イストダックス点滴静注用 10 mg

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、
セルジーン株式会社にあります。当該製品の適正使用
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

セルジーン株式会社

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 3
1. 起原又は発見の経緯 4
2. 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の病態及び治療の概要 4
2.1. PTCL の疫学 4
2.2. PTCL の臨床的特徴 4
2.3. PTCL に対する治療 5
2.3.1. PTCL に対する初期治療 7
2.3.2. 再発又は難治性の PTCL に対するサルベージ療法 7
3. 開発の経緯 8
3.1. 品質の概略 8
3.1.1. 原薬 8
3.1.2. 製剤 8
3.2. 非臨床試験の概略 8
3.3. 臨床開発の概略 10
3.3.1. 海外での臨床開発の経緯 10
3.3.2. 国内での臨床開発の経緯 10
3.3.3. 規制当局とのやりとり 11
3.4. 進行中の試験及び今後予定される開発計画 13
4. 特徴及び有用性 13
4.1. 非臨床試験成績に基づく特徴及び有用性 13
4.2. 臨床試験成績に基づく特徴及び有用性 13
4.2.1. 再発又は難治性の PTCL 患者に対する有効性 13
4.2.2. 再発又は難治性の PTCL 患者に対する安全性 14
4.3. ロミデプシンの医療上の必要性と臨床的位置付け 15
5. 本承認申請に用いる臨床データパッケージ 16
5.1. 臨床薬理試験 16
5.2. 有効性及び安全性を検討した試験 16
6. 参考文献 18

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 3
Table 2: WHO 分類（2008 年）での成熟 T/NK 細胞腫瘍 4

LIST OF FIGURES

Figure 1: PTCL に対する治療アルゴリズム（NCCN ガイドライン 2016 version 3 から抜粋） 6
Figure 2: PTCL に対する治療アルゴリズム（造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版から抜粋） 6
Figure 3: ロミデプシンの開発の経緯（品質に関する試験、非臨床試験） 9
Figure 4: ロミデプシンの開発の経緯（臨床試験） 12
Figure 5: 臨床データパッケージの概要 17

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
AITL	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma 未分化大細胞型リンパ腫
ALK	Anaplastic lymphoma kinase 未分化リンパ腫リン酸化酵素
CCR4	CC chemokine receptor type 4 CC ケモカイン受容体 4
CD	Cluster of differentiation 白血球分化抗原
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの併用
CR	Complete response 完全寛解
CRu	Complete response unconfirmed 不確定完全寛解
CTCL	Cutaneous T-cell lymphoma 皮膚 T 細胞リンパ腫
CYP	Cytochrome P450 チトクローム P450
HDAC	Histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
iTCLP	International T-Cell Lymphoma Project 国際 T 細胞リンパ腫プロジェクト
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NE	Not estimable 推定不可
NK	Natural killer ナチュラルキラー
OS	Overall survival 全生存期間
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	Partial response 部分寛解
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型
PVP	Polyvinylpyrrolidone ポリビニルピロリドン（ポビドン）
WHO	World Health Organization 世界保健機関

1. 起原又は発見の経緯

ロミデプシンは、Chromobacterium violaceum 968 株から単離された二環式デプシペプチドであり、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の阻害を特徴とする新規の抗腫瘍薬である。また、ロミデプシンは HDAC 阻害作用に加え、遺伝子発現調節、細胞周期停止、細胞増殖阻害、細胞分化、形質転換細胞の形態復帰、アポトーシス誘導、血管新生抑制など多彩な活性を有し、広範な抗腫瘍効果を発揮することが示唆されている。

これらの薬理作用に基づき、ロミデプシンは本邦で「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」に対する治療薬として開発されている。なお現在、海外でロミデプシンは「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として米国、韓国、オーストラリア、カナダ、イスラエルで承認を取得し、「全身治療歴がある皮膚 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として米国、イスラエルで承認を取得している。

