.0～6.0</td><td>約 1
(注射用水 1mL に溶解)</td></tr>
<tr><td>アドリアシン注用 50</td><td>約 1
(注射用水 5mL に溶解)</td></tr>
</table></td><td>
<table>
<tr><td>販売名</td><td>注射用イホマイド 1g</td></tr>
<tr><td>成分・含量
(1 瓶中)</td><td>イホスファミド 1g</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>販売名</td><td>注射用イホマイド 1g</td></tr>
<tr><td>性状・剤形</td><td>白色の結晶性の粉末又は塊で，においはない．(注射剤)</td></tr>
<tr><td>pH</td><td>4.5～6.5
40mg/mL 水溶液</td></tr>
<tr><td>浸透圧比
〔生理食塩液に対する比〕</td><td>約 0.6
40mg/mL 水溶液</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>悪性軟部腫瘍</td><td>悪性軟部腫瘍
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</td><td>ドキソルビシン塩酸塩通常療法
下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解
悪性リンパ腫，肺癌，消化器癌(胃癌，胆のう・胆管癌，膵臓癌，肝癌，結腸癌，直腸癌</td><td>下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解
肺小細胞癌，前立腺癌，子宮頸癌，骨肉腫，再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍)，悪性リンパ腫</td></tr>
</table>

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g
			等)，乳癌，膀胱腫瘍，骨肉腫 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌(手術可能例における術前，あるいは術後化学療法)，子宮体癌(術後化学療法，転移・再発時化学療法)，悪性骨・軟部腫瘍，悪性骨腫瘍，多発性骨髄腫，小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫，腎芽腫等) **M-VAC 療法** 尿路上皮癌	以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨・軟部腫瘍，小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫，腎芽腫等)
効能・効果に関連する使用上の注意	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. 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. 3. 「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.（「臨床成績」の項参照）	1. **悪性軟部腫瘍** (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. (2) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「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，適応患者の選択を行うこと.(「臨床成績」の項参照) 2. **根治切除不能又は転移性の腎細胞癌** 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない.		本剤を再発又は難治性の胚細胞腫瘍に投与する場合には，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である.［本剤単独投与での有効性は確立していない．精巣腫瘍に対し本剤を単独投与した場合，奏効率が低く効果持続期間が短いとの報告がある.］
用法・用量	通常，成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2 mg/m^2（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.	通常，成人にはパゾパニブとして 1 日 1 回 800mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に経口投与する. なお，患者の状態により適宜減量する.	**ドキソルビシン塩酸塩通常療法** 肺癌，消化器癌(胃癌，胆のう・胆管癌，膵臓癌，肝癌，結腸癌，直腸癌等)，乳癌，骨肉腫の場合 1) 1 日量，ドキソルビシン塩酸塩として 10mg(0.2mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，1 日 1 回 4～6 日間連日静脈内ワンショット投与後，7～10 日間休薬する. この方法を 1 クールとし，2～3 クール繰り返す. 2) 1 日量，ドキソルビシン塩酸塩として 20mg(0.4mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，1 日 1 回 2～3 日間静脈内にワンショット投与後，7～10 日間休薬する. この方法を 1 クールとし，2～3 クール繰り返す. 3) 1 日量，ドキソルビシン塩酸塩として 20mg～30mg(0.4～0.6mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，1 日 1 回，3 日間連日静脈内にワンショット投与後，18 日間休薬する. この方法を 1 クールとし，2～3 クール繰り返す. 4) 総投与量はドキソルビシン塩酸塩として 500mg(力価)/m^2(体表面積)以下とする.	1. **肺小細胞癌，前立腺癌，子宮頸癌，骨肉腫の場合** 通常，成人にはイホスファミドとして 1 日 1.5～3g(30～60mg/kg)を 3～5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する．これを 1 コースとし，末梢白血球の回復を待って 3～4 週間ごとに反復投与する. なお，年齢，症状により適宜増減する. 2. **再発又は難治性の胚細胞腫瘍の場合** 確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い，通常，成人にはイホスファミドとして 1 日 1.2g/m^2(体表面積)を 5 日間連日点滴静注する．これを 1 コースとし，末梢白血球の回復を待って 3～4 週間ごとに反復投与する. なお，患者の状態により適宜減量する. 3. **悪性リンパ腫の場合** (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，イホスファミドとして 1 日 0.8～3g/m^2 (体表面積)を 3～5 日間連日点滴静注する．これを 1 コースとし，末梢白血球の回復を待って 3～4 週間ごとに反復投与する. なお，年齢，併用薬，患者の状態により適宜減量する. (2) 総投与量はイホスファミドとして 1 コース 10g/m^2 以下，小児では全治療コース 80g/m^2 以

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g
			悪性リンパ腫の場合 5) 上記 1)～3)に従う． 6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は，以下のとおりとする． (1) ドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 25～50mg(力価)/m^2(体表面積)を静脈内投与し，繰り返す場合には少なくとも 2 週間以上の間隔をあけて投与する． (2) ドキソルビシン塩酸塩として，1 日目は 40mg(力価)/m^2(体表面積)，8 日目は 30mg(力価)/m^2(体表面積)を静脈内投与し，その後 20 日間休薬する．この方法を 1 クールとし，投与を繰り返す． 投与に際しては，日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，必要に応じて輸液により希釈する．なお，年齢，併用薬，患者の状態に応じて適宜減量する．また，ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg(力価)/m^2(体表面積)以下とする． 乳癌(手術可能例における術前，あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 7) シクロホスファミド水和物との併用において，標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は，1 日量，ドキソルビシン塩酸塩として 60mg(力価)/m^2(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，1 日 1 回静脈内投与後，20 日間休薬する． この方法を 1 クールとし，4 クール繰り返す．なお，年齢，症状により適宜減量する．またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg(力価) / m^2(体表面積)以下とする． 子宮体癌(術後化学療法，転移・再発時化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 8) シスプラチンとの併用において，標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は，1 日量，ドキソルビシン塩酸塩として 60mg(力価)/m^2(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，1 日 1 回静脈内投与し，その後休薬し 3 週毎繰り返す． なお，年齢，症状により適宜減量する．またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg(力価)/m^2(体表面積)以下とする．	下とする． **4. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与の場合** (1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において，成人には，通常 1 コースは，イホスファミドとして 1 日 1.5～3g/m^2(体表面積)を 3～5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する．末梢白血球の回復を待って 3～4 週間ごとに反復投与する． 総投与量は，イホスファミドとして 1 コース 10g/m^2 以下とする． なお，年齢，患者の状態により適宜減量する． (2) 本剤の単独投与において，成人には，1 コースは，イホスファミドとして総投与量 14g/m^2 までを点滴静注又は静脈内に注射する．末梢白血球の回復を待って反復投与する． **5. 小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫，腎芽腫等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合** (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，イホスファミドとして 1 日 1.5～3g/m^2(体表面積)を 3～5 日間連日点滴静注する．これを 1 コースとし，末梢白血球の回復を待って 3～4 週間ごとに反復投与する． なお，年齢，併用薬，患者の状態により適宜減量する． (2) 総投与量はイホスファミドとして 1 コース 10g/m^2 以下，全治療コース 80g/m^2 以下とする．

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g
			悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 9) イホスファミドとの併用において，標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は，1日量，ドキソルビシン塩酸塩として20～30mg(力価)/m^2(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，1日1回3日間連続で静脈内投与し，その後休薬し3～4週毎繰り返す. なお，年齢，症状により適宜減量する．またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m^2(体表面積)以下とする． 本剤単剤では3)，4)に従う． 悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 10) シスプラチンとの併用において，標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は，1日量，ドキソルビシン塩酸塩として20mg(力価)/m^2(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し，その後3週間休薬する．これを1クールとし，投与を繰り返す. なお，疾患，症状により適宜減量する．またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m^2(体表面積)以下とする． 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 11) ビンクリスチン硫酸塩，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において，標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は，1日量ドキソルビシン塩酸塩として9mg(力価)/m^2(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する．これを4日間連続で行う．その後休薬し，3～4週毎繰り返す方法を1クールとする. なお，年齢，症状により適宜減量する．またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m^2(体表面積)以下とする． 小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫，腎芽腫等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 12) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，標準的	

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g
			なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は，以下のとおりとする． (1) 1 日 20～40mg(力価)/m^2(体表面積)を 24 時間持続点滴 1 コース 20～80mg(力価)/m^2(体表面積)を 24～96 時間かけて投与し，繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する．1 日投与量は最大 40mg(力価)/m^2(体表面積)とする． (2) 1 日 1 回 20～40mg(力価)/m^2(体表面積)を静注または点滴静注 1 コース 20～80mg(力価)/m^2(体表面積)を投与し，繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する．1 日投与量は最大 40mg(力価)/m^2(体表面積)とする． 投与に際しては，日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，必要に応じて輸液により希釈する．なお，年齢，併用薬，患者の状態に応じて適宜減量する．また，ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg(力価)/m^2(体表面積)以下とする． 膀胱腫瘍の場合 13) 1 日量，ドキソルビシン塩酸塩として 30mg～60mg(力価)を 20～40mL の日局生理食塩液に 1～2mg(力価)/mL になるように溶解し，1 日 1 回連日または週 2～3 回膀胱腔内に注入する． また，年齢・症状に応じて適宜増減する． (ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法) ネラトンカテーテルで導尿し，十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより，ドキソルビシン塩酸塩 30mg～60mg(力価)を 20～40mL の日局生理食塩液に 1～2mg(力価)/mL になるように溶解して膀胱腔内に注入し，1～2 時間膀胱把持する． **M-VAC 療法** メトトレキサート，ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において，通常，ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し，成人 1 回 30mg(力価)/m^2(体表面積)を静脈内に注射する． なお，年齢，症状により適宜減量する． 標準的な投与量及び投与方法は，メトトレキサート 30mg/m^2 を 1 日目に投与した後，2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/m^2，ドキソルビシン塩酸塩 30mg(力価)/m^2 及びシスプラチン 70mg/m^2 を静	

<table>
<tr><th>販売名</th><th>ヨンデリス®点滴静注用 0.25mg，ヨンデリス®点滴静注用 1mg</th><th>ヴォトリエント®錠 200 mg</th><th>アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50</th><th>注射用イホマイド®1 g</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>脈内に注射する．15 日目及び 22 日目に，メトトレキサート 30mg/m^2 及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/m^2 を静脈内に注射する．これを 1 クールとして 4 週毎に繰り返すが，ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg(力価)/m^2 以下とする．</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>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．
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．
3. 本剤の投与時には生理食塩液（点滴静注用 0.25 mg：5 mL，点滴静注用 1 mg：20 mL）により溶解してトラベクテジン 0.05 mg/mL の濃度にした後，必要量を注射筒で抜き取り，500 mL 以上の生理食塩液で希釈すること．
4. 本剤の投与にあたっては，以下の基準を参考に必要に応じて，休薬又は減量すること．
(1)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以上に回復するまで投与を延期すること．
＜投与開始基準＞
<table>
<tr><th>項目</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>1500 /mm^3 以上</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン</td><td>9.0 g/dL 以上</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>10×10^4 /mm^3 以上</td></tr>
<tr><td>アルブミン</td><td>2.5 g/dL 以上</td></tr>
<tr><td>総ビリルビン</td><td>1.5 mg/dL 以下</td></tr>
<tr><td>AST（GOT）</td><td rowspan="4">施設基準値上限の 2.5 倍以下</td></tr>
<tr><td>ALT（GPT）</td></tr>
<tr><td>ALP*1</td></tr>
<tr><td>CK（CPK）</td></tr>
<tr><td>クレアチニンクリアランス*2</td><td>30 mL/min 以上</td></tr>
</table>
*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．
(2)「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 0.8 mg/m^2 とする．
＜減量基準＞
<table>
<tr><th>項目</th><th>減量基準</th></tr>
</table></td><td>(1) 他の抗悪性腫瘍剤(サイトカイン製剤を含む)との併用について，有効性及び安全性は確立していない．
(2) 食後に本剤を投与した場合，Cmax 及び AUC が上昇するとの報告がある．食事の影響を避けるため，用法・用量を遵守して服用すること．(「薬物動態」の項参照)
(3) 副作用の発現により用量を減量して投与を継続する場合は，症状，重症度等に応じて，200mg ずつ減量すること．また，本剤を減量後に増量する場合は，200mg ずつ増量すること．ただし，800mg を超えないこと．
(4) 臨床試験において，中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は 200mg であることが確認されており，中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤 200mg を超える用量の投与は，最大耐用量を超えるため推奨されない．中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては減量するとともに，患者の状態を慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること．(「警告」「慎重投与」「薬物動態」「臨床成績」の項参照)
(5) 本剤を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合は，以下の基準を考慮して，休薬，減量又は中止すること．
肝機能検査値異常に対する休薬，減量及び中止基準
<table>
<tr><th>肝機能検査値</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>3.0×ULN≦ALT≦8.0×ULN</td><td>投与継続(Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで 1 週間毎に肝機能検査を実施)</td></tr>
<tr><td>ALT＞8.0×ULN</td><td>Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断し，投与を再開する場合は，400mg の投与とする．
再開後，肝機能検査値異常(ALT＞3.0×ULN)が再発した場合は，投与を中止する．</td></tr>
<tr><td>ALT＞3.0×ULN，かつ総ビリルビン＞2.0×ULN(直接ビリ</td><td>投与中止(Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで経過</td></tr>
</table></td><td>1. 24時間持続静脈内注射を実施する場合は，中心静脈カテーテルを留置して投与すること．
2. 悪性リンパ腫に対して本剤を投与する際には，本剤の投与量，投与スケジュール，併用薬等について，学会のガイドライン等，最新の情報を参考にすること．</td><td>1. 本剤の投与時には十分な尿量を確保し，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のために下記の処置を行うこと．
(1) 成人の場合
1) 本剤投与時の 1 時間前から，できるだけ頻回に，かつ大量の経口水分摂取を行い，投与終了の翌日まで 1 日尿量 3000mL 以上を確保すること．
2) 本剤投与第 1 日目は，投与終了直後から 2000～3000mL の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること．
3) 本剤投与中，経口水分摂取困難な場合は，第 2 日目以降，投与終了の翌日まで，上記 2)に準じて輸液を投与すること．
4) 本剤投与中は必要に応じて輸液 1000mL あたり 40mL の 7%炭酸水素ナトリウム注射液を混和し，尿のアルカリ化を図ること．また必要に応じて D-マンニトール等の利尿剤を投与すること．
(2) 小児の場合
本剤投与時には，1 日 2000～3000mL/m^2(体表面積)の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること．また，(1)4)に準じ尿のアルカリ化を図り，利尿剤を投与すること．
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対して確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〔VeIP 療法(ビンブラスチン硫酸塩，イホスファミド，シスプラチン併用療法)〕においては，原則として 3 週間を 1 クールとし，各クールの 1～5 日に本剤を投与する．なお，併用薬剤の添付文書も参照すること．
3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤単独投与での用法・用量については，文献を参照すること．
4. 肥満患者には，投与量が過多にならないように，標準体重から換算した投与量を考慮すること．
5. 注射液の調製法：イホスファミド 1g(1 瓶)に生理食塩液又は注射用水 25mL を加えて溶解する．</td></tr>
</table>

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g
	好中球数：500 /mm³未満が 6 日間以上持続する．又は 500 /mm³未満で発熱，感染を伴う． 血小板数：2.5×10⁴ /mm³未満 総ビリルビン：1.5 mg/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）：施設基準値上限の 2.5 倍を超える． 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*³以上 *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：1.2 mg/m² 1 段階減量：1.0 mg/m² 2 段階減量：0.8 mg/m²	ルビン＞35%)　を観察) Grade は NCI CTCAE による． ULN：基準値上限		
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．	(1) 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・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本剤の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) 重篤な肝機能障害があらわれることがあり，肝不全により死亡に至った例も報告されているので，本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること．(「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照) (3) 中等度以上の肝機能障害を有する患者では，本剤の最大耐用量が低いことから，これらの患者への投与の可否を慎重に判断するとともに，本剤を投与する場合には減量すること．(「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「薬物動態」「臨床成績」の項参照)	1) 本剤を含むがん化学療法は，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，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること． 適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること． 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) 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は，小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること．	1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと．[外国において類縁薬であるシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている．] 2. 本剤を含むがん化学療法は，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，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること．適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること．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． 3. 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は，小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること．
禁忌(右の患者には投与しないこと)	1.本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照)	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照)	1) 心機能異常又はその既往歴のある患者［心筋障害があらわれることがある．］ 2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	1. ペントスタチンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ 2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 3. 腎又は膀胱に重篤な障害のある患者［腎障害又は出血性膀胱炎を増悪する．］
使用上の注意	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するお	1. **慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること) (1) 重度の腎機能障害患者［使用経験がない．］	1. **慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)** 1) 骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能をより強	1. **慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)** (1) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれ

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g
	それがある.］ (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.］ (3)肝機能障害のある患者［安全性は確立していない.］	(2) 中等度以上の肝機能障害のある患者［臨床試験において，中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量が200mgであることが確認されている.］(「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「薬物動態」「臨床成績」の項参照) (3) 高血圧の患者［高血圧や心機能障害が悪化するおそれがある.］(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照) (4) 心機能障害のリスク因子を有する患者(特に，アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤，及び放射線治療による治療歴のある患者)［症状が悪化するおそれがある.］(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照) (5) QT 間隔延長の既往のある患者，抗不整脈薬や他の QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤を投与中の患者［QT 間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがある.］(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照) (6) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者［本剤投与により血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある.］(「重大な副作用」の項参照) (7) 脳転移を有する患者［臨床試験において，転移部位からの出血が報告されている.］(「重大な副作用」の項参照) (8) 肺転移を有する患者［気胸が悪化又は発現するおそれがある．また，臨床試験において，転移部位からの出血が報告されている.］(「重大な副作用」の項参照) (9) 外科的処置後，創傷が治癒していない患者［創傷治癒遅延があらわれることがある.］(「重大な副作用」の項参照)	く抑制するおそれがある.］ 2) 肝障害又は腎障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある.］ 3) 感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある.］ 4) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある.	がある.］ (2) 腎又は膀胱に障害のある患者［腎障害又は出血性膀胱炎が増悪するおそれがある.］ (3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある.］ (4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある.］ (5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある.］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (7) 小児［「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照］
使用上の注意(続き)	2. **重要な基本的注意** (1)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．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うこと. (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．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うこと. (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	2. **重要な基本的注意** (1) AST，ALT 及びビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が発現し，肝不全により死亡に至った例も報告されているので，本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を実施し，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと．(「警告」「重大な副作用」の項参照) (2) 高血圧があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行い，必要に応じて降圧剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと．管理できない重症の高血圧が認められた場合は，休薬すること．(「重大な副作用」の項参照) (3) 心機能不全が発現することから，本剤の投与	2. **重要な基本的注意** 1) 本剤はドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤とは有効性，安全性，薬物動態が異なる．本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤の代替として使用しないこと．また，本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の用法・用量で投与しないこと． 2) **骨髄機能抑制，心筋障害等**の重篤な副作用が起こることがあるので，**頻回に臨床検査(血液検査，肝機能・腎機能検査，心機能検査等)**を行うなど患者の状態を十分に観察すること．異常が認められた場合には減量，休薬等の適切な処置を行うこと．また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行	2. **重要な基本的注意** (1) **骨髄抑制，出血性膀胱炎等**の重篤な副作用が起こることがあるので以下の点に留意し，頻回に臨床検査(血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等)を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと．また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと. 1) 出血性膀胱炎 出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のため，投与終了の翌日まで十分な尿量を確保するように，頻回かつ大量の経口水分摂取を行い，更に輸液を投与するとともにメスナを併

<table>
<tr><th>販売名</th><th>ヨンデリス®点滴静注用 0.25mg，ヨンデリス®点滴静注用 1mg</th><th>ヴォトリエント®錠 200 mg</th><th>アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50</th><th>注射用イホマイド®1 g</th></tr>
<tr><td></td><td>（CPK）の検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
(4)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．(「その他の注意」の項参照)</td><td>開始前及び投与中は定期的に心エコー等の心機能検査を実施し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．(「重大な副作用」の項参照)
(4) QT 間隔延長，心室性不整脈(Torsade de pointes を含む)があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い，必要に応じて，電解質(カルシウム，マグネシウム，カリウム)を補正するとともに，QT 間隔延長等の不整脈が認められた場合には，適切な処置を行うこと．(「重大な副作用」の項参照)
(5) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，外科的処置が予定されている場合には，外科的処置の前に本剤の投与を中断すること．外科的処置後の投与再開は，患者の状態に応じて判断すること．(「重大な副作用」の項参照)
(6) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること．本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は，適切な処置を行うこと．(「重大な副作用」の項参照)
(7) ネフローゼ症候群，蛋白尿があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察し，異常が認められた場合は適切な処置を行うこと．(「重大な副作用」の項参照)
(8) 毛髪変色又は皮膚の色素脱失があらわれることがあるので，本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること．また，剥脱性皮膚炎，手足症候群等の皮膚障害があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること．</td><td>うこと．なお，本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること．
3) アントラサイクリン系薬剤未治療例で，本剤の総投与量が 500mg/m^2 を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること．また，胸部あるいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること．
4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に，二次性白血病，骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがあるので注意すること．
5) 感染症，出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること．
6) 24 時間持続静脈内注射を実施する場合，直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので，中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること．また，血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること．
7) 小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること．
8) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること．</td><td>用するなど適切な処置を行うこと．［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］
2) 骨髄抑制
本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること．
(2) 感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること．
(3) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には，副作用の発現頻度が高くなり，程度も重くなるおそれがあるため，十分に患者の状態を観察しながら投与すること．
(4) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合，特に放射線照射を施行するときには，肝中心静脈閉塞症(hepatic veno-occlusive disease:VOD)の発現に注意すること．
(5) 小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること．［「小児等への投与」の項参照］
(6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること．
(7) 悪性リンパ腫に本剤を使用する際には，関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イホスファミド(悪性リンパ腫)」等)を熟読すること．</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
(続き)</td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
本剤は，主にチトクローム P450（CYP）3A4 により代謝される．
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A 阻害剤
（ケトコナゾール[注2)]，クラリスロマイシン，アプレピタント等）</td><td>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</td><td>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．</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
In vitro 試験で，本剤の代謝には主にチトクローム P450(CYP)3A4 が，一部 CYP1A2 及び 2C8 が関与することから，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある．また，本剤は CYP(2B6, 2C8, 2E1 及び 3A4), UGT1A1 及び OATP1B1 を阻害し，P-糖蛋白質(Pgp)及び BCRP の基質であった．
併用注意(併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>プロトンポンプ阻害剤</td><td>エソメプラゾールとの併用</td><td>プロトンポンプ</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射
潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤
アントラサイクリン系薬剤等</td><td>心筋障害が増強されるおそれがある．</td><td>心筋に対する蓄積毒性が増強される．</td></tr>
<tr><td>他の抗悪性腫瘍剤
放射線照射</td><td>骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある．</td><td>副作用が相互に増強される．</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
本剤は，主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され，活性化される．
(1) 併用禁忌(併用しないこと)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ペントスタチン
コホリン</td><td>骨髄移植の患者で，類縁薬であるシクロホスファミド投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある．
また，動物試験(マウス)においてペ</td><td>明らかな機序は不明である．本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する．両剤の</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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

	に観察し，副作用発現に十分注意すること．（「薬物動態」の項参照）	
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）	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．（「薬物動態」の項参照）	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 2) 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．

ヴォトリエント®錠 200 mg

エソメプラゾール等	により，本剤の AUC 及び Cmax がそれぞれ約 40%及び 42%低下したとの報告があるので，プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること．	阻害剤が胃内の酸分泌を抑制することで，本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある．
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾールとの併用により，本剤の AUC 及び Cmax は，それぞれ約 66%及び 45%増加した． CYP3A4 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，副作用の発現・増強に注意し，減量等を考慮すること．	これらの薬剤が CYP3A4 活性を阻害することにより，本剤の代謝が阻害され，血中濃度が上昇する可能性がある．
グレープフルーツ(ジュース)	本剤投与時はグレープフルーツ(ジュース)を摂取しないよう注意すること．	
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン，フェニトイン等	カルバマゼピン，フェニトイン等との併用により，本剤の AUC 及び Cmax は，それぞれ約 54%及び 35%低下した． CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．併用に際しては，本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること．	これらの薬剤が CYP3A4 活性を誘導することにより，本剤の代謝が誘導され，血中濃度が低下する可能性がある．
パクリタキセル	本剤は血漿中パクリタキセルの AUC 及び C_{max} をそれぞれ約 26%及び 31%増加させた．	本剤が CYP3A4 及び CYP2C8 活性を阻害することにより，パクリタキセルの代謝が阻害され，血中濃度が上昇する可能性がある．
ラパチニブ	ラパチニブとの併用により本剤の AUC 及び C_{max} は，それぞれ約 59%及び 51%増加した．	ラパチニブは CYP3A4，Pgp 及び BCRP の基質であり阻害作用を有することによる．
シンバスタチン	併用により ALT(GPT)が上昇するおそれがある．	機序は不明である．

アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50

パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると，骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので，併用する場合は，パクリタキセルの前に本剤を投与すること．	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると，本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する．

注射用イホマイド®1 g

	ントスタチン(臨床用量の 10 倍相当量)とイホスファミド(LD_{50} 前後)又はその類縁薬であるシクロホスファミド(LD_{50} 前後)を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた．	併用により心毒性が増強すると考えられている．

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと．	共に骨髄抑制作用を有する．
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある．	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進され，作用が増強される．
インスリン スルフォニル尿素系製剤	これらの薬剤の血糖降下作用が増強されることがある．	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される．
メスナ	脳症があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと．	機序は不明

<table>
<tr><th>販売名</th><th>ヨンデリス®点滴静注用 0.25mg，ヨンデリス®点滴静注用 1mg</th><th>ヴォトリエント®錠 200 mg</th><th>アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50</th><th>注射用イホマイド®1 g</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
(続き)</td>
<td>4. 副作用
＜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）
(1) 重大な副作用[注3)]
1)肝不全，肝機能障害：肝不全（頻度不明[注4)]）及び AST（GOT）（58.9%），ALT（GPT）（71.2%）等の上昇を伴う肝機能障害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減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと．
2)骨髄抑制：好中球減少（87.7%），白血球減少（64.4%），血小板減少（38.4%），貧血（32.9%），リンパ球減少（27.4%），発熱性好中球減少症（15.1%）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減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと．
3)横紋筋融解症：横紋筋融解症（1.4%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）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．
4)重篤な過敏症：過敏症（頻度不明[注4)]）により死亡に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を直ちに中止し，適切な処置を行うこと．
5)感染症：肺炎（1.4%），敗血症性ショック（頻度不明[注4)]）等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減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと．
注 3) 副作用の頻度は，国内臨床試験の成績に基づき記載した．
注 4) 海外で報告されたものについては頻度不明とした．
(2) その他の副作用[注3)]
次のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて減量，休薬等の適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>20%以上</th><th>5~20%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明[注4)]</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心，食欲不</td><td>口内炎，下痢，</td><td>消化不良，腹痛</td><td>膵炎</td></tr>
</table>
</td>
<td>4. 副作用
悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第 III 相試験において，本剤を投与された 240 例中(日本人 31 例を含む)219 例(91.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，下痢 130 例(54.2%)，疲労 126 例(52.5%)，悪心 116 例(48.3%)，高血圧 94 例(39.2%)，毛髪変色 93 例(38.8%)，食欲減退 82 例(34.2%)，体重減少 73 例(30.4%)，味覚異常 65 例(27.1%)，嘔吐 61 例(25.4%)であった．(承認時)
腎細胞癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び海外第 III 相試験において，本剤を投与された 844 例中(日本人 29 例を含む)795 例(94.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，下痢 451 例(53.4%)，高血圧 361 例(42.8%)，疲労 324 例(38.4%)，肝機能障害 296 例(35.1%)，悪心 286 例(33.9%)，毛髪変色 278 例(32.9%)，食欲減退 244 例(28.9%)，味覚異常 184 例(21.8%)，嘔吐 181 例(21.4%)，手掌・足底発赤知覚不全症候群 175 例(20.7%)であった．(承認時)
以下に示す副作用の頻度については，悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第 III 相試験並びに腎細胞癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び海外第 III 相試験の結果をあわせて算出した．なお，これらの臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした．
(1) 重大な副作用
1) 肝不全(頻度不明)，肝機能障害(28.4%)：肝不全，AST，ALT，ビリルビン及びγ-GTP 上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量又は休薬し，適切な処置を行うこと．
2) 高血圧(42.0%)，高血圧クリーゼ(0.6%)：高血圧があらわれることがあるので，本剤の投与期間中は血圧を十分観察し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．なお，管理できない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること．また，高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意して投与すること．高血圧クリーゼがあらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．
3) 心機能障害(2.8%)：うっ血性心不全及び左室駆出率低下等の心機能障害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減量又は休薬等，適切な処置を行うこと．</td>
<td>4. 副作用
〈全身投与例〉
承認時及び副作用頻度調査において，1,196 例中，副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1,103 例(発現率 92.2%)で，3,516 件であった．
主な副作用は脱毛 737 件(61.6%)，白血球減少 519 件(43.4%)，悪心・嘔吐 513 件(42.9%)，食欲不振 475 件(39.7%)，口内炎 266 件(22.2%)，血小板減少 187 件(15.6%)，貧血・赤血球減少 175 件(14.6%)，心電図異常 145 件(12.1%)であった．
〈膀胱腔内注入例〉
承認時及び副作用頻度調査において，919 例中，副作用及び臨床検査値異常の発現例は 327 例(発現率 35.6%)で，796 件であった．
主な副作用は膀胱刺激症状 312 件(33.9%)，発熱 11 件(1.2%)，食欲不振 10 件(1.1%)，白血球減少 9 件(1.0%)，萎縮膀胱，残尿感，脱毛各 8 件(0.9%)であった．
1) 重大な副作用
(1) 心筋障害，更に心不全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こと．また，総投与量が 500mg/m^2 を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること．
(2) 汎血球減少，貧血，白血球減少，好中球減少，血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
(3) ショック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し，適切な処置を行うこと．
(4) 間質性肺炎があらわれることがあるので，咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，胸部 X 線，胸部 CT 等の検査を実施すること．間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．
(5) 膀胱腔内注入療法によって萎縮膀胱(0.9%)があらわれることがあるので，異常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．
2) その他の副作用
下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと．</td>
<td>4. 副作用
承認時における安全性評価対象例 809 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 695 例(85.9%)に認められた．
再審査終了時における安全性評価対象例 661 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 534 例(80.8%)に認められた．主なものは，食欲不振，悪心等の消化器系障害 334 例(50.5%)，白血球減少 266 例(40.2%)，出血性膀胱炎，排尿障害等の泌尿器系障害 197 例(29.8%)であった．(副作用の発現頻度は承認時，再審査終了時の成績に基づく．)
(1) 重大な副作用
1) 骨髄抑制(5%以上)：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，また，出血等があらわれる場合があるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと．
2) 出血性膀胱炎，排尿障害(5%以上)：出血性膀胱炎，排尿障害等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，減量，休薬等の適切な処置を行うこと．
3) ファンコニー症候群(頻度不明※)，急性腎不全(0.1%未満)：ファンコニー症候群，また，急性腎不全があらわれることがあるので，腎機能検査値を確認するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与中止等の適切な処置を行うこと．併用薬又は前治療薬として白金製剤の投与を受けた患者，腎機能低下又は片腎の患者，小児には特に注意すること．
4) 意識障害(0.1%未満)，幻覚，錯乱，錐体外路症状(0.1～5%未満)：意識障害，幻覚，錯乱，錐体外路症状があらわれることがあるので，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．
5) 脳症(0.1%未満)：意識障害を伴う痙攣発作，譫妄(意識障害，幻覚及び錯乱)があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
6) 間質性肺炎(0.1～5%未満)，肺水腫(頻度不明※)：間質性肺炎，肺水腫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．
7) 心筋障害，不整脈(頻度不明※)：心不全，心室</td>
</tr>
</table>

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g

	振, 便秘, 嘔吐	味覚異常		
肝臓	γ-GTP 上昇	ALP 上昇, ビリルビン上昇		
精神神経系		頭痛	浮動性めまい, 末梢感覚性神経障害, 不眠症	錯感覚
呼吸器			咳嗽, 呼吸困難	
筋骨格系		筋肉痛, CK (CPK)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	発熱, 疲労, 浮腫	クレアチニン上昇, 低カリウム血症, 脱水, アルブミン減少, 体重減少	静脈炎

注 3) 副作用の頻度は，国内臨床試験の成績に基づき記載した.
注 4) 海外で報告されたものについては頻度不明とした.

4) **QT 間隔延長**(0.6%), **心室性不整脈**(Torsade de pointes を含む)(0.1%)：QT 間隔延長，心室性不整脈(Torsade de pointes を含む)があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと.
5) **動脈血栓性事象**(1.8%)：心筋梗塞，狭心症，虚血性脳卒中，一過性脳虚血発作，心筋虚血等の動脈血栓性事象があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと.
6) **静脈血栓性事象**(1.1%)：静脈血栓症及び肺塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと.
7) **出血**(13.2%)：腫瘍関連出血を含む，脳出血(0.5%)，喀血(1.3%)，消化管出血(4.1%)，血尿(1.8%)，肺出血(0.1%)，鼻出血(4.9%)等の出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと.
8) **消化管穿孔**(頻度不明)，**消化管瘻**(0.5%)：消化管穿孔，消化管瘻があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと.
9) **甲状腺機能障害**(12.6%)：甲状腺機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと.
10) **ネフローゼ症候群**(0.1%)，**蛋白尿**(12.5%)：ネフローゼ症候群，蛋白尿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，投与を中止する等適切な処置を行うこと.
11) **感染症**(8.6%)：好中球減少の有無にかかわらず重篤な感染症があらわれることがあり，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと.
12) **創傷治癒遅延**(0.4%)：創傷治癒遅延があらわれることがある．創傷治癒遅延があらわれた場合には，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること.
13) **間質性肺炎**(0.1%)：間質性肺炎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，投与を中止し，適切な処置を行うこと.
14) **血栓性微小血管症**(0.1%)：血栓性血小板減少性紫斑病，溶血性尿毒症症候群等の血栓性微

なお，太字で記載の副作用については投与を中止すること.

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
心臓	**心電図異常, 頻脈**	**不整脈, 胸痛**	
肝臓		肝障害	
腎臓		蛋白尿	
消化器	食欲不振, 悪心・嘔吐, 口内炎, 下痢		
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系		倦怠感, 頭痛	
泌尿器 (膀注時)	頻尿, 排尿痛, 膀胱炎, 血尿	残尿感	
呼吸器			気胸・血胸 (肺転移症例)
過敏症		発疹	
その他	発熱	鼻出血	

性期外収縮，心房細動，上室性期外収縮等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.
8) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明※)**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと.
9) **急性膵炎(頻度不明※)**：急性膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，腹痛，血清アミラーゼ値の上昇等の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.

(2) その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	5%未満	頻度不明※
肝臓		ビリルビン上昇, AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, Al-P 上昇等	
腎臓	蛋白尿	浮腫, BUN 上昇, 血清電解質の異常(カリウム, クロール等の一過性の変動)	クレアチニン上昇, クレアチニンクリアランス低下, 多尿
消化器	悪心・嘔吐, 食欲不振	口内炎, 腹痛, 便秘, 下痢等	口渇
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系	倦怠感	頭痛, 頭重感, 眩暈, 不眠, 脱力感, 焦燥感, 知覚異常, 舌の振戦, 抑うつ, 精神活動低下	
呼吸器		胸内苦悶	
循環器		頻脈, 不整脈, 動悸	
性腺		月経異常	無精子症, 卵巣機能不全
その他		発熱, 悪寒, 血管痛	

※：国外又は自発報告にて報告された副作用

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g

小血管症があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，破砕赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害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．

15) **可逆性後白質脳症症候群**(頻度不明)：可逆性後白質脳症症候群(RPLS)があらわれることがあるので，RPLS に一致する徴候や症状〔高血圧(伴わない例もある)，頭痛，覚醒低下，精神機能変化，及び皮質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は，本剤の投与を中止し，高血圧管理を含め，適切な処置を行うこと．

16) **膵炎**(3.8%)：膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，膵炎を示唆する症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．

17) **網膜剥離**(0.1%)：網膜剥離があらわれることがあるので、観察を十分に行い，飛蚊症，光視症，視野欠損，視力低下等が認められた場合には，眼科検査を実施し，投与を中止する等適切な処置を行うこと．

(2) **その他の副作用**

	30%以上	5～30%未満	5%未満	頻度不明
代謝	食欲減退	体重減少	高カリウム血症，高血糖	
神経系		味覚異常，頭痛	浮動性めまい，末梢性ニューロパチー，不眠症，傾眠	
循環器			徐脈(無症候性)	
呼吸器		発声障害	呼吸困難，咳嗽，気胸	
消化器	下痢，悪心	嘔吐，腹痛，消化不良，口内炎，便秘	口内乾燥，腹部膨満，口腔咽頭痛，胃炎，しゃっくり，痔核，嚥下障害，鼓腸	
皮膚	毛髪変色	手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹，脱毛症，皮膚色素減少，皮膚乾燥	剥脱性発疹，そう痒症，皮膚障害，爪の障害，ざ瘡，皮膚潰瘍，毛髪成長異常	
筋骨格		筋骨格痛	筋肉痛，関節痛，筋痙縮	
血液		血小板減少症，好中球減少症，白血球減少症，貧血	リンパ球減少症	

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g
		臨床検査 / その他		
使用上の注意(続き)	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること．	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら注意して投与すること．	5. 高齢者への投与 高齢者では特に心毒性，骨髄機能抑制があらわれやすく，また，本剤は主として肝臓で代謝されるが，高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので，用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．	5. 高齢者への投与 高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること．
使用上の注意(続き)	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと．また，妊娠する可能性のある婦人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指導すること．［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．また，動物試験では精巣への影響及び遺伝毒性が認められている．］ (2)授乳中の婦人には本剤の投与期間中は授乳を避けさせること．［ヒトで乳汁移行に関するデータはない．］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しないこと．また妊娠可能な女性に対しては，本剤投与中は避妊を行うよう指導すること．［動物実験では，ラットで母体毒性及び催奇形性(心血管奇形及び骨化遅延)(3mg/kg/日以上)，胎児体重の低値及び胚致死作用(10mg/kg/日以上)，雌受胎率の低値(300mg/kg/日)，ウサギで母体毒性，流産(30mg/kg/日以上)及び胎児体重の低値(3mg/kg/日以上)が報告されている．］ (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること．［ヒトで乳汁移行に関するデータはない．］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい．［動物実験(ラット)で，消化器系，泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている．］ 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること．［授乳中の投与に関する安全性は確立していない．］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい．［動物試験(ラット)で催奇形作用が報告されている．］ (2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること．［動物試験(ラット)で乳汁中に分泌されることが報告されている．］
使用上の注意(続き)	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．［国内における使用経験がない．］	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない．(本剤の作用機序より，出生後早期の発達において臓器の成長や成熟に重大な影響を与えるおそれがある．)	7. 小児等への投与 小児では，本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告があるため，治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい． なお，低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない．［「警告」，「重要な基本的注意」の項 7) 8) 参照］	7. 小児等への投与 (「重要な基本的注意」の項参照) 小児では高用量投与や累積投与量が高くなった場合，ファンコニー症候群等の腎障害があらわれることがある．3 歳以下の乳幼児では特に注意すること．
使用上の注意	8. 過量投与 本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていな	8. 過量投与 **徴候・症状**：1000mg/日及び 2000mg/日投与を行		