2. 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の病態及び治療の概要

2.1. PTCL の疫学

本邦での PTCL の患者数は、2014 年に実施された厚生労働省の患者調査（傷病基本分類別統計）によると 2000 名以下（「末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「その他および詳細不明の T 細胞リンパ腫」の患者数の合計）と推計されている（平成 26 年患者調査）。PTCL は通常成人で発症し、小児での発症は稀である。また、女性に比べて男性での発症が多い。

2.2. PTCL の臨床的特徴

PTCL は、胸腺での分化成熟を経て末梢臓器に移動した T 細胞を由来とする非ホジキンリンパ腫の 1 つであり、世界保健機関（WHO）分類（2008）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される（Swerdlow, 2008）。さらに、成熟 T/NK 細胞腫瘍は主な病変部位に基づき節性型、節外性型、白血病型、皮膚型の 4 つに分類され（Table 2）、申請者はこのうち主に節性型及び節外性型の成熟 T/NK 細胞腫瘍を PTCL と定義して臨床試験を実施している。

Table 2: WHO 分類（2008 年）での成熟 T/NK 細胞腫瘍

成熟 T/NK 細胞腫瘍	
節性型	末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified, PTCL-NOS）
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL）
	ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫（Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive, ALK 陽性 ALCL）
	ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫（Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative, ALK 陰性 ALCL）
節外性型	節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型（Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, NKTCL-鼻型）
	腸症型 T 細胞リンパ腫（Enteropathy-type T-cell lymphoma, EATL）
	肝脾型 T 細胞リンパ腫（Hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTL）
	皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, SPTCL）
白血病型	T 細胞性前リンパ球白血病（T-cell prolymphocytic leukemia）
	T 細胞大顆粒リンパ球白血病（T-cell large granular lymphocytic leukemia）
	アグレッシブ NK 細胞白血病（Aggressive NK-cell leukemia）
	成人 T 細胞白血病/リンパ腫（Adult T-cell leukemia/lymphoma）

成熟 T/NK 細胞腫瘍	
皮膚型	菌状息肉症（Mycosis fungoides, MF）
	セザリー症候群（Sézary syndrome, SS）
	皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症（Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders, CD30 陽性 PCLPDs）

Reference: Rodriguez-Abreu, 2008

PTCL の主な病型は、末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、未分化リンパ腫リン酸化酵素陽性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陽性 ALCL）、ALK 陰性 ALCL の 4 つで、いずれも節性型の腫瘍である。国際 T 細胞リンパ腫プロジェクト（iTCLP）が世界 13 ヵ国（北米、ヨーロッパ、アジア）22 施設（うち日本は 4 施設）で約 1300 名を対象に実施した後方視的研究では、PTCL と確定診断された 1153 名での PTCL の病型の内訳は頻度の高い順に PTCL-NOS が約 26%、AITL が約 19%、ALCL が約 12%であった（Vose, 2008）。

PTCL は多様な疾患群で構成されることから、多彩な臨床症状を呈する。腫瘍病変部位としてはリンパ節が最も多く、リンパ節腫脹を示す場合が多いが、骨髄浸潤、脾腫、肝腫、皮膚病変などの節外性病変を伴う場合もある。さらに、多くは発熱、体重減少、夜間盗汗等の全身症状を認める。また、PTCL は悪性リンパ腫の中でもアグレッシブリンパ腫（中悪性度リンパ腫）に分類され、無治療では月単位の病勢進行を示す予後不良な疾患である。上述の iTCLP の報告では、最も発症頻度の高い PTCL-NOS の 5 年生存率は 32%で半数以上が 3 年以内に死亡した。また、最も予後が悪いとされる肝脾型 T 細胞リンパ腫の 5 年生存率はわずか 7%であった（Vose, 2008）。さらに、再発又は難治性の PTCL では一段と病勢が進行しており、再発後の全生存期間（OS）の中央値は 5.5 ヵ月、再発後の 3 年生存率は 18%と報告されている（Mak, 2013）。