臨床検査			血中クレアチニン増加，リパーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，LDH 異常，血中ナトリウム減少，血中カルシウム減少，血中マグネシウム減少，血中尿素増加，血中リン減少，血中ブドウ糖減少	血中アルブミン上昇
その他	疲労	粘膜炎，無力症	末梢性浮腫，顔面浮腫，胸痛，霧視，ほてり，発熱，多汗症，脱水，腫瘍疼痛，浮腫，悪寒，挫傷，不規則月経	

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g
(続き)	い. 過量投与が行われた場合には，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，対症療法等の適切な処置を行うこと.	った患者において，疲労及び高血圧が観察された. **処置**：本剤の腎排泄の寄与は小さく，血漿蛋白結合率が高いため，血液透析は有効な除去法ではないと考えられる.		
使用上の注意 (続き)	9. **適用上の注意** **(1) 調製時** 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. 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. 3)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. **(2) 投与経路**：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. **(3) 投与時** 1)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. 2)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. **＜調製方法＞** 1)無菌的環境下の安全キャビネット内で，0.25 mg バイアルには 5 mL，1 mg バイアルには 20 mL 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. 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. 3)必要な量の溶解液をバイアルから抜き取り，500 mL～1000 mL の生理食塩液の入った点滴バッグに注入する.	9. **適用上の注意** 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている.］	8. **適用上の注意** **1) 投与経路** (1) 皮下，筋肉内投与はしないこと. (2) 腹腔内に投与すると，腸管の癒着を起こすことがあるので，腹腔内投与は避けること. **2) 投与時** (1) 静脈内投与により血管痛，静脈炎，血栓を起こすおそれがあるので，注射部位，注射方法等に十分注意し，注射速度をできるだけ遅くすること. (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. **3) 調製時** (1) 本剤は溶解時の pH により安定性が低下することがあるので，他の薬剤との混注を避け，日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること．またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ(注射筒)を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること. (2) 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は，ドキソルビシン塩酸塩として 10mg(力価)当たり 1mL 以上で速やかに行うこと．［微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある.］ (3) 溶解後速やかに使用すること.	8. **適用上の注意** (1) **調製方法**：溶解後はなるべく速やかに使用し，保存する必要がある場合には，冷所保存では 24 時間以内，室温保存では 6 時間以内に使用すること. (2) **投与経路**：点滴静注又は静脈内注射によって投与すること. (3) **投与時**：ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を経由して使用した場合，コネクター部分にひび割れが発生し，血液及び薬液漏れ，空気混入等の可能性があるので注意すること.
使用上の注意 (続き)	10. **その他の注意** (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. (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 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，未熟精巣の発生頻度増	10. **その他の注意** (1) マウスを用いた反復投与毒性試験において，1000mg/kg/日の雌で増殖性変化(好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫がそれぞれ 2 及び 1 例)が認められた. (2) 幼若ラットの生後 9～21 日まで投与した試験において，30mg/kg/日以上で体重増加抑制及び早期死亡が認められ，生後 21～62 日まで投与した試験においては，10mg/kg/日以上で大腿骨の短小が認められた(これらの用量はいずれも成熟ラットにおいて同様の影響がみられた用量よりも低用量). (3) 本剤とペメトレキセド及びラパチニブを併用	9. **その他の注意** 1) ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある. 2) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある.	9. **その他の注意** (1) マウスに腹腔内投与した試験で，肺に腫瘍が発生したとの報告がある. (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に，二次性悪性腫瘍(急性白血病，骨髄異形成症候群等)が発生したとの報告がある. (3) 類縁薬シクロホスファミドを投与した雄ラットを，シクロホスファミドを投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある.

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	ヴォトリエント®錠 200 mg	アドリアシン®注用 10，アドリアシン®注用 50	注射用イホマイド®1 g
	加が認められている． (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． (4)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．	した固形癌患者を対象とした臨床試験において，毒性の増大，死亡率の増加が懸念されたため早期に中止されている．		
添付文書の作成年月日	－	2015 年 3 月改訂	2014 年 12 月改訂	2012 年 3 月改訂
備考	本剤	－	－	－

ヨンデリス点滴静注用 0.25 mg

ヨンデリス点滴静注用 1 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報

及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

大鵬薬品工業株式会社

目次

1.8　添付文書（案）.....3
1.8.1　添付文書（案）.....3
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠.....9
1.8.2.1　申請する効能・効果（案）.....9
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠.....11
1.8.3.1　申請する用法・用量（案）.....11
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....14

1.8　添付文書（案）

1.8.1　　添付文書（案）

トラベクテジンの添付文書（案）を 4～8 ページに示した.

2015 年 9 月作成 (第 1 版)

日本標準商品分類番号	87 4291

貯　　法：2～8℃に保存すること．密封容器
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと．

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）

	ヨンデリス点滴静注用 0.25mg	ヨンデリス点滴静注用 1mg
承認番号	●	●
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		
国際誕生	2007 年 9 月	

ヨンデリス® 点滴静注用 0.25mg
ヨンデリス® 点滴静注用 1mg

Yondelis® I.V. infusion 0.25mg・1mg

点滴静注用トラベクテジン

【　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．

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1.本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

【　組　成　・　性　状　】

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 トラベクテジン0.25 mg	1バイアル中 トラベクテジン1 mg
添　加　物	精製白糖100 mg，リン酸二水素カリウム6.8 mg，pH調節剤	精製白糖400 mg，リン酸二水素カリウム27.2 mg，pH調節剤
性　　状	白色の塊又は粉末（凍結乾燥注射剤）	
pH[注1)]	3.6～4.8	
浸透圧比[注1)]	約1（生理食塩液に対する比）	

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

【　効　能　・　効　果　】

悪性軟部腫瘍

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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．
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．
3. 「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．（「臨床成績」の項参照）

【　用　法　・　用　量　】

通常，成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2 mg/m^2（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．

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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．
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．
3. 本剤の投与時には生理食塩液（点滴静注用 0.25mg：5 mL，点滴静注用 1mg：20 mL）により溶解してトラベクテジン 0.05 mg/mL の濃度にした後，必要量を注射筒で抜き取り，500 mL 以上の生理食塩液で希釈すること．
4. 本剤の投与にあたっては，以下の基準を参考に必要に応じて，休薬又は減量すること．

(1)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	9.0 g/dL 以上
血小板数	10×10^4 /mm^3 以上
アルブミン	2.5 g/dL 以上
総ビリルビン	1.5 mg/dL 以下
AST（GOT）	施設基準値上限の 2.5 倍以下
ALT（GPT）	
ALP*[1]	
CK（CPK）	
クレアチニンクリアランス*[2]	30 mL/min 以上

*[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．

(2)「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 0.8 mg/m^2 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	1.5 mg/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）	
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*[3] 以上

*[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	1.2 mg/m^2
1 段階減量	1.0 mg/m^2
2 段階減量	0.8 mg/m^2

【　使　用　上　の　注　意　】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある．］
(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．］
(3)肝機能障害のある患者［安全性は確立していない．］

2.重要な基本的注意

(1)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．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うこと．
(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．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うこと．
(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（CPK）の検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
(4)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．（「その他の注意」の項参照）

3.相互作用

本剤は，主にチトクローム P450（CYP）3A4 により代謝される．

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2)]，クラリスロマイシン，アプレピタント等）	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．（「薬物動態」の項参照）	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）	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．（「薬物動態」の項参照）	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 2) 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．

4.副作用

＜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）

(1)重大な副作用[注 3)]

1)**肝不全，肝機能障害**：肝不全（頻度不明[注 4)]）及び AST（GOT）（58.9%），ALT（GPT）（71.2%）等の上昇を伴う肝機能障害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減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと．

2)**骨髄抑制**：好中球減少（87.7%），白血球減少（64.4%），血小板減少（38.4%），貧血（32.9%），リンパ球減少（27.4%），発熱性好中球減少症（15.1%）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減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと．

3)**横紋筋融解症**：横紋筋融解症（1.4%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）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．

4)**重篤な過敏症**：過敏症（頻度不明[注 4)]）により死亡に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を直ちに中止し，適切な処置を行うこと．

5)**感染症**：肺炎（1.4%），敗血症性ショック（頻度不明[注 4)]）等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減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと．

注 3) 副作用の頻度は，国内臨床試験の成績に基づき記載した．

注 4) 海外で報告されたものについては頻度不明とした．

(2)その他の副作用[注 3)]

次のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて減量，休薬等の適切な処置を行うこと．

分類＼頻度	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明[注 4)]
消化器	悪心，食欲不振，便秘，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	浮動性めまい，末梢感覚性神経障害，不眠症	錯感覚
呼吸器			咳嗽，呼吸困難	
筋骨格系		筋肉痛，CK(CPK)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	発熱，疲労，浮腫	クレアチニン上昇，低カリウム血症，脱水，アルブミン減少，体重減少	静脈炎

注 3) 副作用の頻度は，国内臨床試験の成績に基づき記載した．

注 4) 海外で報告されたものについては頻度不明とした．

5.高齢者への投与

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

6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと．また，妊娠する可能性のある婦人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指導すること．［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．また，動物試験では精巣への影響及び遺伝毒性が認められている．］

(2)授乳中の婦人には本剤の投与期間中は授乳を避けさせること．［ヒトで乳汁移行に関するデータはない．］

7.小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．［国内における使用経験がない．］

8. 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない．

過量投与が行われた場合には，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，対症療法等の適切な処置を行うこと．

9.適用上の注意

(1) **調製時**

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．

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．

3)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．

(2) **投与経路**：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．

(3) **投与時**

1)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．

2)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．

＜調製方法＞

1)無菌的環境下の安全キャビネット内で，0.25 mg バイアルには 5 mL，1 mg バイアルには 20 mL 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．

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．

3)必要な量の溶解液をバイアルから抜き取り，500 mL ～ 1000 mL の生理食塩液の入った点滴バッグに注入する．

10.その他の注意

(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．

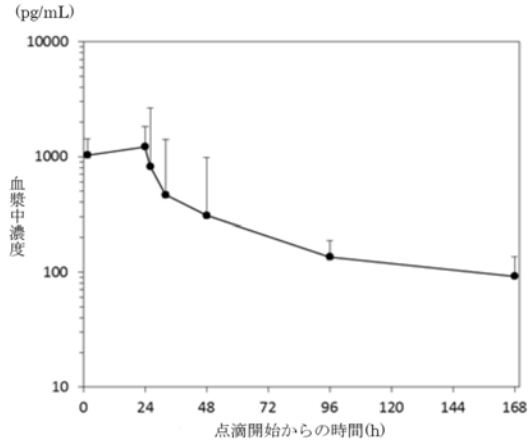
(2)ラットにトラベクテジン 50 μg/kg/日以上（AUC に基づく用量比較で臨床曝露量未満）を 3 週間ごとに反復投与したところ，精巣の精上皮変性，精子巨細胞の出現，精巣上体の細胞残屑及び雌において性周期の若干の遅延が認められている．また，サルにトラベクテジン 70 μg/kg/日（AUC に

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，未熟精巣の発生頻度増加が認められている．
(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．
(4)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．

【 薬 物 動 態 】

1.血漿中濃度 [1)~3)]

(1)日本人の悪性軟部腫瘍患者に本剤 1.2 mg/m^2 を 24 時間かけて点滴静注したときの血漿中トラベクテジン濃度は多相性の消失を示し，平均の最終相消失半減期は 107 時間であった．



本剤を 1.2 mg/m^2 で 24 時間点滴静注したときの血漿中トラベクテジン濃度推移

平均値+標準偏差（n=37）
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム：本剤投与開始約 30 分前に 20 mg を静脈内投与

本剤を 1.2 mg/m^2 で 24 時間点滴静注したときのトラベクテジンの薬物動態パラメータ

t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Vd_{ss} (L)
24.3 (1.47，27.2)	1660 (1720)	66.0 (24.7)	107 (29)	34.3 (10.4)	3040 (1170)

平均値（標準偏差）［t_{max}：中央値（範囲）］，t_{max} 及び C_{max} は n=37，その他は n=33
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム：本剤投与開始約 30 分前に 20 mg を静脈内投与

(2)外国人患者（固形癌，肉腫）に本剤を 24 時間かけて点滴静注[注5)]した場合，0.05～1.8 mg/m^2 の用量範囲で C_{max} 及び AUC_{48h} に用量比例性がみられた．
(3)外国人の固形癌患者に本剤 1.5 mg/m^2 を 24 時間かけて 21 日を 1 サイクルとして反復点滴静注[注5)]したときの C_{max}，AUC_{inf} 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^2，24 時間点滴静注[注5)]，海外データ）

サイクル	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Vd_Z (L)
1	24.1 (2.0，26.5)	1840 (1121)	56.8 (24.9)	103.2 (41.8)	54.7 (23.5)	7509 (3412)
2	23.5 (2.0，25.6)	1724 (1436)	58.1 (49.0)	77.4 (57.3)	71.0 (51.2)	5655 (3142)

平均値（標準偏差）［t_{max}：中央値（範囲）］，n=24（サイクル 1，t_{max} 及び C_{max} は n=23），n=20（サイクル 2）

2.分布 [4),5)]

In vitro 試験において，未変化体の血漿蛋白結合率は 10～100 ng/mL の濃度範囲で 97.28～97.77%であり，検討された濃度範囲において，概ね一定であった．
また，*in vitro* 試験において，トラベクテジンは P 糖蛋白（P-gp）の基質であることが示された．

3.代謝 [6),7)]

(1)*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た．
(2)^{14}C 標識トラベクテジン 1.1 mg をヒトに投与したときの総放射能の AUC_{inf} に対する未変化体の AUC_{inf} 比について，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（n=2）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（外国人データ）[注5)]．

4.排泄（外国人データ）[7)]

固形癌患者（n=8）に 1.1 mg の用量で ^{14}C 標識トラベクテジンを 24 時間又は 3 時間かけて点滴静注[注5)]したとき，17 日間までに投与された放射能の 57.6%が糞中に排泄され，10 日間までに尿中には 5.8%が排泄された．未変化体は排泄された放射能の 1%未満であった．

5.相互作用（外国人データ）[8)~10)]

(1) 固形癌患者（11 例）に本剤 0.2 又は 0.58 mg/m^2 を 3 時間かけて点滴静注*[4, 注5)]するとともに，ケトコナゾール*[5] 200 mg 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^2，用量補正）と比較して，本剤 0.58mg/m^2 投与時（8 例）の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 21 及び 66%増加した．
(2) 固形癌患者（8 例）にリファンピシン 600 mg（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^2 を 3 時間かけて点滴静注*[4, 注5)]（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_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 22 及び 38%低下した．
(3) 悪性軟部腫瘍患者（38 例）に本剤 1.3，1.5 又は 1.65 mg/m^2 を 3 時間かけて点滴静注[注5)]するとともに，デキサメタゾン 4 mg 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．

*[4]: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 20 mg を静脈内投与することとされた．
*[5]:経口剤は国内未承認
注 5) 本剤の承認用法・用量：1 回 1.2 mg/m^2（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．

【 臨 床 成 績 】

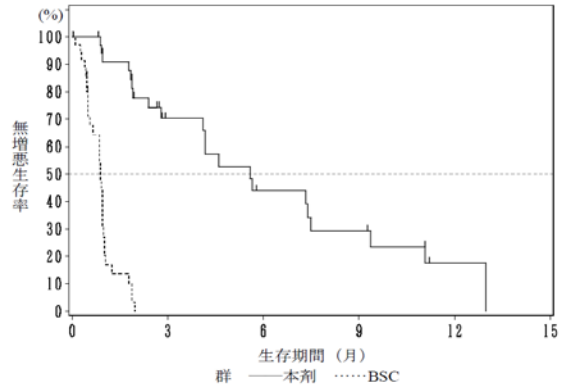
悪性軟部腫瘍　第 II 相臨床試験 [11)]

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あった．その結果，有効性解析対象例 73 例（本剤 37 例，BSC 36 例）での PFS において，本剤の BSC に対する優越性が確認された．

無増悪生存期間の結果

治療群	症例数	PFS中央値（月）（90%信頼区間）	p値[注6)]	ハザード比[注7)]（90%信頼区間）
本剤	37	5.6 （4.2，7.5）	< 0.0001	0.07 （0.03，0.14）
BSC	36	0.9 （0.9，1.0）		

注 6) 割付調整因子（組織型）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．
注 7) 割付調整因子（組織型）にて調整した Cox 比例ハザードモデルに基づき算出した．



リスク集合（症例数）					
本剤	37	16	9	6	1
BSC	36	–	–	–	–

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（独立判定）

【 薬 効 薬 理 】

1.抗腫瘍効果 [12)~17)]

本剤は，ヒト滑膜肉腫由来SYO-1細胞株，ヒトEwing肉腫由来SK-ES-1細胞株，ヒト胞巣型横紋筋肉腫由来SJCRH30細胞株，ヒト骨肉腫由来KHOS/NP細胞株，ヒト横紋筋肉腫由来RD細胞株及びヒト平滑筋肉腫由来SK-LMS-1細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて，腫瘍の増殖を抑制した．

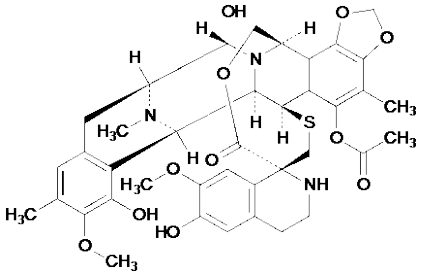
2.作用機序 [18)~27)]

本剤は，DNAの副溝部分に結合し，ヌクレオチド除去修復機構を阻害すること等により細胞死及び細胞周期停止を誘導し，腫瘍の増殖を抑制すると考えられている．

また，本剤は，ヒト粘液型脂肪肉腫及びヒトEwing肉腫において染色体転座により発現するそれぞれFUS-CHOPタンパク及びEWS-FLI1タンパクの転写因子としての機能を阻害し，がん関連遺伝子の発現を制御することが報告されている．

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：トラベクテジン(Trabectedin)

化学名：(1'*R*,6*R*,6a*R*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-Trihydroxy-7',9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-19-oxo-3',4',6a,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

分子式：$C_{39}H_{43}N_3O_{11}S$

分子量：761.84

融　点：155～162℃（分解）

性　状：白色の粉末である．*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．

【 承 認 条 件】

1.医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

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

【 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

【 主要文献及び文献請求先 】

1.主要文献

1)山谷英利:「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，社内資料，研究報告書 No.525(2015)

2) Misset J L：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”，社内資料，研究報告書 No.552(2015)

3) Komuro M：Statistical analysis to assess dose proportionality of the PK parameters of YONDELIS，社内資料，研究報告書 No.511(2015)

4) Vermeir M：The plasma protein binding and blood distribution of R279741 (ET-743) in animals and man，社内資料，研究報告書 No.515(2015)

5) Beumer J-H, et al.：Invest New Drugs, 25, 1(2006)

6) Vermeir M.：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. 社内資料，研究報告書 No.526(2015)

7) Hoogendam I：Mass balance study of ET-743 administered as a 3- or 24-Hour intravenous infusion to patients with advanced cancer，社内資料，研究報告書 No.517(2015)

8) Dirix L：An Open-Label, Multicenter Study to Assess the Potential Effects of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Trabectedin in Subjects with Advanced Malignancies, 社内資料，研究報告書 No.519(2015)

9) Sharma S：An Open-Label, Multicenter Study to Assess the Potential Effects of Rifampin on the Pharmacokinetics of Trabectedin in Subjects with Advanced Malignancies, 社内資料，研究報告書 No.520(2015)

10) Cubedo R：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，社内資料，研究報告書 No.553(2015)

11)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)

12)小森敏治　他：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，社内資料，研究報告書 No.501(2015)

13)小森敏治　他: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，社内資料，研究報告書 No.502(2015)

14)小森敏治　他：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，社内資料，研究報告書 No.503(2015)

15)小森敏治　他：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，社内資料，研究報告書 No.504(2015)

16)小森敏治　他：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，社内資料，研究報告書 No.505(2015)

17)小森敏治　他：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，社内資料，研究報告書 No.506(2015)

18) Pommier Y, et al.：Biochemistry, 35, 13303 (1996)

19) Zewail-Foote M, et al.：J Med Chem., 42, 2493 (1999)

20) Takebayashi Y, et al.：Nat Med., 7, 961 (2001)

21) Tavecchio M, et al.：Eur J Cancer, 44, 609(2008)

22) Minuzzo M, et al.：Proc Natl Acad Sci USA., 97, 6780(2000)

23) Friedman D, et al.：Cancer Res., 62, 3377(2002)

24) Allavena P, et al.：Cancer Res., 65, 2964(2005)
25) Germano G, et al.：Cancer Cell, 23, 249(2013)
26) Forni C, et al.：Mol Cancer Ther., 8, 449(2009)
27) Grohar PJ, et al.：Neoplasia, 13, 145(2011)

2.文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください.

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL 0120-20-4527　FAX 03-3293-2451

® Pharma Mar, S.A.（スペイン）登録商標

製造販売元 大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1-27
提携先 Pharma Mar Grupo Zeltia スペイン

YM15I01

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　申請する効能・効果（案）

本剤の申請する効能・効果（案）を以下に示した.

【 効 能 ・ 効 果 】
悪性軟部腫瘍

1.8.2.1.1　申請する効能・効果（案）の設定根拠

トラベクテジン（以下，本剤）は，Pharma Mar, S.A.により創製されたカリブ海産のホヤの一種 *Ecteinascidia turbinata* から単離されたトリス, テトラヒドロイソキノリン化合物である. 本剤の抗腫瘍効果発現に関する複雑な機序は完全には解明されていないが, 本剤が DNA の副溝部分と結合することが抗腫瘍効果を発揮するための最も重要な薬理作用であると考えられる. 本剤は DNA と結合し，ヌクレオチド除去修復機構及び相同組み換え経路の制御に加え，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で，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，これらの薬理作用を介して，細胞周期の異常を発生させ，最終的にアポトーシス及び細胞死を招くと考えた.

本邦において，アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に無効又は不適応となった悪性軟部腫瘍（STS）患者を対象とした 24 時間の投与法における本剤の臨床第 I 相試験（10045020 試験）を実施し，本邦での推奨用量（RD）を 1.2 mg/m^2 と決定した．その後，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 患者を対象に，本剤の無増悪生存期間（PFS）について best supportive care（BSC）を対照として比較するランダム化第 II 相試験（10045030 試験）及び 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安全性試験（10045040 試験）を実施した．10045030 試験には 76 名（トラベクテジンを投与する ET-743 投与群 39 名, BSC 群 37 名）を登録し, PFS について ET-743 投与群では BSC 群に対して増悪又は死亡のリスクが有意に減少した．有効性の副次評価項目についても，一貫して ET-743 投与群は BSC 群と比べ良好な結果であった．また，10045040 試験には 31 名を登録し，PFS は 10045030 試験と同様の傾向を認めた．これら国内 3 試験を総合した本剤の安全性プロファイルは，管理可能であり十分な忍容性が示された．したがって，本剤は染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に対し有用な薬剤と考えた．以上より，本剤は染色体転座が報告されている組織型の STS に対し，臨床的有効性が期待できると考え，効能・効果（案）として「下記の組織型に該当する悪性軟部腫瘍　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，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，線維形成性小細胞腫瘍，骨外性粘液型軟骨肉腫，間葉型軟骨肉腫，巨細胞性線維芽細胞腫，子宮内膜間質肉腫」を設定した．しかし，その後，審査の過程により，効能・効果は「悪性軟部腫瘍」とされた.

1.8.2.1.2　　効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示した.

効能・効果に関連する使用上の注意（案）	設定根拠
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.	1. 本剤の化学療法未治療例における有効性および安全性データが十分に得られていないことから設定した.
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.	2. 本邦で実施したランダム化第 II 相試験（10045030 試験）には全ての STS の組織型が組み入れられていないことから, 組み入れられていない組織型に対して本剤を使用する場合の注意喚起として設定した.
3. 「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．（「臨床成績」の項参照）	3. 10045030 試験に組み入れられた症例数は限られていることから, 慎重に適応患者の選択がなされるための注意喚起として設定した.

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　申請する用法・用量（案）

本剤の申請する用法・用量（案）を以下に示した.

【 用 法 ・ 用 量 】

通常, 成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2 mg/m^2（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.

1.8.3.1.1　申請する用法・用量（案）の設定根拠

本邦における本剤の用法・用量（案）は，本邦の臨床試験（10045020 試験，10045030 試験及び 10045040 試験）の成績に基づいて検討した.

第 I 相試験である 10045020 試験の投与方法は海外の承認投与方法と同じく，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（MTD）の半量である 0.9 mg/m^2 より投与を開始し，1.2 mg/m^2，1.5 mg/m^2（最大用量 : 海外 RD）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 RD を 1.2 mg/m^2 に決定した.

- 1.5 mg/m^2 の投与を受けた 3 名のうち 2 名に用量制限毒性（DLT）を認めた.
- 1.2 mg/m^2 及び 0.9 mg/m^2 の投与を受けた患者で DLT の発現はなかった.
- 1.2 mg/m^2 の投与を受けた患者の方が 1.5 mg/m^2 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 1.2 mg/m^2 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_{inf}）は海外臨床試験（第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 試験）で 1.5 mg/m^2 を投与された患者の AUC_{inf} に類似すると推察した.

10045020 試験に続き，RD である本剤 1.2 mg/m^2 を投与した時の有効性及び安全性について, 染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に BSC 群と比較した（10045030 試験）．本試験では開始用量を 1.2 mg/m^2 とし, 減量基準に該当する本剤の副作用が発現した場合や患者の状態に応じて投与量を 0.2 mg/m^2 ずつ 2 段階（1.0 mg/m^2，0.8 mg/m^2）まで減量できることとした．なお，一度本剤の投与量を減量した場合，増量は行わないこととした．また，次サイクル開始基準を設定し，基準を満たした場合に次サイクルを開始することとした.

10045030 試験成績から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 1.2 mg/m^2 の有効性が確認され, 安全性も忍容可能なプロファイルであり, 10045040 試験でも同様であった．また，10045030 試験成績から ET-743 投与群の薬物動態は 10045020 試験と同等であった.

したがって，用法・用量（案）として「通常，成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2 mg/m^2（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.」と設定した.

1.8.3.1.2　　用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示した.

<table>
<tr><th>用法・用量に関連する使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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.</td><td>1. これまでに STS 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および安全性データが得られていないことから設定した.</td></tr>
<tr><td>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.</td><td>2. 本剤は薬液が漏出した場合, 重度の組織障害を引き起こすおそれがあることから，注意喚起として設定した（海外で実施された試験で末梢から投与した 12 名の患者において静脈炎が 8 名（66.7%）に発現した）.</td></tr>
<tr><td>3. 本剤の投与時には生理食塩液（点滴静注用 0.25mg：5 mL，点滴静注用 1mg：20 mL）により溶解してトラベクテジン 0.05 mg/mL の濃度にした後, 必要量を注射筒で抜き取り, 500 mL 以上の生理食塩液で希釈すること.</td><td>3. 安定性試験結果及び海外の添付文書を参考に設定した.</td></tr>
<tr><td>4. 本剤の投与にあたっては，以下の基準を参考に必要に応じて，休薬又は減量すること.
(1)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＞
<table>
<tr><th>項目</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>1500 /mm^3 以上</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン</td><td>9.0 g/dL 以上</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>10×10^4 /mm^3 以上</td></tr>
<tr><td>アルブミン</td><td>2.5 g/dL 以上</td></tr>
<tr><td>総ビリルビン</td><td>1.5 mg/dL 以下</td></tr>
<tr><td>AST（GOT）</td><td rowspan="4">施設基準値上限の 2.5 倍以下</td></tr>
<tr><td>ALT（GPT）</td></tr>
<tr><td>ALP*[1]</td></tr>
<tr><td>CK（CPK）</td></tr>
<tr><td>クレアチニンクリアランス*[2]</td><td>30 mL/min 以上</td></tr>
</table>
*[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.</td><td>4. 100405030 試験で設定した投与開始基準及び減量基準に基づき設定した.</td></tr>
</table>

(2)「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 0.8 mg/m^2 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	1.5 mg/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）	
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*^{3} 以上

*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	1.2 mg/m^2
1 段階減量	1.0 mg/m^2
2 段階減量	0.8 mg/m^2

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示した.

使用上の注意（案）	設定根拠
【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.	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記載に準じて設定した.
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）	1. 重篤な過敏症が発現する可能性があることから設定した. 2. ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行が確認され，また，動物試験では精巣への影響及び遺伝毒性が認められている．これらの結果より，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.
【使用上の注意】 **1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある．］ (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．］ (3)　肝機能障害のある患者[安全性は確立していない.]	(1) 国内外の臨床試験で骨髄抑制が高い割合で発現しており，既存の骨髄抑制を悪化させる可能性があることから設定した. (2) 国内外の臨床試験で骨髄抑制が高い割合で発現しており，骨髄抑制により肺炎や敗血症等の重症な感染症を引き起こす可能性があることから設定した. (3) 肝機能障害患者を対象とした臨床試験の結果はない．しかし，本剤は主に肝臓で代謝され, また, 本剤と強力なCYP阻害剤であるケトコナゾールを併用した海外臨床試験で，本剤の全身曝露量が約66%増加することが明らかになっていることから設定した.

2.重要な基本的注意

(1) 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．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うこと．

(1) 国内外の臨床試験でグレード 3 以上の AST 増加及び ALT 増加の発現割合は高いことから，定期的な肝機能検査の実施や十分な観察を促すために設定した．

(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．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うこと．

(2) 国内外の臨床試験でグレード 3 以上の骨髄抑制の発現割合は高く，それに伴い重症の感染症があらわれるおそれがあることから，定期的な血液検査の実施や十分な観察を促すために設定した．

(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（CPK）の検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(3) 国内外の臨床試験で横紋筋融解症の発現割合は低いが，発現した場合，不可逆的な転帰をたどる事象であることから，定期的な CK（CPK）の検査の実施や十分な観察を促すために設定した．

(4) 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．（「その他の注意」の項参照）

(4) 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ことから設定した．

3.相互作用

本剤は，主にチトクローム P450（CYP）3A4 により代謝される．

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2)]，クラリスロマイシン，アプレピタント等）	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．（「薬物動態」の項参照）	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．	ケトコナゾールと本剤を併用した海外臨床試験の結果をもとに設定した．
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・	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．（「薬物動態」の項参照）	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．	リファンピシンと本剤を併用した海外臨床試験の結果をもとに設定した．

ワート）含有食品等） 注 2) 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.	
4.副作用 **＜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 1.2 mg/m^2 で投与した患者 73 名で発現した副作用に基づき，発現割合が 30%以上の副作用を記載した.
(1) 重大な副作用[注 3)] 1) **肝不全，肝機能障害**：肝不全（頻度不明[注 4)]）及び AST（GOT）（58.9%），ALT（GPT）（71.2%）等の上昇を伴う肝機能障害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減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと.	1) 国内外の臨床試験で AST 増加及び ALT 増加が高い割合で発現しており，海外臨床試験及び製造販売後では肝機能障害による死亡例も報告されていることから，十分な観察を促すとともに，発現時の対応についても注意喚起を行うために設定した.
2) **骨髄抑制**：好中球減少（87.7%），白血球減少（64.4%），血小板減少（38.4%），貧血（32.9%），リンパ球減少（27.4%），発熱性好中球減少症（15.1%）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減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと.	2) 国内外の臨床試験で骨髄抑制が高い割合で発現していることから，十分な観察を促すとともに，発現時の対応についても注意喚起を行うために設定した.
3) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症（1.4%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）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.	3) 国内外での臨床試験で横紋筋融解症の発現割合は低いが，発現した場合，不可逆的な転帰をたどる事象であることから，十分な観察を促すとともに，発現時の対応についても注意喚起を行うために設定した.
4) **重篤な過敏症**：過敏症（頻度不明[注 4)]）により死亡に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を直ちに中止し，適切な処置を行うこと.	4) 海外の製造販売後で，死亡に至る過敏症が 1 名報告されていることから，十分な観察を促すとともに，発現時の対応についても注意喚起を行うために設定した.

<table>
<tr>
<td>5) 感染症：肺炎（1.4%），敗血症性ショック（頻度不明注4)）等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減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと．

注 3) 副作用の頻度は，国内臨床試験の成績に基づき記載した．
注 4) 海外で報告されたものについては頻度不明とした．</td>
<td>5) 国内外の臨床試験で骨髄抑制に起因する感染症が発現していることから，十分な観察を促すとともに，発現時の対応についても注意喚起を行うために設定した．</td>
</tr>
<tr>
<td>(2) その他の副作用注3)
次のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて減量，休薬等の適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th>分類＼頻度</th><th>20%以上</th><th>5～20%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注4)</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心，食欲不振，便秘，嘔吐</td><td>口内炎，下痢，味覚異常</td><td>消化不良，腹痛</td><td>膵炎</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>γ-GTP 上昇</td><td>ALP 上昇，ビリルビン上昇</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい，末梢感覚性神経障害，不眠症</td><td>錯感覚</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>咳嗽，呼吸困難</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>筋肉痛，CK(CPK)上昇</td><td>関節痛，背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>潮紅</td><td>低血圧</td></tr>
<tr><td>皮膚・皮下組織系</td><td></td><td></td><td>脱毛，注射部位反応</td><td>注射部位壊死，注射部位紅斑，注射部位疼痛，皮下溢血</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td>発熱，疲労，浮腫</td><td>クレアチニン上昇，低カリウム血症，脱水，アルブミン減少，体重減少</td><td>静脈炎</td></tr>
</table>
注 3) 副作用の頻度は，国内臨床試験の成績に基づき記載した．
注 4) 海外で報告されたものについては頻度不明とした．</td>
<td>国内臨床試験のうち，本剤の初回投与量を 1.2 mg/m^2 で投与した患者 73 名に発現した副作用，海外臨床試験及び製造販売後で発現した副作用に基づき記載した．</td>
</tr>
<tr>
<td>5.高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること．</td>
<td>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く，状態に注意しながら投与することが必要と考えられるため設定した．</td>
</tr>
<tr>
<td>6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与し</td>
<td>(1) ラットで本剤の胎盤及び胎児への移行</td>
</tr>
</table>

ないこと. また, 妊娠する可能性のある婦人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指導すること．［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．また，動物試験では精巣への影響及び遺伝毒性が認められている. ］ (2) 授乳中の婦人には本剤の投与期間中は授乳を避けさせること.［ヒトで乳汁移行に関するデータはない. ］	が確認され，また，動物試験では精巣への影響及び遺伝毒性が認められている．これらの結果より，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. (2) 乳汁分泌に関する非臨床試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設定した.
7.小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．［国内における使用経験がない．］	本邦における臨床試験で 15 歳以下の小児等での使用経験はないことから設定した.
8.過量投与 本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない. 過量投与が行われた場合には，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，対症療法等の適切な処置を行うこと.	本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない．そのため，過量投与が行われた場合には症状に応じた対症療法等の適切な処置を行う必要があることから設定した.
9.適用上の注意 **(1)調製時** 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. 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. 3)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. **(2)投与経路**：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. **(3)投与時** 1)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. 2)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.	安定性試験結果及び海外の添付文書を参考に設定した.

＜調製方法＞ 1)無菌的環境下の安全キャビネット内で，0.25 mg バイアルには 5 mL，1 mg バイアルには 20 mL 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． 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． 3)必要な量の溶解液をバイアルから抜き取り，500 mL～1000 mL の生理食塩液の入った点滴バッグに注入する．	
10.その他の注意 (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． (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 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，未熟精巣の発生頻度増加が認められている． (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． (4) 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．	(1)～(3)本剤の非臨床試験の結果に基づき記載した． (4) 海外臨床試験及び製造販売後で，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現したと報告されていることから設定した．

ヨンデリス点滴静注用 0.25 mg

ヨンデリス点滴静注用 1 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

大鵬薬品工業株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

1.9.1.1　トラベクテジン

平成 26 年 9 月 17 日付薬食審査発 0917 第 2 号により通知された.