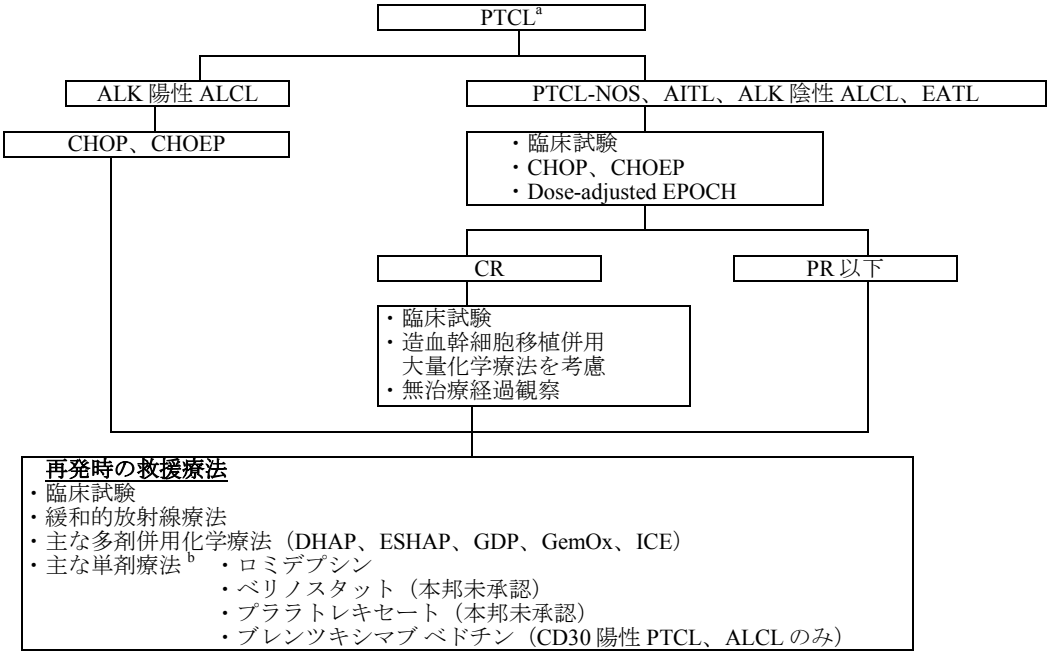
2.3. PTCL に対する治療

PTCL に対する現在の治療法は、非ホジキンリンパ腫に対する国際的標準治療指針である National Comprehensive Cancer Network®（NCCN）による治療ガイドライン（NCCN, 2016）及び本邦の造血器腫瘍診療ガイドライン（2013 年版）（日本血液学会, 2013）で示されている。

PTCL の中でも発症頻度の高い PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL、腸症型 T 細胞リンパ腫（EATL）、ALK 陽性 ALCL に対する治療を中心に、NCCN ガイドライン及び造血器腫瘍診療ガイドラインでの治療アルゴリズムをそれぞれ Figure 1 及び Figure 2 に示す。

いずれのガイドラインでも PTCL に対する明確な標準的治療法は確立されておらず、臨床試験への参加等が推奨されている。NCCN ガイドラインに掲載されている薬剤の一部は本邦で未承認であるものの、NCCN ガイドラインと造血器腫瘍診療ガイドラインとの間で PTCL に対する治療アルゴリズムに顕著な違いはない。