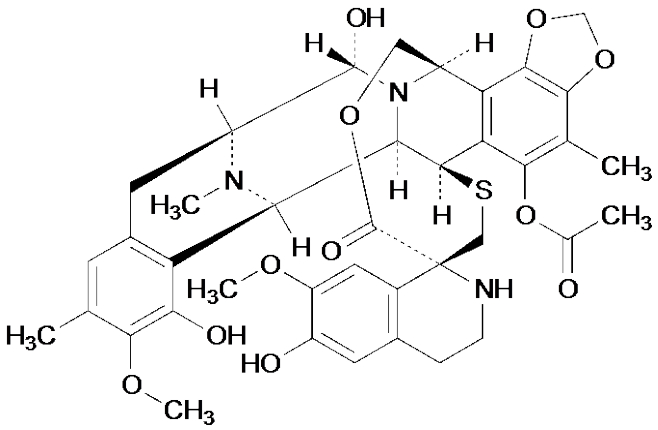
日本名：トラベクテジン

英　名：Trabectedin

化学名：

(1'*R*,6*R*,6a*R*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-Trihydroxy-7',9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-19-oxo-3',4',6a,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

構造式：



1.9.2　INN

1.9.2.1　Trabectedin

trabectedin

(1'*R*,6*R*,6a*R*,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-octahydrospiro[6,16-(epithiopropanooxymethano)-7,13-imino-6a*H*-1,3-dioxolo[7,8]isoquino[3,2-*b*][3]benzazocine-20,1'(2'*H*)-isoquinolin]-5-yl acetate

【WHO Drug Information, Vol.16, No.3, 2002, r-INN:List 48, P262】

ヨンデリス点滴静注用 0.25 mg

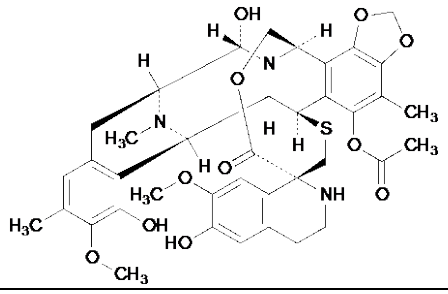
ヨンデリス点滴静注用 1 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	酢酸　(1'*R*,6*R*,6a*R*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-トリヒドロキシ-7',9-ジメトキシ-4,10,23-トリメチル-19-オキソ-3',4',6a,7,12,13,14,16-オクタヒドロ-2'*H*,6*H*-スピロ[6,16-(エピチオプロパノオキシメタノ)-7,13-エピミノベンゾ[4,5]アゾシノ[1,2-*b*][1,3]ジオキソロ[4,5-*h*]イソキノリン-20,1'-イソキノリン]-5-イル（別名　トラベクテジン）及びその製剤
構造式	
効能・効果	悪性軟部腫瘍
用法・用量	通常，成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2 mg/m^2（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．
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：トラベクテジン 製剤：ヨンデリス点滴静注用 0.25mg（1 バイアル中トラベクテジン 0.25 mg 含有） ヨンデリス点滴静注用 1mg（1 バイアル中トラベクテジン 1 mg 含有）
毒性	急性毒性

概略の致死量（μg/kg）	静脈内
マウス♂	100～150
ラット♂	75～100
ラット♀	50～100
イヌ♂♀	>35

反復毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（μg/kg/day）	無毒性量（μg/kg/day）	主な所見
マウス	5 日	静脈内	40, 60, 80	<40	死亡（40 μg/kg/day 以上），呼吸困難，運動失調，衰弱，痙攣，リンパ・造血組織障害（好中球数，好酸球数，赤血球数，網状赤血球数の減少，脾臓及び肝臓の髄外造血細胞数の減少，骨髄細胞減少）など
ラット	3 サイクル（1 回/3 週）	静脈内	2.5, 10, 25, 50, 75	<2.5	死亡・安楽死（50 μg/kg/day 以上），体重減少，肝障害（ALP，AST，ALT，総ビリルビンの増加，肝細胞壊死，胆管の炎症及び増殖，胆管炎），リンパ・造血組織障害（貧血，白血球数減少，骨髄細胞の減少，リンパ系組織の萎縮），投与部位の障害

						（炎症及び壊死），消化管障害（単細胞壊死，潰瘍及び上皮萎縮）など
	イヌ/ビーグル	5 日	静脈内	5, 8, 11	<5	体重減少，摂餌量減少，リンパ・造血組織障害（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），肝障害（グリコーゲン減少，門脈周囲の炎症，浮腫及び胆管過形成，ALP，ALT，AST，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，コレステロールの増加，総蛋白，アルブミンの減少）など
	サル/カニクイ	4 サイクル（1 回/3 週）	静脈内	サイクル 1～3：25, 50, 75 サイクル 4:75, 100, 120	<25	安楽死（75 µg/kg/day 以上），自発運動低下，リンパ・造血組織障害（白血球数の減少，貧血，脾臓，胸腺の縮小化，骨髄細胞の減少，脾臓及び胸腺のリンパ球減少），肝障害（AST，ALT の増加，肝臓の腫大，硬化，肝細胞肥大壊死，類洞及び門脈域の炎症性細胞），投与部位・血管の障害（静脈炎，血栓性静脈炎，静脈壁の壊死及びコラーゲン分解，静脈周囲の出血，炎症性細胞，皮下組織筋肉の変性，壊死性ミオパシー），腎障害（腎尿細管拡張），CPK の増加など
	サル/カニクイ	3 サイクル（1 回/週×3 回） 4 サイクル（1 回/3 週）	静脈内	10, 20, 30, 70	<10	死亡・ 安楽死（70 µg/kg/day），リンパ・造血組織障害（白血球数の減少，貧血，骨髄細胞減少，胸腺及びリンパ節のリンパ球減少），肝障害（AST，ALT，LDH の増加），消化管障害（腸管の癒着，外壁の肥厚及び粘膜の壊死，盲腸の拡張及び出血，結腸/直腸の壊死性潰瘍），腎障害（尿細管性腎症，電解質障害），フィブリノーゲンの増加，CPK の増加など
	サル/カニクイ	4 サイクル（1 回/3 週）	静脈内	25, 50, 70	<25	死亡・安楽死（50 µg/kg/day 以上），投与部位の障害（腫脹，発赤，硬結，炎症，変性，壊死），リンパ・造血組織障害（胸腺のリ

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>ンパ球減少，骨髄の細胞減少），腎障害（尿素窒素，クレアチニンの増加，無機リン低値，腎臓の蒼白化，腫大，尿管拡張），フィブリノーゲン増加，CPK 増加など</td></tr>
<tr><td>サル/カニクイ</td><td>4～8 サイクル（1 回/3 週）</td><td>静脈内</td><td>25, 35, 50, 65</td><td><25</td><td>死亡・安楽死（35 μg/kg/day 以上），四肢の活動制限，筋緊張の低下，異常歩行，摂餌量減少，造血組織障害（白血球数，好中球数減少），肝障害（ALP 増加，類洞の貪食細胞，炎症性細胞），投与部位の障害（血管周囲炎，線維化，壊死，隣接組織との腫瘤形成），腎障害（尿素窒素，クレアチニンの増加，間質の線維化炎症，尿細管の好塩基性化，拡張，腎盂拡張），膵臓障害（膵腺房の脱顆粒）など</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>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。
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>66</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>46</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>40</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>35</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>29</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>64</td></tr>
<tr><td>ALT（GPT）上昇</td><td>52</td></tr>
<tr><td>白血球減少</td><td>47</td></tr>
<tr><td>AST（GOT）上昇</td><td>43</td></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>28</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>大鵬薬品工業株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

ヨンデリス点滴静注用 0.25 mg

ヨンデリス点滴静注用 1 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

大鵬薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

3.1 第 3 部（モジュール 3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1.1	[redacted]	名称	—	—	評価
3.2.S.1.2	[redacted]	構造	—	—	評価
3.2.S.1.3	[redacted]	一般特性	[redacted]	—	評価
3.2.S.2.1	[redacted]	製造業者	—	—	評価
3.2.S.2.2	[redacted]	製造方法及びプロセス・コントロール	—	—	評価
3.2.S.2.3	[redacted]	原材料の管理	—	—	評価
3.2.S.2.4	[redacted]	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	評価
3.2.S.2.5	[redacted]	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	評価
3.2.S.2.6	[redacted]	製造工程開発の経緯	—	—	評価
3.2.S.3.1	[redacted]	構造その他特性の解明	[redacted]	—	評価
3.2.S.3.2	[redacted]	不純物	[redacted]	—	評価
3.2.S.4.1	[redacted]	規格及び試験方法	[redacted]	—	評価
3.2.S.4.2	[redacted]	試験方法（分析方法）	[redacted]	—	評価
3.2.S.4.3	[redacted]	試験方法（分析方法）の分析法バリデーション	[redacted]	—	評価
3.2.S.4.4	[redacted]	ロット分析	[redacted]	—	評価
3.2.S.4.5	[redacted]	規格及び試験方法の妥当性	[redacted]	—	評価
3.2.S.5	[redacted]	標準品又は標準物質	[redacted]	—	評価
3.2.S.6	[redacted]	容器及び施栓系	—	—	評価
3.2.S.7.1	[redacted]	安定性のまとめ及び結論	[redacted]	—	評価
3.2.S.7.2	[redacted]	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[redacted]	—	評価
3.2.S.7.3	[redacted]	安定性データ	[redacted]	—	評価

3.2.P　製剤

CTD No.- 資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1	[redacted]	製剤及び処方	[redacted]	—	評価
3.2.P.2.1	[redacted]	製剤成分	[redacted]	—	評価
3.2.P.2.2	[redacted]	製剤	[redacted]	—	評価
3.2.P.2.3	[redacted]	製造工程の開発の経緯	[redacted]	—	評価
3.2.P.2.4	[redacted]	容器及び施栓系	[redacted]	—	評価
3.2.P.2.5	[redacted]	微生物学的観点からみた特徴	[redacted]	—	評価
3.2.P.2.6	[redacted]	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	[redacted]	—	評価
3.2.P.3.1	[redacted]	製造者	大鵬薬品工業株式会社[redacted]	—	評価
3.2.P.3.2	[redacted]	製造処方	[redacted]	—	評価
3.2.P.3.3	[redacted]	製造工程およびプロセス・コントロール	[redacted]	—	評価
3.2.P.3.4	[redacted]	重要工程及び重要中間体の管理	[redacted]	—	評価
3.2.P.3.5	[redacted]	プロセス・バリデーション／プロセス評価	[redacted]	—	評価
3.2.P.4	[redacted]	添加剤の管理	[redacted]	—	評価
3.2.P.5.1	[redacted]	規格及び試験方法	大鵬薬品工業株式会社[redacted]	—	評価

3.2.P.5.2	[redacted]	試験方法（分析方法）	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
3.2.P.5.4	[redacted]	ロット分析	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
3.2.P.5.5	[redacted]	不純物の特性	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
3.2.P.5.6	[redacted]	規格及び試験方法の妥当性	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
3.2.P.6	[redacted]	標準品及び標準物質	[redacted]	—	評価
3.2.P.7	[redacted]	容器及び施栓系	[redacted]	—	評価

3.2.P.8.1.1	[redacted]	安定性試験	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	—	評価
3.2.P.8.2	[redacted]	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	—	評価

3.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著　者	表　題	掲載誌・その他
3.3.1	Michael J. Pikal	FRREZE DRYING	Encyclopedia of Pharmaceutical Technology

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

CTD No.- 資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1.1	[redacted]	ヒト悪性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 [redacted]	[redacted]～	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	―	評価
4.2.1.1.2	[redacted]	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 [redacted]	[redacted]～	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	―	評価
4.2.1.1.3	[redacted]	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 [redacted]	[redacted]～	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	―	評価
4.2.1.1.4	[redacted]	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 [redacted]	[redacted]～	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	―	評価
4.2.1.1.5	[redacted]	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 [redacted]	[redacted]～	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	―	評価

4.2.1.1.6	[redacted]	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 [redacted]	[redacted]～	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価
4.2.1.1.7	[redacted]	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 [redacted]	[redacted]～	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	—	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.3.1	[redacted]	Single Dose Intravenous Safety Pharmacology Study in the Rat: Modified Irwin's Test. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.1.3.2	[redacted]	Effects of trabectedin (ET-743; R279741; JNJ−17027907−AAA−23605869; yondelis^{TM}) on the membrane K^+ current (I_{Kr}) in HERG-transfected HEK293 cells compared to astemizole [anti-tumor drug] [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	参考
4.2.1.3.3	[redacted]	Effect of Trabectedin (ET-743) on General Haemodynamics and Respiratory Variables in Anaesthetised Cynomolgus Primates. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価

*[redacted]

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1.1	[redacted]	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of R279741 in rat EDTA plasma. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	参考
4.2.2.1.2	[redacted]	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of R279741 in monkey EDTA plasma. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	参考
4.2.2.1.3	[redacted]	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of R279741 in monkey tissue homogenate. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	参考

*[redacted]

4.2.2.2 吸収

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2.1	[redacted]	Comparative pharmacokinetic study after single intravenous administration of ET-743 and its N-desmethyl derivative, ET-729, in male and female mice. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.2.2.2	[redacted]	Plasma kinetics and tissue distribution of R279741 after a single intravenous bolus of ^{14}C-R279741 at 61 µg/kg in the male Sprague-Dawley rat. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価

*[redacted]

4.2.2.3 分布

CTD No.- 資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.3.1	[redacted]	Mass balance study of ^{14}C-ET-743 in rats. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.2.3.2	[redacted]	Tumor tissue distribution of ^{14}C-R279741 (^{14}C-ET-743) following single intravenous administration at 200 µg/kg in MCF7 human mammary carcinoma implanted female Balb/c nude mice. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.2.3.3	[redacted]	Toxicology and disposition of ET-743 in mdr1ab knockout mice and wild-type controls. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.2.3.4	[redacted]	The plasma protein binding and blood distribution of R279741 (ET-743) in animals and man. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.2.3.5	[redacted]	Protein binding of ET-743 and displacement by various ligands at clinically relevant plasma concentrations. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.2.3.6	[redacted]	Placental and embryo fetal transfer study of ^{14}C-ET-743 in pregnant rats [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価

*[redacted]

4.2.2.4 代謝

CTD No.- 資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4.1	[redacted]	The *in-vitro* metabolism of R279741 (ET-743) in liver subcellular fractions and blood of male and female mouse, male and female rat, female rabbit, male dog and man, and in liver subcellular fractions and plasma of male Cynomolgus monkey. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.2.4.2	[redacted]	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.（付：MEMO TO FINAL REPORT）[redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.2.4.3	[redacted]	The *in-vitro* metabolism of R279741 (ET-743) in hepatocyte primary cell cultures of rat, mouse, cynomolgus monkey and man. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.2.4.4	[redacted]	The biliary excretion of R279741 (ET-743) and its metabolites in the rat after a single i.v. bolus administration of ^{14}C-R279741 at 0.08 mg/kg [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.2.4.5	[redacted]	Study on the possible induction and/or inhibition of hepatic drug metabolizing enzymes by R279741 (ET-743) in male and female SPF Sprague-Dawley rats, after 3 cycles of intravenous 3-hour infusions, administered every 3 weeks over a period of 6 weeks, at doses of 0, 10, 25, 50 and 75 µg/kg body weight/cycle in males and 0, 2.5, 10, 25 and 50 µg/kg body weight/cycle in females [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価

4.2.2.4.6	[redacted]	A study of the effects of Ecteinascidin 743 (R279741) on some hepatic enzyme activities after administration by intravenous infusion to male and female Cynomolgus monkeys. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.2.4.7	[redacted]	A study of the effects of trabectedin on some hepatic enzyme activities after administration by intravenous infusion to male and female Cynomolgus monkeys. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価

*[redacted]

4.2.2.5 排泄

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.5.1	[redacted]	Pharmacokinetic study of ^{14}C-ET-743 in rats. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.2.5.2	[redacted]	Biliary excretion study of ^{14}C-ET-743 in rats. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.6.1	[redacted]	Effects of trabectedin on selected cytochrome P450 activities in human liver microscomes: Prediction of drug interactions [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.2.6.2	[redacted]	ADME Profile: Cytochrome P450 Inhibition - Study of compound ET 743 - [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.2.6.3	[redacted]	Study on the potential CYP induction by ET-743 in human cultured hepatocytes. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.- 資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1.1	[redacted]	A single dose toxicity and recovery investigation in the mouse by the intravenous route with ET 743. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.3.1.2	[redacted]	Ecteinascidin 743 (NSC 648766) single dose toxicity study in Fischer 344 rats. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.3.1.3	[redacted]	Single dose intravenous toxicity study with 2-week recovery in the rat [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	参考
4.2.3.1.4	[redacted]	Single dose intravenous toxicity study with 3-week recovery in the rat [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.3.1.5	[redacted]	Toxicokinetics of R279741 in the Sprague-Dawley rat in a single dose intravenous toxicity study with 3-week recovery (Exp. No. 5558) on R279741 at 50 μg/kg body weight, given intravenously by a 3-h or 24-h infusion. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.3.1.6	[redacted]	Ecteinascidin 743 (NSC 648766) single dose toxicity study in Beagle dogs. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価

*[redacted]

4.2.3.2　反復投与毒性試験

CTD No.- 資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.2.1	[redacted]	Five daily dose toxicity study of ecteinascidin 743 (NSC-648766) in CD_2F_1 mice. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.3.2.2	[redacted]	6-week intermittent intravenous toxicity study with 3-week recovery in the rat. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.3.2.3	[redacted]	Toxicokinetics of R279741 in the Sprague-Dawley rat in a 6-week intermittent intravenous toxicity study with 3-week recovery in the rat (Exp.No. 5536) on R279741 at 2.5 (only for females), 10, 25, 50 and 75 (only for males) µg/kg body weight/ 3 weeks, given intravenously by a 3-h infusion. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.3.2.4	[redacted]	Intravenous toxicity study of ecteinascidin 743 (ET743) administered for five consecutive days in Beagle dogs. [redacted]	[redacted]～	[redacted]**, [redacted]**	—	参考
4.2.3.2.5	[redacted]	Dose range-finding toxicity study following 4-cycles of administration by intravenous infusion to cynomolgus monkeys [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.3.2.6	[redacted]	Toxicokinetics of R279741 in the Cynomolgus monkey in a dose range-finding toxicity study following 4 cycles of administration by intravenous infusion to Cynomolgus monkeys (Exp. No. 5537; CIT No. 23466 TCP) [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	参考
4.2.3.2.7	[redacted]	Dose range-finding toxicity study following 3 or 4-cycles of administration by intravenous infusion to cynomolgus monkeys [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.3.2.8	[redacted]	Toxicokinetics of R279741 in the Cynomolgus monkey in a 3-month intermittent dose range finding toxicity study following 3 or 4 cycles of administration by 3-h intravenous infusions (Exp. No. 5702, CIT No. 25023 TSP) [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価

4.2.3.2.9	[redacted]	Chronic toxicity study following 4-cycles of administration by intravenous infusion to cynomolgus monkeys [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	参考
4.2.3.2.10	[redacted]	Trabectedin (ET-743): Chronic Toxicity Study Following 8 Cycles of Administration by Intravenous Infusion to Cynomolgus Monkeys With 8 Weeks of Recovery. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価

*[redacted]

**[redacted]

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *in vitro* 試験

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.3.1.1	[redacted]	Salmonella/Escherichia coli plate incorporation mutagenicity assay. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.3.3.1.2	[redacted]	In vitro mammalian chromosome aberration test. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価

4.2.3.3.2 *in vivo* 試験

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.3.2.1	[redacted]	Mammalian erythrocyte micronucleus test. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.-資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.5.2.1	[redacted]	Intravenous dose range-finding developmental toxicity study of ecteinascidin 743 (ET-743) in rats. [redacted]	[redacted]～	[redacted]**, [redacted]**	—	参考
4.2.3.5.2.2	[redacted]	Intravenous developmental toxicity study of ecteinascidin 743 (ET-743) in rats. [redacted]	[redacted]～	[redacted]**, [redacted]**	—	参考
4.2.3.5.2.3	[redacted]	Intravenous dose range-finding developmental toxicity study of ecteinascidin 743 (ET-743) in rabbits. [redacted]	[redacted]～	[redacted]**, [redacted]**	—	参考
4.2.3.5.2.4	[redacted]	Intravenous developmental toxicity study of ecteinascidin 743 (ET-743) in rabbits. [redacted]	[redacted]～	[redacted]**, [redacted]**	—	参考

**[redacted]

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No.-資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.6.1	[redacted]	Acute intravenous and paravenous study of the irritation potential of ecteinascidin (ET-743) in rabbits. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.3.6.2	[redacted]	Local tolerability / tissue reaction study of Trabectedin in female New-Zealand White rabbits [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価

*[redacted]
**[redacted]

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.3.1	[redacted]	Comparative study on the metabolism of ET-743 in four different species. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	参考
4.2.3.7.3.2	[redacted]	Cytotoxicity of ET-743 and ET-729 on hepatocytes, hepatic and non-hepatic cell lines. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	参考

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.5.1	[redacted]	Single dose intravenous maximum tolerated dose comparative study of ET-743 and ET-729 in the CD-1 mouse. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	参考

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6.1	[redacted]	Single dose intravenous toxicity study with 3-week recovery in the rat. [redacted]	[redacted]～	[redacted]*	—	評価
4.2.3.7.6.2	[redacted]	Single dose intravenous infusion (3H) toxicity study in rats Followed by a 3-week treatment-free period. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	評価
4.2.3.7.6.3	[redacted]	Single dose intravenous infusion (3h) toxicity study in rats followed by a 3-day or 3-week treatment-free period [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	参考

*[redacted]

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	掲載誌・その他
4.3.1	Sakai R, Rinehart KL, Guan Y, Wang AH.	Additional antitumor ecteinascidins from a Caribbean tunicate: crystal structures and activities in vivo.	Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:11456-11460.
4.3.2	Pommier Y, Kohlhagen G, Bailly C, Waring M, Mazumder A, Kohn KW.	DNA sequence- and structure-selective alkylation of guanine N2 in the DNA minor groove by ecteinascidin 743, a potent antitumor compound from the Caribbean tunicate Ecteinascidia turbinata.	Biochemistry. 1996;35:13303-13309.
4.3.3	Herrero AB, Martín-Castellanos C, Marco E, Gago F, Moreno S.	Cross-talk between nucleotide excision and homologous recombination DNA repair pathways in the mechanism of action of antitumor trabectedin.	Cancer Res. 2006;66:8155-8162.
4.3.4	Marco E, David-Cordonnier MH, Bailly C, Cuevas C, Gago F.	Further insight into the DNA recognition mechanism of trabectedin from the differential affinity of its demethylated analogue ecteinascidin ET729 for the triplet DNA binding site CGA.	J Med Chem. 2006;49:6925-6929.
4.3.5	Marco E, Gago F.	DNA structural similarity in the 2:1 complexes of the antitumor drugs trabectedin (Yondelis) and chromomycin A3 with an oligonucleotide sequence containing two adjacent TGG binding sites on opposing strands.	Mol Pharmacol. 2005;68:1559-1567.
4.3.6	Seaman FC, Hurley LH.	Molecular basis for the DNA sequence selectivity of Ecteinascidin 736 and 743: Evidence for the dominant role of direct readout via hydrogen bonding.	J Am Chem Soc. 1998;120:13028-13041.
4.3.7	Zewail-Foote M, Hurley LH.	Ecteinascidin 743: a minor groove alkylator that bends DNA toward the major groove.	J Med Chem. 1999;42:2493-2497.
4.3.8	Takebayashi Y, Pourquier P, Zimonjic DB, Nakayama K, Emmert S, Ueda T, et al.	Antiproliferative activity of ecteinascidin 743 is dependent upon transcription-coupled nucleotide-excision repair.	Nat Med. 2001;7:961-966.
4.3.9	Zewail-Foote M, Li VS, Kohn H, Bearss D, Guzman M, Hurley LH.	The inefficiency of incisions of ecteinascidin 743-DNA adducts by the UvrABC nuclease and the unique structural feature of the DNA adducts can be used to explain the repair-dependent toxicities of this antitumor agent.	Chem Biol. 2001;8:1033-1049.
4.3.10	Damia G, Silvestri S, Carrassa L, Filiberti L, Faircloth GT, Liberi G,et al.	Unique pattern of ET-743 activity in different cellular systems with defined deficiencies in DNA-repair pathways.	Int J Cancer. 2001;92:583-588.
4.3.11	Tavecchio M, Natoli C, Ubezio P, Erba E, D'Incalci M.	Dynamics of cell cycle phase perturbations by trabectedin (ET-743) in nucleotide excision repair (NER)-deficient and NER-proficient cells, unravelled by a novel mathematical simulation approach.	Cell Prolif. 2007;40:885-904.
4.3.12	Schöffski P, Taron M, Jimeno J, Grosso F, Sanfilipio R, Casali PG, et al.	Predictive impact of DNA repair functionality on clinical outcome of advanced sarcoma patients treated with trabectedin: a retrospective multicentric study.	Eur J Cancer. 2011;47:1006-1012.

4.3.13	Aune GJ, Takagi K, Sordet O, Guirouilh-Barbat J, Antony S, Bohr VA, et al.	Von Hippel-Lindau-coupled and transcription-coupled nucleotide excision repair-dependent degradation of RNA polymerase II in response to trabectedin.	Clin Cancer Res. 2008;14:6449-6455.
4.3.14	Sarker AH, Tsutakawa SE, Kostek S, Ng C, Shin DS, Peris M, et al.	Recognition of RNA polymerase II and transcription bubbles by XPG, CSB, and TFIIH: insights for transcription-coupled repair and Cockayne Syndrome.	Mol Cell. 2005;20:187-198.
4.3.15	Casado JA, Río P, Marco E, García-Hernández V, Domingo A, Pérez L, et al.	Relevance of the Fanconi anemia pathway in the response of human cells to trabectedin.	Mol Cancer Ther. 2008;7:1309-1318.
4.3.16	Tavecchio M, Simone M, Erba E, Chiolo I, Liberi G, Foiani M, et al.	Role of homologous recombination in trabectedin-induced DNA damage.	Eur J Cancer. 2008;44:609-618.
4.3.17	Soares DG, Escargueil AE, Poindessous V, Sarasin A, de Gramont A, Bonatto D, et al.	Replication and homologous recombination repair regulate DNA double-strand break formation by the antitumor alkylator ecteinascidin 743.	Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:13062-13067.
4.3.18	Jin S, Gorfajn B, Faircloth G, Scotto KW.	Ecteinascidin 743, a transcription-targeted chemotherapeutic that inhibits MDR1 activation.	Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:6775-6779.
4.3.19	Minuzzo M, Ceribelli M, Pitarque-Martì M, Borrelli S, Erba E, DiSilvio A, et al.	Selective effects of the anticancer drug Yondelis (ET-743) on cell-cycle promoters.	Mol Pharmacol. 2005;68:1496-1503.
4.3.20	Minuzzo M, Marchini S, Broggini M, Faircloth G, D'Incalci M, Mantovani R.	Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743.	Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:6780-6784.
4.3.21	Friedman D, Hu Z, Kolb EA, Gorfajn B, Scotto KW.	Ecteinascidin-743 inhibits activated but not constitutive transcription.	Cancer Res. 2002;62:3377-3381.
4.3.22	Scotto KW, Johnson RA.	Transcription of the multidrug resistance gene MDR1: a therapeutic target.	Mol Interv. 2001;1:117-125.
4.3.23	Forni C, Minuzzo M, Virdis E, Tamborini E, Simone M, Tavecchio M, et al.	Trabectedin (ET-743) promotes differentiation in myxoid liposarcoma tumors.	Mol Cancer Ther. 2009;8:449-457.
4.3.24	Grohar PJ, Griffin LB, Yeung C, Chen QR, Pommier Y, Khanna C, et al.	Ecteinascidin 743 interferes with the activity of EWS-FLI1 in Ewing sarcoma cells.	Neoplasia. 2011;13:145-153.
4.3.25	Osuna D, de Álava E.	Molecular pathology of sarcomas.	Rev Recent Clin Trials. 2009;4:12-26.
4.3.26	Pérez-Losada J, Pintado B, Gutiérrez-Adán A, Flores T, Bañares-González B, del Campo JC, et al.	The chimeric FUS/TLS-CHOP fusion protein specifically induces liposarcomas in transgenic mice.	Oncogene. 2000;19:2413-2422.
4.3.27	Di Giandomenico S, Frapolli R, Bello E, Uboldi S, Licandro SA, Marchini S, et al.	Mode of action of trabectedin in myxoid liposarcomas.	Oncogene. in press.
4.3.28	Simoens C, Korst AE, De Pooter CM, Lambrechts HA, Pattyn GG, Faircloth GT, et al.	In vitro interaction between ecteinascidin 743 (ET-743) and radiation, in relation to its cell cycle effects.	Br J Cancer. 2003;89:2305-2311.

4.3.29	Erba E, Bergamaschi D, Bassano L, Damia G, Ronzoni S, Faircloth GT, et al.	Ecteinascidin-743 (ET-743), a natural marine compound, with a unique mechanism of action.	Eur J Cancer. 2001;37:97-105.
4.3.30	Biroccio A, Gabellini C, Amodei S, Benassi B, Del Bufalo D, Elli R, et al.	Telomere dysfunction increases cisplatin and ecteinascidin-743 sensitivity of melanoma cells.	Mol Pharmacol. 2003;63:632-638.
4.3.31	Takebayashi Y, Goldwasser F, Urasaki Y, Kohlhagen G, Pommier Y	Ecteinascidin 743 induces protein-linked DNA breaks in human colon carcinoma HCT116 cells and is cytotoxic independently of topoisomerase I expression.	Clin Cancer Res. 2001;7:185-191.
4.3.32	Gajate C, An F, Mollinedo F.	Differential cytostatic and apoptotic effects of ecteinascidin-743 in cancer cells. Transcription-dependent cell cycle arrest and transcription-independent JNK and mitochondrial mediated apoptosis.	J Biol Chem. 2002;277:41580-41589.
4.3.33	Allavena P, Signorelli M, Chieppa M, Erba E, Bianchi G, Marchesi F, et al.	Anti-inflammatory properties of the novel antitumor agent yondelis (trabectedin): inhibition of macrophage differentiation and cytokine production.	Cancer Res. 2005;65:2964-2971.
4.3.34	Germano G, Frapolli R, Simone M, Tavecchio M, Erba E, Pesce S, et al.	Antitumor and anti-inflammatory effects of trabectedin on human myxoid liposarcoma cells.	Cancer Res. 2010;70:2235-2244.
4.3.35	Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, Anselmo A, Pesce S, Liguori M, et al.	Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin.	Cancer Cell. 2013;23:249-262.
4.3.36	Poindessous V, Koeppel F, Raymond E, Comisso M, Waters SJ, Larsen AK.	Marked activity of irofulven toward human carcinoma cells: comparison with cisplatin and ecteinascidin.	Clin Cancer Res. 2003;9:2817-2825.
4.3.37	Izbicka E, Lawrence R, Raymond E, Eckhardt G, Faircloth G, Jimeno J, et al.	In vitro antitumor activity of the novel marine agent, ecteinascidin-743 (ET-743, NSC-648766) against human tumors explanted from patients.	Ann Oncol. 1998;9:981-987.
4.3.38	Li WW, Takahashi N, Jhanwar S, Cordon-Cardo C, Elisseyeff Y, Jimeno J, et al.	Sensitivity of soft tissue sarcoma cell lines to chemotherapeutic agents: identification of ecteinascidin-743 as a potent cytotoxic agent.	Clin Cancer Res. 2001;7:2908-2911.
4.3.39	Takahashi N, Li W, Banerjee D, Guan Y, Wada-Takahashi Y, Brennan MF, et al.	Sequence-dependent synergistic cytotoxicity of ecteinascidin-743 and paclitaxel in human breast cancer cell lines in vitro and in vivo.	Cancer Res. 2002;62:6909-6915.
4.3.40	Takahashi N, Li WW, Banerjee D, Scotto KW, Bertino JR.	Sequence-dependent enhancement of cytotoxicity produced by ecteinascidin 743 (ET-743) with doxorubicin or paclitaxel in soft tissue sarcoma cells.	Clin Cancer Res. 2001;7:3251-3257.
4.3.41	Meco D, Colombo T, Ubezio P, Zucchetti M, Zaffaroni M, Riccardi A, et al.	Effective combination of ET-743 and doxorubicin in sarcoma: preclinical studies.	Cancer Chemother Pharmacol. 2003;52:131-138.
4.3.42	Scotlandi K, Perdichizzi S, Manara MC, Serra M, Benini S, Cerisano V, et al.	Effectiveness of Ecteinascidin-743 against drug-sensitive and -resistant bone tumor cells.	Clin Cancer Res. 2002;8:3893-3903.
4.3.43	Moneo V, Serelde BG, Fominaya J, Leal JF, Blanco-Aparicio C, Romero L, et al.	Extreme sensitivity to Yondelis (Trabectedin, ET-743) in low passaged sarcoma cell lines correlates with mutated p53.	J Cell Biochem. 2007;100:339-348.
4.3.44	Donald S, Verschoyle RD, Greaves P, Gant TW, Colombo T, Zaffaroni M, et al.	Complete protection by high-dose dexamethasone against the hepatotoxicity of the novel antitumor drug yondelis (ET-743) in the rat.	Cancer Res. 2003;63:5902-5908.

4.3.45	Morioka H, Weissbach L, Vogel T, Nielsen GP, Faircloth GT, Shao L, et al.	Antiangiogenesis treatment combined with chemotherapy produces chondrosarcoma necrosis.	Clin Cancer Res. 2003;9:1211-1217.
4.3.46	Frapolli R, Tamborini E, Virdis E, Bello E, Tarantino E, Marchini S, et al.	Novel models of myxoid liposarcoma xenografts mimicking the biological and pharmacologic features of human tumors.	Clin Cancer Res. 2010;16:4958-4967.
4.3.47	Gómez SG, Bueren JA, Faircloth GT, Jimeno J, Albella B.	In vitro toxicity of three new antitumoral drugs (trabectedin, aplidin and kahalalide F) on hematopoietic progenitors and stem cells.	Exp Hematol. 2003;31:1104-1111.
4.3.48	Albella S, Faircloth G, López-Lázaro L, Guzmán C, Jimeno J, Bueren JA.	In vitro toxicity of ET-743 and aplidine, two marine-derived antineoplastics, on human bone marrow haematopoietic progenitors: comparison with the clinical results.	Eur J Cancer. 2002;38:1395-1404.
4.3.49	Einstein R, Goodman AH, Yeoh EB.	Comparison of the cardiac effects of β-adrenoreceptor agonists in anaesthetised and conscious dogs.	J Auton. Pharmacol. 1986;6:9-14.
4.3.50	Grohs JG, Fischer G, Raberger G.	Cardiovascular effects of flesinoxan in anaesthetized and conscious dogs.	Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1990;341:472-475.
4.3.51	Shimokawa A, Kunitake T, Takasaki M, Kannan H.	Differential effects of anesthetics on sympathetic nerve activity and arterial baroreceptor reflex in chronically instrumented rats.	J Auton Nerv Syst. 1998;72:46-54.
4.3.52	Beumer J-H, Buckle T, Ouwehand M, Franke NE, Lopez-Lazaro L, Schellens JH, et al.	Trabectedin (ET-743, YondelisTM) is a substrate for P-glycoprotein, but only high expression of P glycoprotein confers the multidrug resistance phenotype.	Invest New Drugs. 2007;25:1-7.
4.3.53	Synold TW, Dussault I, Forman BM.	The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux.	Nat Med. 2001;7:584-590.
4.3.54	Maliepaard M, Gastelen M, Faircloth G, Jimeno J, Beijnen J,Schellens J.	Novel marine derived anticancer agents ET-743, Aplidine, Spisulosine (ES-285) and Kahalalide F are not transported by the breast cancer resistance protein.	Document ID No.: EDMS-PSDB-4697518; Proceedings of the AACR 2001;42:4352.
4.3.55	Reid JM, Kuffel MJ, Ruben SL, Morales JJ, Rinehart KL, Squillace DP, et al.	Rat and human liver cytochrome P-450 Isoform Metabolism of Ecteinascidin 743 does not predict gender-dependent toxicity in humans.	Clin Cancer Res. 2002;8:2952-2962.
4.3.56	Brandon EF, Meijerman I, Klijn JS, den Arend D, Sparidans RW, Lázaro LL, et al.	In-vitro cytotoxicity of ET-743 (trabectedin, Yondelis), a marine anti-cancer drug, in the Hep G2 cell line: influence of cytochrome P450 and phase II inhibition, and cytochrome P450 inductions.	Anticancer Drugs. 2005;16:935-943.
4.3.57	Newell DR, Silvester J, McDowell C, Burtles SS.	The Cancer Research UK experience of pre-clinical toxicology studies to support early clinical trials with novel cancer therapies.	Eur J Cancer. 2004;40:899-906.
4.3.58	Tatsumi T, Komatsu H, Adachi J.	Effects of chair restraint on plasma enzyme values in the rhesus monkey (Macaca mulatta).	Jikken Dobutsu. 1990;39:353-359.
4.3.59	Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF.	Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2004;44:499-523.
4.3.60	Beumer JH, Schellens JHM, Beijnen JH.	Hepatotoxicity and metabolism of trabectedin: a literature review.	Pharmacol Res. 2005;51:391-398.
4.3.61	Salphati L, Benet LZ.	Modulation of p-glycoprotein expression by cytochrome P450 3A inducers in male and female rat livers.	Biochem Pharmacol. 1998;55:387-395.

4.3.62	Rost D, Kopplow K, Gehrke S, Mueller S, Friess H, Ittrich C, et al.	Gender-specific expression of liver organic anion transporters in rat.	Eur J Clin Invest. 2005;35:635-643.
4.3.63	Rudolph R, Larson DL.	Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: a review.	J Clin Oncol. 1987;5:1116-1126.

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.-資料番号	表　題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	―	―	―	―

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.1.4.1	[redacted]	LC/MS/MS を用いたヒト血漿中 ET-743 定量法バリデーション [redacted]	[redacted]～	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	―	参考
5.3.1.4.2	[redacted]	ヒト血漿中 ET-743 長期保存安定性 [redacted]	[redacted]～	大鵬薬品工業株式会社 [redacted]	―	参考
5.3.1.4.3	[redacted]	LC/MS/MS 法によるヒト血漿中 ET-743 の分析法パーシャルバリデーション [redacted]	[redacted]～	[redacted]	―	参考
5.3.1.4.4	[redacted]	LC/MS/MS 法によるヒト血漿中 ET-743 の分析法のクロスバリデーション [redacted]	[redacted]～	[redacted]	―	参考

5.3.1.4.5	[redacted]	Determination of ET-743 in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. [redacted]	[redacted]	[redacted]	—	参考
5.3.1.4.6	[redacted]	Validation of a method for the determination of trabectedin in human plasma samples. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	参考
5.3.1.4.7	[redacted]	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of R279741 in human heparin plasma. [redacted]	[redacted]～	[redacted]	—	参考

*[redacted]

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No.- 資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.3.1	[redacted]	Determination of the Presence of Metabolite ET-729 (N-desmethyl ET-743) in Plasma From Patients Receiving ET-743 Intravenously [redacted]	[redacted]	[redacted]	—	参考
5.3.2.3.2	[redacted]	Determination of ET-743 Concentrations in Urine From Patients Entered in Studies ET-A-001-95, ET-A-003-95 and PMA-002-95 [redacted]	[redacted]	[redacted]	—	参考

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.3.2.1	—	悪性軟部腫瘍患者を対象とした 24 時間投与法における ET-743 の第 I 相臨床試験 [10045020]	2010.09.10～2013.07.09	国内	Invest New Drugs. 2014;32:691-699.	評価
5.3.3.2.1	—	悪性軟部腫瘍患者を対象とした 24 時間投与法における ET-743 の第 I 相臨床試験の薬物動態の検討 [[redacted]]	[redacted]～	国内	—	評価
5.3.3.2.2	—	PHASE I AND 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 [[redacted]]	1996.05.13～1999.06.15 Approval: 2001.09.02	海外	J Clin Oncol. 2001;19:1256-1265.	参考
5.3.3.2.2	—	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 [[redacted]]	[redacted]～	海外	—	参考

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.3.3.1	—	Mass Balance Study of ET-743 Administered as a 3- or 24-Hour Intravenous Infusion to Patients with Advanced Cancer [ET-A-013-01]	[redacted]～	海外	Invest New Drugs. 2005;23:429-436.	参考
5.3.3.3.2	—	PHASE I CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL TRIAL FOR ET-743 IN 3 HOUR INFUSION IN PATIENTS WITH ADVANCED CANCER AND ALTERATION OF HEPATIC FUNCTION [ET-A-006-00]	[redacted]～	海外	Med Oncol. 2012;29:2240-2250.	参考