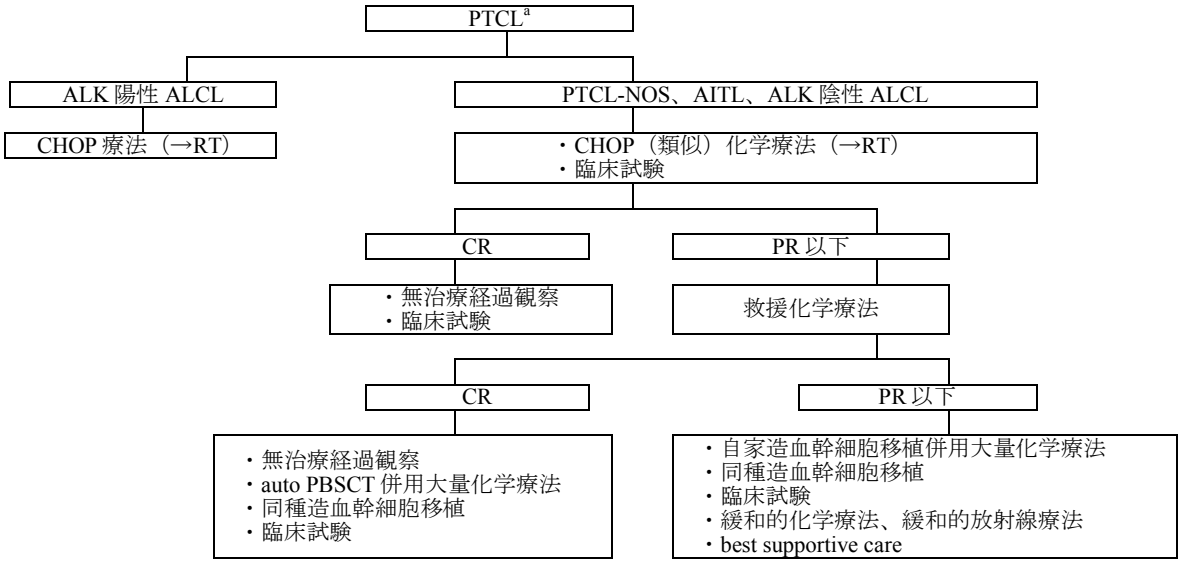
Figure 1: PTCL に対する治療アルゴリズム（NCCN ガイドライン 2016 version 3 から抜粋）



AITL = 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫; ALCL = 未分化大細胞型リンパ腫; ALK = 未分化リンパ腫リン酸化酵素; CHOEP = シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン; CHOP = シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン; CR = 完全寛解; DHAP = デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン; EATL = 腸管症関連 T 細胞リンパ腫; EPOCH = エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン; ESHAP = エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン; GDP = ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン; GemOx = ゲムシタビン、オキサリプラチン; ICE = イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド; PR = 部分寛解; PTCL-NOS = 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型

[a] PTCL-NOS、AITL、ALCL、EATL に対する治療アルゴリズム
[b] 本邦ではその他に CC ケモカイン受容体 4（CCR4）陽性の PTCL に対しモガムリズムマブ（遺伝子組換え）が承認されている。

Figure 2: PTCL に対する治療アルゴリズム（造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版から抜粋）



AITL = 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫; ALCL = 未分化大細胞型リンパ腫; ALK = 未分化リンパ腫リン酸化酵素; CHOP = シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン; CR = 完全寛解; PBSCT = 末梢血幹細胞移植; PR = 部分寛解; PTCL-NOS = 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型; RT = 放射線療法

[a] PTCL-NOS、AITL、ALCL に対する治療アルゴリズム

2.3.1. PTCL に対する初期治療

PTCL に対する初期治療としては、比較的予後が良好な ALK 陽性 ALCL を除いて標準治療は確立しておらず、臨床試験への参加が推奨される。ALK 陽性 ALCL では CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの併用療法）やその類似療法で良好な治療成績が報告されている一方、ALK 陽性 ALCL 以外の PTCL に対してはやはり CHOP 療法等のアントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用化学療法による治療実績が多いものの、その治療効果は十分ではなく（日本血液学会, 2013）、概して奏効割合は低い。また、仮に奏効しても多くの場合短期間のうちに再発に至る。実際、アントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用化学療法と含まない多剤併用化学療法による治療を受けた患者の予後を比較した結果、これらの治療間に有意な差はなかったことが報告されている（Vose, 2008）。

2.3.2. 再発又は難治性の PTCL に対するサルベージ療法

初期治療後に再発した患者又は難治性の患者に対する治療選択肢としては、NCCN ガイドラインで DHAP（デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン）、ESHAP（エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン）、GDP（ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン）、GemOx（ゲムシタビン、オキサリプラチン）、ICE（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）といった多剤併用化学療法が挙げられている。しかし、いずれのレジメンもエビデンスは乏しく、予後の改善が期待できる治療法は存在しない。また、新規単独薬剤療法としてロミデプシン、ベリノスタット、プララトレキセート、ブレンツキシマブ ベドチンが挙げられているが、ロミデプシン、ベリノスタット、プララトレキセートは 2016 年 7 月時点で本邦では PTCL に対する承認を取得していない。

本邦では近年、再発又は難治性の PTCL に対する治療薬として、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下「ブレンツキシマブ ベドチン」、CD30 陽性の ALCL のみ適応）及びモガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下「モガムリズマブ」）（CC ケモカイン受容体 4［CCR4］陽性の PTCL のみ適応）が新たに承認された。

ブレンツキシマブ ベドチンは、2014 年に「再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫」を効能・効果として承認を取得した。本剤は抗 CD30 モノクローナル抗体－薬物複合体であり、海外第 2 相試験での CD30 陽性の全身性 ALCL に対する奏効割合は 86%（50/58 名）であった。しかし、PTCL 全体に占める ALCL の割合は 10%程度であり、ALCL 以外の多くの PTCL 患者ではブレンツキシマブ ベドチンを使用できない。また、ブレンツキシマブ ベドチンでは副作用として末梢神経障害が高頻度に発現することが知られており、海外第 2 相試験での末梢神経障害の発現割合は 53%と報告されている（アドセトリス®添付文書）。

モガムリズマブは、2014 年に「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として承認を取得した。本剤は抗 CCR4 モノクローナル抗体であり、国内第 2 相試験での再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL に対する奏効割合は 34.5%（10/29 名）であった。しかし、PTCL 患者での CCR4 陽性率は約 4 割とされており（Ishida, 2004）、モガムリズマブもまた適応となる患者が限られる。また、モガムリズマブでは infusion reaction が高頻度に発現することが知られている。さらに、皮膚障害も多く、中毒性表皮壊死融解症や皮膚粘膜眼症候群等による死亡例も報告されている（ポテリジオ®添付文書）。

このように、本邦での再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢は極めて限定されている。現在承認されている薬剤の適応患者は PTCL の一部であり、不均一な疾患群である PTCL 全体に対し有効性が確認されている治療法は存在しない。また、これらの薬剤による治療で奏効に至らなかった

患者あるいは治療後に再発又は病勢進行した患者では治療選択肢がない。こういった医療上の問題から、本邦では再発又は難治性の PTCL に対する新たな治療薬の開発が強く望まれている。

3. 開発の経緯

3.1. 品質の概略

ロミデプシンの品質（原薬、製剤）に関する開発の経緯を Figure 3 に示す。

3.1.1. 原薬

ロミデプシンは、(1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-エチリデン]-4,21-ビス(1-メチルエチル)-2-オキサ-12,13-ジチア-5,8,20,23-テトラアザビシクロ [8.7.6]トリコス-16-エン-3,6,9,19,22-ペンタオンである（2.3.S.1 項）。長期保存試験及び加速試験で安定な結果が得られ、リテスト期間を 5 年に設定した（2.3.S.7 項）。