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

CTD No.-資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.3.4.1	―	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]	[redacted]～	海外	Cancer Chemother Pharmacol. 2014;74:729-737.	参考
5.3.3.4.2	―	An Open-Label, Multicenter Study to Assess the Potential Effects of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Trabectedin in Subjects With Advanced Malignancies [OVC-1003]	2011.03.02～[redacted]	海外	Cancer Chemother Pharmacol. 2014;74:729-737.	参考
5.3.3.4.3	―	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]	[redacted]～	海外	Invest New Drugs. 2012;30:729-740.	参考
5.3.3.4.3	―	Determination of ET-743 concentrations in plasma from patients with advanced and/or metastatic soft tissue sarcoma entered in a Phase II clinical trial of ET-743 as second or third line therapy [[redacted]]	[redacted]～	海外	―	参考

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

CTD No.-資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.3.5.1	―	Population Pharmacokinetic Analysis of Trabectedin (ET-743) in Subjects With Cancer	[redacted]	海外	Clin Pharmacokinet.2007; 46: 867-884	参考

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

CTD No.-資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.4.2.1	—	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Liver Toxicity Following Administration of Trabectedin (ET-743) in Subjects With Cancer	[redacted]	海外	Cancer Chemother Pharmacol. 2008; 62: 135-147.	参考
5.3.4.2.2	—	Population Pharmacokinetic & Pharmacodynamic Analysis of the Trabectedin-Induced Neutropenia in Cancer Subjects	[redacted]	海外	Clin Pharmacol Ther. 2008; 83: 130-143	参考
5.3.4.2.3	—	A Single-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled, Sequential Design Study Evaluating the Potential Effects of a Single-Dose Administration of Trabectedin on the QT Intervals of the Electrocardiogram [ET743-OVC-1001]	2008.10.14～2009.12.14 Report: 2010.07.15	海外	Cancer Chemother Pharmacol. 2012: 69: 341-350.	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書（染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍）

CTD No.-資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.5.1.1	—	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 [10045030]	2012.07.11～継続中	国内	—	評価
5.3.5.1.1	—	「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 [[redacted]]	[redacted]～	国内	—	評価
5.3.5.1.2	—	A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III TRIAL OF TRABECTEDIN (YONDELIS®) VERSUS DOXORUBICIN-BASED CHEMOTHERAPY AS FIRST-LINE THERAPY IN PATIENTS WITH TRANSLOCATION-RELATED SARCOMAS (TRS) [ET-C-002-07]	2008.11.18～2012.08.20 Approval: 2013.02.15	海外	J Clin Oncol 30, 2012（supple; abstr TPS10101）	参考

5.3.5.1.3	—	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF YONDELIS (ET-743 ECTEINASCIDIN) ADMINISTERED BY 2 DIFFERENT SCHEDULES (WEEKLY FOR 3 OF 4 WEEKS *VS.* Q3 WEEKS) IN SUBJECTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC LIPOSARCOMA OR LEIOMYOSARCOMA FOLLOWING TREATMENT WITH AN ANTHRACYCLINE AND IFOSFAMIDE [ET743-STS-201]	2003.05.12～ 2008.04.23 Approval: 2008.06.12	海外	J Clin Oncol. 2009;27:4188-4196.	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.5.2.1	—	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 [10045040]	2012.08.20～ 継続中	国内	—	評価
5.3.5.2.2	—	PHASE II STUDY ON ET-743 IN ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMAS OF THE ADULT [ET-B-005-98]	1999.03.10～ [redacted]	海外	J Clin Oncol. 2005;23:576-584.	参考
5.3.5.2.3	—	CLINICAL AND PHARMACOKINETIC EARLY PHASE II STUDY OF ET-743 24 HOUR INFUSION EVERY 3 WEEKS IN ADVANCED AND/OR METASTATIC BREAST CARCINOMA, MALIGNANT MELANOMA, RENAL CARCINOMA AND SARCOMA PATIENTS [ET-B-008-98]	[redacted]～	海外	J Clin Oncol. 2004;22:890-899.	参考
5.3.5.2.4	—	PHASE II STUDY OF ET-743 AS FIRST LINE THERAPY IN ADVANCED AND/OR METASTATIC SOFT TISSUE SARCOMA PATIENTS [ET-B-016-99]	[redacted]～	海外	—	参考
5.3.5.2.4	—	Pharmacokinetic Studies of Ecteinascidin 743 Given as a 24-hour Continuous Intravenous Infusion During Phase II Studies in Patients with Soft Tissue Sarcomas [ET-B-016-99]	[redacted]～	海外	—	参考

5.3.5.2.5	—	PHASE II STUDY OF ET-743 AS SECOND OR THIRD LINE THERAPY IN ADVANCED AND/OR METASTATIC SOFT TISSUE SARCOMA PATIENTS [ET-B-017-99]	1999.09.20～ [redacted]	海外	J Clin Oncol. 2004;22:1480-1490.	参考
5.3.5.2.5	—	Pharmacokinetic Studies of Ecteinascidin 743 Given as a 24-hour Continuous Intravenous Infusion During Phase II Studies in Patients with Soft Tissue Sarcomas	[redacted]～	海外	—	参考
5.3.5.2.6	—	PHASE II STUDY OF ET-743 GIVEN AS A 3 HOUR INTRAVENOUS INFUSION IN PATIENTS WITH ADVANCED AND/OR METASTATIC SOFT TISSUE SARCOMA PREVIOUSLY TREATED WITH CHEMOTHERAPY [ET-B-022-00]	[redacted]～	海外	Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21:408a (abstr 1630).	参考
5.3.5.2.7	—	A PHASE II STUDY OF ET 743 IN PRETREATED ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH ADVANCED OR RECURRENT SARCOMAS [ET-B-023-00]	[redacted]～	海外	—	参考
5.3.5.2.8	—	A MULTICENTER PHASE II CLINICAL TRIAL OF NEOADJUVANT TRABECTEDIN (YONDELIS®) IN PATIENTS WITH LOCALIZED MYXOID/ROUND CELL LIPOSARCOMA [ET-B-028-06]	2007.04.16～ 2010.01.12 Approval: 2010.11.05	海外	Ann Oncol. 2012;23:771-776.	参考

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.-資料番号	著　者	表　題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.5.3.1	—	ET-743 国内試験統合解析統計解析報告書	—	国内	—	評価

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.-資料番号	著　者	表　題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.6.1	—	FIRST PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	2007.09.17～ 2008.03.17	海外	—	評価

5.3.6.2	—	SECOND PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	2008.03.18～2008.09.17	海外	—	評価
5.3.6.3	—	THIRD PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	2008.09.18～2009.03.17	海外	—	評価
5.3.6.4	—	THIRD PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	2009.03.18～2009.09.17	海外	—	評価
5.3.6.5	—	FIFTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	2009.09.18～2010.03.17	海外	—	評価
5.3.6.6	—	SIXTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	2010.03.18～2010.09.17	海外	—	評価
5.3.6.7	—	SEVENTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	2010.09.18～2011.03.17	海外	—	評価
5.3.6.8	—	EIGTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	2011.03.18～2011.09.17	海外	—	評価
5.3.6.9	—	NINTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	2011.09.18～2012.09.17	海外	—	評価
5.3.6.10	—	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report	2012.09.18～2013.09.17	海外	—	評価
5.3.6.11	—	Pharma Mar 作成資料 (PSUR17Sep2007-17Sep2013)	2007.09.17～2013.09.17	海外	—	評価

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.7.1	—	症例一覧表 [10045020, 10045030, 10045040]	2010.09.10～継続中	国内	—	評価

5.3.7.2 患者ごとの副作用一覧表

CTD No.-資料番号	著　者	表　題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.7.2	—	患者ごとの副作用一覧表 [10045020, 10045030, 10045040]	2010.09.10～継続中	国内	—	評価

5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表

CTD No.-資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.7.3	―	重篤な有害事象一覧表 [10045020, 10045030, 10045040]	2010.09.10～継続中	国内	―	評価

5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表

CTD No.-資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.7.4	―	臨床検査値異常変動一覧表 [10045020, 10045030, 10045040]	2010.09.10～継続中	国内	―	評価

5.3.7.5 臨床検査値変動図

CTD No.-資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.7.5	―	臨床検査値変動図 [10045020, 10045030, 10045040]	2010.09.10～2013.07.09	国内	―	評価

5.3.7.6 実施中の臨床試験で発現した死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

CTD No.-資料番号	著 者	表 題［試験番号］	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.7.6	―	実施中の臨床試験で発現した死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 [10045050]	[redacted]～継続中	国内	―	評価

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著 者	表 題	掲載誌・その他
5.4.1	Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP	Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians.	J Pharmacol Exp Ther. 1994;270:414-423.

5.4.2	Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng R-Y, Teng C-H, et al.	Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: Comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations.	Clin Pharmacol Ther. 2008;84:347-361.
5.4.3	Nakamura T.	MDR1 Genotypes Related to Pharmacokinetics and MDR1 Expression.	YAKUGAKU ZASSHI. 2003; 123:773-779.
5.4.4	Johnson JA, Livingston TN.	Differences between blacks and whites in plasma protein binding of drugs.	Eur J Clin Pharmacol. 1997; 51:485-488.
5.4.5	Hosseine SJ, Farid R, Ghalighi MR, Feely J.	Interethnic differences in drug protein binding and alpha 1 acid glycoprotein concentration.	Ir J Med Sci. 1995;164:26-27.
5.4.6	Zhou HH, Adedoyin A, Wilkinson GR.	Differences in plasma binding of drugs between Caucasians and Chinese subjects.	Clin Pharmacol Ther. 1990;48:10-17.
5.4.7	Le Cesne A, Cresta S, Maki RG, Blay JY, Verweij J, Poveda A, et al.	A retrospective analysis of antitumour activity with trabectedin in translocation-related sarcomas.	Eur J Cancer. 2012;48:3036-3044.
5.4.8	Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A, et al.	Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study.	Lancet Oncol. 2007;8:595-602.
5.4.9	Grosso F, Jones RL, Blay JY, Judson IR, Le Cesne A, Poveda A, et al.	Trabectedin (T) in Soft Tissue Sarcomas (STS) Carriying a Chromosomal Translocation: an Exploratory Analysis.	13th Annual Conective Tissue Oncology Society Meeting Proceedings 2007. Abstract 900.
5.4.10	Forni C, Minuzzo M, Virdis E, Tamborini E, Simone M, Tavecchio M, et al.	Trabectedin (ET-743) promotes differentiation in myxoid liposarcoma tumors.	Mol Cancer Ther. 2009;8:449-457.
5.4.11	Grohar PJ, Griffin LB, Yeung C, Chen QR, Pommier Y, Khanna C, et al.	Ecteinascidin 743 interferes with the activity of EWS-FLI1 in Ewing sarcoma cells.	Neoplasia. 2011;13:145-153.
5.4.12	Baruchel S, Pappo A, Krailo M, Baker KS, Wu B, Villaluna D, et al.	A phase 2 trial of trabectedin in children with recurrent rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma and non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: A report from the Children's Oncology Group.	Eur J Cancer. 2012;48:579-585.
5.4.13	Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS.	Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas.	Eur J Cancer. 2002;38:543-549.
5.4.14	Verweij J.	Other endpoints in screening studies for soft tissue sarcomas.	Oncologist. 2008:13:27-31.
5.4.15	Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al.	Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria.	J Clin Oncol. 2007; 25: 1753-1759.
5.4.16	Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F.	World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone.	Lyon, IARC press, 2002. p.9-11.
5.4.17	日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会/編.	悪性軟部腫瘍取り扱い規約 2002 年 7 月 第 3 版.	東京：金原出版株式会社; 2002. p.108-110.

5.4.18	下山正徳，大橋靖雄，西條長宏，島田安博，鶴尾隆，吉田茂昭，他.	抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン.	薬理と治療. 1998;26:441-454.
5.4.19	EMEA.	Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials with Flexible Design and Analysis Plan. Committee for Medicinal Products for Human Use.	CHMP/EWP/2459/02; 2006.
5.4.20	EMEA.	Guideline on Clinical Trials in Small Populations. Committee for Medicinal Products for Human Use.	CHMP/EWP/83561/2005; 2006.
5.4.21	Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q, le Cesne A, Keizer HJ, Blay JY, et al.	Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.	Eur J Cancer. 2000;36:61-67.
5.4.22	Brennan M, Alektiar K, Maki R.	Sarcomas of soft tissue and bone: soft tissue sarcoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed.	Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
5.4.23	Schuetze SM, Baker LH, Benjamin RS, Canetta R.	Selection of response criteria for clinical trials of sarcoma treatment.	The oncologist. 2008;13 Suppl 2:32-40.
5.4.24	Simon R.	Optimal two-stage designs for phase II clinical trials.	Control Clin Trials. 1989;10:1-10.
5.4.25	Samuels BL, Rushing D, Chawla SP, Schuetze SM, Von Mehren M, Keohan ML, et al.	Randomized phase II study of trabectedin (ET-743) given by two different dosing schedules in patients (pts) with leiomyosarcomas (LMS) or liposarcomas (LPS) refractory to conventional doxorubicin and ifosfamide chemotherapy.	J Clin Oncol. 2004;22(14S, July 15 Suppl):Abstract 9000.
5.4.26	Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, et al.	Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial.	Lancet Oncol. 2014;15:415-423.
5.4.27	Fayette J, Penel N, Chevreau C, Blay JY, Cupissol D, Thyss A, et al.	Phase III trial of standard versus dose-intensified doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine (MAID) in the first-line treatment of metastatic and locally advanced soft tissue sarcoma.	Invest New Drugs. 2009;27:482-489.
5.4.28	Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, et al.	Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study.	J Clin Oncol. 2007;25:3144-3150.
5.4.29	van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, Dombernowsky P, Krzemieniecki K, Judson I, et al.	Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients.	Eur J Cancer. 2002;38:2397-2406.
5.4.30	Verweij J, Lee SM, Ruka W, Buesa J, Coleman R, van Hoessel R, et al.	Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group.	J Clin Oncol. 2000;18:2081-2086.

5.4.31	Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, et al.	Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL®/CAELYX®) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.	Eur J Cancer. 2001;37:870-877.
5.4.32	Chidiac T, Budd GT, Pelley R, Sandstrom K, McLain D, Elson P, et al.	Phase II trial of liposomal doxorubicin (Doxil®) in advanced soft tissue sarcomas.	Invest New Drugs. 2000;18:253-259.
5.4.33	Okuno S, Ryan LM, Edmonson JH, Priebat DA, Blum RH.	Phase II trial of gemcitabine in patients with advanced sarcomas (E1797): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group.	Cancer. 2003;97:1969-1973.
5.4.34	Miura Y, Keira Y, Ogino J, Nakanishi K, Noguchi H, Inoue T, et al.	Detection of specific genetic abnormalities by fluorescence in situ hybridization in soft tissue tumors.	Pathol Int. 2012;62:16-27.
5.4.35	Beumer JH, Schellens JH, Beijnen JH.	Hepatotoxicity and metabolism of trabectedin: a literature review.	Pharmacol Res. 2005;51:391-398.
5.4.36	Twelves C, Hoekman K, Bowman A, Vermorken JB, Anthoney A, Smyth J, et al.	Phase I and pharmacokinetic study of YondelisTM (Ecteinascidin-743; ET-743) administered as an infusion over 1 h or 3 h every 21 days in patients with solid tumours.	Eur J Cancer. 2003;39:1842-1851.
5.4.37	Yver A, Cohen R, Williams D, Von Mehren M.	Assessment of trabectedin (T) induced liver toxicity with correlation to liver morphology in a phase I study of T + pegylated liposomal doxorubicin (PLD).	J Clin Oncol. 2006;ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting-Edition), Vol 24(No.18S, June 20 Supplement):9568.
5.4.38	日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会/編.	悪性軟部腫瘍取り扱い規約 2002 年 7 月 第 3 版.	東京：金原出版株式会社；2002. p.1-12.
5.4.39	小宮節郎.	1 章 骨・軟部腫瘍総論 軟部腫瘍の分類・疫学. : 最新整形外科学大系 第 20 巻 骨・軟部腫瘍および関連疾患.	東京：株式会社中山書店；2007. p. 8-12.
5.4.40	日本整形外科学会診療ガイドライン委員会.	軟部腫瘍診療ガイドライン 2012. 第 6 章 分子生物学的診断 CQ1. 診断に有用な遺伝子診断は.	東京 : 株式会社南江堂 ; 2012. p. 68-70.
5.4.41	山口洋, 長谷川匡.	軟部肉腫の病理診断と治療.	癌と化学療法. 2004;31:p. 1340-1345.
5.4.42	Mertens F, Antonescu CR, Hohenberger P, Ladanyi M, Modena P, D'Incalci M, et al.	Translocation-Related Sarcomas.	Semin Oncol. 2009; 36: 312-323.
5.4.43	日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会/編.	悪性軟部腫瘍取り扱い規約 2002 年 7 月 第 3 版.	東京：金原出版株式会社；2002.p.72-73.
5.4.44	Wang L, Motoi T, Khanin R, Olshen A, Mertens F, Bridge J, et al.	Identification of a novel, recurrent HEY1-NCOA2 fusion in mesenchymal chondrosarcoma based on a genome-wide screen of exon-level expression data.	Genes Chromosomes Cancer. 2012;51:127-139.
5.4.45	Koontz JI, Soreng AL, Nucci M, Kuo FC, Pauwels P, van Den Berghe H, et al.	Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:6348-6353.