3.1.2. 製剤

本剤はロミデプシン 11 mg を含有する凍結乾燥注射剤 1 バイアルと専用溶解用液 1 バイアルからなり、専用溶解用液で凍結乾燥粉末を溶解した後、生理食塩液で希釈して用いる（本剤は、調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、専用溶解用液 2.2 mL で溶解したときに 5 mg/mL となる）。凍結乾燥粉末には添加物としてポビドン K17（PVP K17）が 22 mg 含まれ、専用溶解用液にはプロピレングリコール 1.97 g 及び無水エタノール 0.37 g が含まれる（2.3.P.1 項［注射剤］、2.3.P.1 項［溶解用液］）。長期保存試験及び加速試験で安定な結果が得られ、有効期間を 3 年に設定した（2.3.P.8 項［注射剤］、2.3.P.8 項［溶解用液］）。

3.2. 非臨床試験の概略

ロミデプシンの非臨床試験に関する開発の経緯を Figure 3 に示す。非臨床試験では、ロミデプシンの薬理、薬物動態及び毒性に関する試験を実施した。

薬理試験では、効力を裏付ける試験として in vitro 及び in vivo 試験を実施し、ロミデプシンの抗腫瘍作用を検討した。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸器系への作用、並びに各種受容体に対する結合性等を評価した。さらに、薬力学的薬物相互作用試験として、化学療法剤との併用効果を検討した（2.4-3 項）。

薬物動態試験では、ラット及びイヌを用いてロミデプシンの吸収、分布、代謝及び排泄（ラット）を検討するとともに、ラット、イヌ及びヒトでの代謝物を同定した。また、チトクローム P450（CYP）及びトランスポーターとの薬物相互作用を検討した（2.4-4 項）。

毒性試験では、ラット及びイヌでの静脈内投与による単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、ラットでの胚・胎児発生試験等を実施した。また、ロミデプシン製剤では新添加物である PVP K17 を使用するため、その毒性も評価した。なお、ロミデプシンは進行がん患者の治療を目的とした医薬品であることから、がん原性試験、受胎能及び初期発生毒性試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない（2.4-5 項）。

Figure 3: ロミデプシンの開発の経緯（品質に関する試験、非臨床試験）

試験項目	試験内容	
品質に関する試験	原薬[a]	
	製剤[a]	
薬理試験	効力を裏付ける試験[a]	
	安全性薬理試験[a]	
	薬力学的薬物相互作用試験[a]	
薬物動態試験	吸収[a]	
	分布[b]	
	代謝[a]	
	排泄[b]	
	薬物動態学的薬物相互作用[a]	
毒性試験	単回投与	ラット／イヌ、静脈内[b]
	反復投与	ラット／イヌ、2 週、静脈内[b]
		ラット／イヌ、3 又は 4 週、静脈内[a]
		ラット、26 週、静脈内[c]
	遺伝毒性	復帰突然変異試験（Ames 試験）[c]
		マウスリンフォーマ試験[c]
		ラット小核試験[c]
	生殖発生	胚・胎児発生、ラット、静脈内[c]
	不純物	ラット、2 週間、静脈内[c]

[redacted]

[a] 国内及び海外で実施された試験
[b] 国内のみで実施された試験
[c] 海外のみで実施された試験

3.3. 臨床開発の概略

3.3.1. 海外での臨床開発の経緯

ロミデプシンの臨床開発は、1996 年に藤沢薬品工業株式会社（現、アステラス製薬株式会社）との共同開発契約の下、米国国立がん研究所（NCI）で開始された。NCI では第 1 相用量漸増試験が 2 試験実施され、ロミデプシンの安全性及び忍容性が評価された。また、2001 年より皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者及び再発性の PTCL 患者を対象に第 2 相試験（NCI 1312 試験）が開始され、ロミデプシンの有効性及び安全性が評価された。