5.4.46	de Alava E.	Molecular pathology in sarcomas.	Clin Transl Oncol. 2007;9:130-144.
5.4.47	総務省統計局.	統計名：患者調査 平成 23 年患者調査 上巻（全国）上巻第 63 表 総患者数，性・年齢階級×傷病小分類別.	—
5.4.48	日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会.	全国軟部腫瘍登録一覧表.	東京：国立がん研究センター；2011: p. 23-27.
5.4.49	Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL, Livingstone AS, Koniaris LG.	Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry.	J Surg Res. 2007;141:105-114.
5.4.50	Pisters PWT.	Chapter 2, CLINICAL EVALUATION AND TREATMENT OF SOFT TISSUE TUMORS. In : Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's SOFT TISSUE TUMORS. fifth edition.	Philadelphia : Mosby ELSEVIER; 2007. p 15-31.
5.4.51	日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会.	全国軟部腫瘍登録一覧表.	東京：国立がん研究センター；2011: p. 52-55.
5.4.52	Antonescu C, Ladanyi M.	Myxoid liposarcoma. In : World Health Organizetion Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone.	Lyon: IARC Press; 2002. p.40-43.
5.4.53	Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A.	Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients.	J Clin Oncol. 2009;27:3391-3397.
5.4.54	Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, Crowther D, Verweij J, Buesa J, et al.	High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group.	Br J Cancer. 1998;78:1634-1639.
5.4.55	Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, et al.	Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas.	J Clin Oncol. 1993; 11: 1269-1275.
5.4.56	Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, et al.	Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.	J Clin Oncol. 1995;13:1537-1545.
5.4.57	Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al.	An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas.	J Clin Oncol. 1993;11:1276-1285.
5.4.58	清水富永.	3 章 軟部腫瘍各論：最新整形外科学大系 第 20 巻 骨・軟部腫瘍および関連疾患.	東京：株式会社中山書店；2007. p. 383-401, 421-427, 431-434.
5.4.59	National Cancer Institute (US).	Childhood Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®) : NCI's Comprehensive Cancer Database [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). [modified 06/06/2014] - [cited 06/27/2014].	—

5.4.60	Casali PG, Blay JY.	Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v198-203.
5.4.61	National Cancer Institute (US).	Ewing Sarcoma Treatment (PDQ®) : NCI's Comprehensive Cancer Database [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). [modified 10/18/2013] - [cited 07/18/2014].	—
5.4.62	National Cancer Institute (US).	Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®) : NCI's Comprehensive Cancer Database [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). [modified 2014 May 2] – [cited 06/27/2014].	—
5.4.63	NCCN	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ™ Soft Tissue Sarcoma, NCCN, V.2.2014.	—
5.4.64	National Cancer Institute (US).	Adult Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®) : NCI's Comprehensive Cancer Database [Internet] Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). [modified 02/28/2014] - [cited 06/27/2014].	—
5.4.65	Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B.	Guidelines for the management of soft tissue sarcomas.	Sarcoma. 2010:506182.
5.4.66	戸口田淳也，中山富貴，長山聡.	[2] 診断. 5. 遺伝子診断－分子生物学的アプローチ. :越智隆弘, 菊地臣一 編集. NEW MOOK 整形外科 No.18 骨・軟部腫瘍.	東京：金原出版株式会社；2005. p. 69-80.
5.4.67	de Vreeze RS, de Jong D, Tielen IH, Ruijter HJ, Nederlof PM, Haas RL, et al.	Primary retroperitoneal myxoid/round cell liposarcoma is a nonexisting disease: an immunohistochemical and molecular biological analysis.	Mod Pathol. 2009;22:223-231.
5.4.68	Bode-Lesniewska B, Frigerio S, Exner U, Abdou MT, Moch H, Zimmermann DR.	Relevance of translocation type in myxoid liposarcoma and identification of a novel EWSR1-DDIT3 fusion.	Genes Chromosomes Cancer. 2007;46:961-971.
5.4.69	Hosaka T, Nakashima Y, Kusuzaki K, Murata H, Nakayama T, Nakamata T, et al.	A novel type of EWS-CHOP fusion gene in two cases of myxoid liposarcoma.	J Mol Diagn. 2002;4:164-171.
5.4.70	Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, Leung DH, Woodruff JM, Brennan MF, et al.	Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases.	Clin Cancer Res. 2001;7:3977-3987.
5.4.71	Antonescu CR, Elahi A, Humphrey M, Lui MY, Healey JH, Brennan MF, et al.	Specificity of TLS-CHOP rearrangement for classic myxoid/round cell liposarcoma: absence in predominantly myxoid well-differentiated liposarcomas.	J Mol Diagn. 2000;2:132-138.
5.4.72	Ren T, Lu Q, Guo W, Lou Z, Peng X, Jiao G, et al.	The clinical implication of SS18-SSX fusion gene in synovial sarcoma.	Br J Cancer. 2013;109:2279-2285.
5.4.73	Amary MF, Berisha F, Bernardi Fdel C, Herbert A, James M, Reis-Filho JS, et al.	Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma.	Mod Pathol. 2007;20:482-496.
5.4.74	Bégueret H, Galateau-Salle F, Guillou L, Chetaille B, Brambilla E, Vignaud JM, et al.	Primary intrathoracic synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 40 t(X;18)-positive cases from the French Sarcoma Group and the Mesopath Group.	Am J Surg Pathol. 2005;29:339-346.

5.4.75	Okamoto S, Hisaoka M, Daa T, Hatakeyama K, Iwamasa T, Hashimoto H.	Primary pulmonary synovial sarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases.	Hum Pathol. 2004;35:850-856.
5.4.76	Coindre JM, Pelmus M, Hostein I, Lussan C, Bui BN, Guillou L.	Should molecular testing be required for diagnosing synovial sarcoma? A prospective study of 204 cases.	Cancer. 2003;98:2700-2707.
5.4.77	Hill DA, Riedley SE, Patel AR, Shurtleff SA, Hyer J, Cain AM, et al.	Real-time polymerase chain reaction as an aid for the detection of SYT-SSX1 and SYT-SSX2 transcripts in fresh and archival pediatric synovial sarcoma specimens: report of 25 cases from St. Jude Children's Research Hospital.	Pediatr Dev Pathol. 2003;6:24-34.
5.4.78	Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, Woodruff JM, Kawai A, Healey JH, et al.	Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients.	Cancer Res. 2002;62:135-140.
5.4.79	Guillou L, Coindre J, Gallagher G, Terrier P, Gebhard S, de Saint Aubain Somerhausen N, et al.	Detection of the synovial sarcoma translocation t(X;18) (SYT;SSX) in paraffin-embedded tissues using reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a reliable and powerful diagnostic tool for pathologists. A molecular analysis of 221 mesenchymal tumors fixed in different fixatives.	Hum Pathol. 2001;32:105-112.
5.4.80	Antonescu CR, Kawai A, Leung DH, Lonardo F, Woodruff JM, Healey JH, et al.	Strong association of SYT-SSX fusion type and morphologic epithelial differentiation in synovial sarcoma.	Diagn Mol Pathol. 2000;9:1-8.
5.4.81	Kawai A, Woodruff J, Healey JH, Brennan MF, Antonescu CR, Ladanyi M.	SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma.	N Engl J Med. 1998;338:153-160.
5.4.82	van de Rijn M, Barr FG, Collins MH, Xiong QB, Fisher C.	Absence of SYT-SSX fusion products in soft tissue tumors other than synovial sarcoma.	Am J Clin Pathol. 1999;112:43-49.
5.4.83	Duan F, Smith LM, Gustafson DM, Zhang C, Dunlevy MJ, Gastier-Foster JM, et al.	Genomic and clinical analysis of fusion gene amplification in rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group.	Genes Chromosomes Cancer. 2012;51:662-674.
5.4.84	Stegmaier S, Poremba C, Schaefer KL, Leuschner I, Kazanowska B, Békássy AN, et al.	Prognostic value of PAX-FKHR fusion status in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the cooperative soft tissue sarcoma study group (CWS).	Pediatr Blood Cancer. 2011;57:406-414.
5.4.85	Kazanowska B, Reich A, Stegmaier S, Békássy AN, Leuschner I, Chybicka A, et al.	Pax3-fkhr and pax7-fkhr fusion genes impact outcome of alveolar rhabdomyosarcoma in children.	Fetal Pediatr Pathol. 2007;26:17-31.
5.4.86	Parham DM, Qualman SJ, Teot L, Barr FG, Morotti R, Sorensen PH, et al.	Correlation between histology and PAX/FKHR fusion status in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group.	Am J Surg Pathol. 2007;31:895-901.
5.4.87	Barr FG, Smith LM, Lynch JC, Strzelecki D, Parham DM, Qualman SJ, et al.	Examination of gene fusion status in archival samples of alveolar rhabdomyosarcoma entered on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-III trial: a report from the Children's Oncology Group.	J Mol Diagn. 2006;8:202-208.

5.4.88	Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, Tirabosco R, Lim JF, Maurer HM, et al.	PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group.	J Clin Oncol. 2002;20:2672-2679.
5.4.89	Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, Burchill SA, Koehler G, Hogendoorn PC, et al.	Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial.	J Clin Oncol. 2010;28:1982-1988.
5.4.90	Lewis TB, Coffin CM, Bernard PS.	Differentiating Ewing's sarcoma from other round blue cell tumors using a RT-PCR translocation panel on formalin-fixed paraffin-embedded tissues.	Mod Pathol. 2007;20:397-404.
5.4.91	Qian X, Jin L, Shearer BM, Ketterling RP, Jalal SM, Lloyd RV.	Molecular diagnosis of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in formalin-fixed paraffin-embedded tissues by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization.	Diagn Mol Pathol. 2005;14:23-28.
5.4.92	Fagnou C, Michon J, Peter M, Bernoux A, Oberlin O, Zucker JM, et al.	Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor.	J Clin Oncol. 1998;16:1707-1711.
5.4.93	Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, et al.	The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts.	N Engl J Med. 1994;331:294-299.
5.4.94	Zucman J, Melot T, Desmaze C, Ghysdael J, Plougastel B, Peter M, et al.	Combinatorial generation of variable fusion proteins in the Ewing family of tumours.	EMBO J. 1993;12:4481-4487.
5.4.95	Llombart B, Monteagudo C, Sanmartín O, López-Guerrero JA, Serra-Guillén C, Poveda A, et al.	Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors.	J Am Acad Dermatol. 2011;65:564-575.
5.4.96	Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS, Prieto VG, Abruzzo LV, Lazar AJ, et al.	Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays.	Hum Pathol. 2008;39:184-193.
5.4.97	Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Higaki K, Yamamoto H, Kobayashi C, et al.	Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts and PDGFB/PDGFRB mRNA expression in dermatofibrosarcoma protuberans.	Mod Pathol. 2007;20:668-675.
5.4.98	Szollosi Z, Scholtz B, Egervari K, Nemes Z.	Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: real time polymerase chain reaction detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts in sarcomatous areas.	J Clin Pathol. 2007;60:190-194.
5.4.99	McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, et al.	Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: imatinib target exploration consortium study B2225.	J Clin Oncol. 2005;23:866-873.
5.4.100	Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G, Terrier P, Vince DR, de Saint Aubain Somerhausen N, et al.	Dermatofibrosarcoma protuberans, giant cell fibroblastoma, and hybrid lesions in children: clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data--a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group.	Am J Surg Pathol. 2003;27:27-39.

5.4.101	Rose B, Tamvakopoulos GS, Dulay K, Pollock R, Skinner J, Briggs T, et al.	The clinical significance of the FUS-CREB3L2 translocation in low-grade fibromyxoid sarcoma.	J Orthop Surg Res. 2011;15:6-15.
5.4.102	Guillou L, Benhattar J, Gengler C, Gallagher G, Ranchère-Vince D, Collin F, et al.	Translocation-positive low-grade fibromyxoid sarcoma: clinicopathologic and molecular analysis of a series expanding the morphologic spectrum and suggesting potential relationship to sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a study from the French Sarcoma Group.	Am J Surg Pathol. 2007;31:1387-1402.
5.4.103	Mertens F, Fletcher CD, Antonescu CR, Coindre JM, Colecchia M, Domanski HA, et al.	Clinicopathologic and molecular genetic characterization of low-grade fibromyxoid sarcoma, and cloning of a novel FUS/CREB3L1 fusion gene.	Lab invest. 2005;85:408-415.
5.4.104	Panagopoulos I, Storlazzi CT, Fletcher CD, Fletcher JA, Nascimento A, Domanski HA, et al.	The chimeric FUS/CREB3l2 gene is specific for low-grade fibromyxoid sarcoma.	Genes Chomosomes Cancer. 2004;40:218-228.
5.4.105	Williams A, Bartle G, Sumathi VP, Meis JM, Mangham DC, Grimer RJ, et al.	Detection of ASPL/TFE3 fusion transcripts and the TFE3 antigen in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue in a series of 18 cases of alveolar soft part sarcoma: useful diagnostic tools in cases with unusual histological features.	Virchows Arch. 2011;458:291-300.
5.4.106	Pang LJ, Chang B, Zou H, Qi Y, Jiang JF, Li HA, et al.	Alveolar soft part sarcoma: a bimarker diagnostic strategy using TFE3 immunoassay and ASPL-TFE3 fusion transcripts in paraffin-embedded tumor tissues.	Diagn Mol Pathol. 2008;17:245-252.
5.4.107	Aulmann S, Longerich T, Schirmacher P, Mechtersheimer G, Penzel R.	Detection of the ASPSCR1-TFE3 gene fusion in paraffin-embedded alveolar soft part sarcomas.	Histopathology. 2007;50:881-886.
5.4.108	Ladanyi M, Lui MY, Antonescu CR, Krause-Boehm A, Meindl A, Argani P, et al.	The der(17)t(X;17)(p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25.	Oncogene. 2001;20:48-57.
5.4.109	Wang WL, Mayordomo E, Zhang W, Hernandez VS, Tuvin D, Garcia L, et al.	Detection and characterization of EWSR1/ATF1 and EWSR1/CREB1 chimeric transcripts in clear cell sarcoma (melanoma of soft parts).	Mod Pathol. 2009;22:1201-1209.
5.4.110	Hisaoka M, Ishida T, Kuo TT, Matsuyama A, Imamura T, Nishida K, et al.	Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases.	Am J Surg Pathol. 2008;32:452-460.
5.4.111	Coindre JM, Hostein I, Terrier P, Bouvier-Labit C, Collin F, Michels JJ, et al.	Diagnosis of clear cell sarcoma by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of paraffin embedded tissues: clinicopathologic and molecular analysis of 44 patients from the French sarcoma group.	Cancer. 2006;107:1055-1064.
5.4.112	Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Woodruff JM, Jungbluth AA, Brennan MF, Ladanyi M.	Molecular diagnosis of clear cell sarcoma: detection of EWS-ATF1 and MITF-M transcripts and histopathological and ultrastructural analysis of 12 cases.	J Mol Diagn. 2002;4:44-52.
5.4.113	Chen G, Folpe AL, Colby TV, Sittampalam K, Patey M, Chen MG, et al.	Angiomatoid fibrous histiocytoma: unusual sites and unusual morphology.	Mod Pathol. 2011;24:1560-1570.

5.4.114	Tanas MR, Rubin BP, Montgomery EA, Turner SL, Cook JR, Tubbs RR, et al.	Utility of FISH in the diagnosis of angiomatoid fibrous histiocytoma: a series of 18 cases.	Mod Pathol. 2010;23:93-97.
5.4.115	Antonescu CR, Dal Cin P, Nafa K, Teot LA, Surti U, Fletcher CD, et al.	EWSR1-CREB1 is the predominant gene fusion in angiomatoid fibrous histiocytoma.	Genes Chromosomes Cancer. 2007;46:1051-1060.
5.4.116	Lae ME, Roche PC, Jin L, Lloyd RV, Nascimento AG.	Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 32 tumors.	Am J Surg Pathol. 2002;26:823-835.
5.4.117	Hill DA, Pfeifer JD, Marley EF, Dehner LP, Humphrey PA, Zhu X, et al.	WT1 staining reliably differentiates desmoplastic small round cell tumor from Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. An immunohistochemical and molecular diagnostic study.	Am J Clin Pathol. 2000;114:345-353.
5.4.118	Gerald WL, Ladanyi M, de Alava E, Cuatrecasas M, Kushner BH, LaQuaglia MP, et al.	Clinical, pathologic, and molecular spectrum of tumors associated with t(11;22)(p13;q12): desmoplastic small round-cell tumor and its variants.	J Clin Oncol. 1998;16:3028-3036.
5.4.119	Benini S, Cocchi S, Gamberi G, Magagnoli G, Vogel D, Ghinelli C, et al.	Diagnostic utility of molecular investigation in extraskeletal myxoid chondrosarcoma.	J Mol Diagn. 2014;16:314-323.
5.4.120	Downs-Kelly E, Goldblum JR, Patel RM, Weiss SW, Folpe AL, Mertens F, et al.	The utility of fluorescence in situ hybridization (FISH) in the diagnosis of myxoid soft tissue neoplasms.	Am J Surg Pathol. 2008;32:8-13.
5.4.121	Wang WL, Mayordomo E, Czerniak BA, Abruzzo LV, Dal Cin P, Araujo DM, et al.	Fluorescence in situ hybridization is a useful ancillary diagnostic tool for extraskeletal myxoid chondrosarcoma.	Mod Pthol. 2008;21:1303-1310.
5.4.122	Jakowski JD, Wakely PE Jr.	Cytopathology of extraskeletal myxoid chondrosarcoma: report of 8 cases.	Cancer. 2007;111:298-305.
5.4.123	Sjögren H, Meis-Kindblom JM, Orndal C, Bergh P, Ptaszynski K, Aman P, et al.	Studies on the molecular pathogenesis of extraskeletal myxoid chondrosarcoma-cytogenetic, molecular genetic, and cDNA microarray analyses.	Am J Pathol. 2003;162:781-792.
5.4.124	Panagopoulos I, Mertens F, Isaksson M, Domanski HA, Brosjö O, Heim S, et al.	Molecular genetic characterization of the EWS/CHN and RBP56/CHN fusion genes in extraskeletal myxoid chondrosarcoma.	Genes Chromosomes Cancer. 2002;35:340-352.
5.4.125	Okamoto S, Hisaoka M, Ishida T, Imamura T, Kanda H, Shimajiri S, et al.	Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases.	Hum Pathol. 2001;32:1116-1124.
5.4.126	Antonescu CR, Argani P, Erlandson RA, Healey JH, Ladanyi M, Huvos AG.	Skeletal and extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a comparative clinicopathologic, ultrastructural, and molecular study.	Cancer. 1998;83:1504-1521.
5.4.127	Brody RI, Ueda T, Hamelin A, Jhanwar SC, Bridge JA, Healey JH, et al.	Molecular analysis of the fusion of EWS to an orphan nuclear receptor gene in extraskeletal myxoid chondrosarcoma.	Am J Pathol. 1997;150:1049-1058.
5.4.128	Fritchie KJ, Jin L, Ruano A, Oliveira AM, Rubin BP.	Are meningeal hemangiopericytoma and mesenchymal chondrosarcoma the same?: a study of HEY1-NCOA2 fusion.	Am J Clin Pathol. 2013;140:670-674.
5.4.129	Nakayama R, Miura Y, Ogino J, Susa M, Watanabe I, Horiuchi K, et al.	Detection of HEY1-NCOA2 fusion by fluorescence in-situ hybridization in formalin-fixed paraffin-embedded tissues as a possible diagnostic tool for mesenchymal chondrosarcoma.	Pathol Int. 2012;62:823-826.
5.4.130	Nucci MR, Harburger D, Koontz J, Dal Cin P, Sklar J.	Molecular analysis of the JAZF1-JJAZ1 gene fusion by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in endometrial stromal neoplasms.	Am J Surg Pathol. 2007;31:65-70.

5.4.131	Huang HY, Ladanyi M, Soslow RA.	Molecular detection of JAZF1-JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal neoplasms with classic and variant histology: evidence for genetic heterogeneity.	Am J Surg Pathol 2004. 28:224–232
5.4.132	Hrzenjak A, Moinfar F, Tavassoli FA, Strohmeier B, Kremser ML, Zatloukal K, et al.	JAZF1/JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal sarcomas: molecular analysis by reverse transcriptase-polymerase chain reaction optimized for paraffin-embedded tissue.	J Mol Diagn. 2005;7:388-395.
5.4.133	戸口田淳也.	1 章 骨・軟部腫瘍総論 軟部腫瘍の診断 遺伝子診断 : 最新整形外科学大系 第 20 巻 骨軟部腫瘍および関連疾患.	東京：株式会社中山書店；2007.p.65-70.
5.4.134	National Cancer Institute (US).	Childhood Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®) : NCI's Comprehensive Cancer Database [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). [modified 11/18/2011] - [cited 06/27/2014].	—
5.4.135	NCCN	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology TM Soft Tissue Sarcoma, NCCN, V.2.2011.	—
5.4.136	Osuna D, de Alava E.	Molecular pathology of sarcomas.	Rev Recent Clin Trials. 2009;4:12-26.
5.4.137	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.	New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).	Eur J Cancer. 2009;45:228-247.
5.4.138	Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, KrisMG, Feyer PC, Somerfield MR, et al.	Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.	J Clin Oncol. 2011;29: 4189-4198.
5.4.139	Grosso F, Dileo P, Sanfilippo R, Stacchiotti S, Bertulli R, Piovesan C, et al.	Steroid premedication markedly reduces liver and bone marrow toxicity of trabectedin in advanced sarcoma.	Eur J Cancer. 2006;42:1484-1490.
5.4.140	一般社団法人 日本癌治療学会	発熱性好中球減少症の定義とリスク，一次予防的投与：G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版	東京：金原出版株式会社；2013. p. 10-23.