その後、2004 年に米国 Gloucester 社がロミデプシンの開発権を獲得した。Gloucester 社が治験依頼者である臨床試験として、治療歴がある CTCL 患者を対象とした第 2 相試験（GPI-04-0001 試験）が 2005 年より開始された。その結果、ロミデプシンの良好な有効性及び忍容可能な安全性が示されたことから、GPI-04-0001 試験及び NCI 1312 試験に基づき米国で 2009 年 11 月に「全身治療歴がある皮膚 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として承認を取得した。

また、Gloucester 社は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 2 相試験（GPI-06-0002 試験）を 2007 年より開始し、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いてロミデプシンの有効性及び安全性を評価した。その結果、ロミデプシンの良好な有効性及び忍容可能な安全性が示されたことから、米国で本試験を有効性及び安全性の主要試験として承認申請し、2011 年 6 月に「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として迅速承認を取得した。その他、韓国、オーストラリア、カナダ、イスラエルでも同様の効能・効果で承認を取得している。なお現在、米国での迅速承認に伴う postmarketing requirement として、PTCL 患者に対するロミデプシンの有効性を検証すべく、未治療の PTCL 患者を対象としたオープンラベルランダム化比較試験を医師主導型試験として実施中である。当該試験では無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目として、CHOP 療法を対照に CHOP とロミデプシンとの併用療法の有効性及び安全性を比較することを目的としている。また、種々の重症度の肝機能障害を有するリンパ腫、慢性リンパ性白血病、固形癌の患者を対象にロミデプシン単独投与時の薬物動態を評価する第 1 相オープンラベル試験（[redacted]計画された NCI 試験：治験実施計画書番号 NCI 9008）も米国での迅速承認に伴う postmarketing requirement として実施中である。

一方、欧州でも 2011 年に「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能・効果とした承認申請を実施したが、European Medicines Agency（EMA）から「完全奏効割合の評価によってロミデプシンの一定の抗腫瘍効果は示されているものの、対照群を設定したランダム化比較試験を実施し、PFS 及び OS に基づく臨床的ベネフィットの評価が必要」との指摘を受け、当該申請は 2013 年に申請取下げを勧告されている。

3.3.2. 国内での臨床開発の経緯

本邦では 2011 年より、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、国内第 1/2 相試験（ROMI-TCL-001 試験、以下「TCL-001 試験」）を開始した。国内試験開始に際しては、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談を実施し（1.5-3.3.3 項）、その助言を踏まえて TCL-001 試験を実施した。TCL-001 試験では、第 1 相期で日本人の再発又は難治性の PTCL 患者及び CTCL 患者を対象に用量漸増デザインを用いてロミデプシンの忍容性に基づく推奨用法・用量を検討するとともに薬物動態も評価し、第 2 相期では日本人の再発又は難治性の PTCL 患者に対する推奨用法・用量での有効性、安全性を検討した。その結果、第 1 相期で日本人患者での推奨用法・用量が決定され、外国人患者と日本人患者で薬物動態に顕著な違いがないことが示されるとともに、第 2 相期で良好な有効性と忍容可能な安全性が示された。

ロミデプシンの臨床開発の経緯として、国内外で実施された臨床薬理試験及び再発又は難治性の PTCL 患者を対象に有効性及び安全性を評価した臨床試験を Figure 4 に示す。

3.3.3. 規制当局とのやりとり

再発又は難治性の PTCL に対するロミデプシンの国内開発では、PMDA と [redacted] 医薬品 [redacted] 相談、及び [redacted] 相談を実施した。

3.3.3.1. 医薬品 [redacted] 相談

国内臨床試験開始に際し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と医薬品 [redacted] 相談を実施した。[redacted] を相談した。

その結果、PMDA からは、[redacted] との助言があった。

3.3.3.2. [redacted] 相談

本承認申請に先立ち、以下を相談事項として 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA との [redacted] を実施した。

相談事項 1： [redacted]

相談事項 2： [redacted]

上記相談事項に対する PMDA の意見は以下のとおりであった。

相談事項 1 に対する意見： [redacted]

相談事項 2 に対する意見： [redacted]

Figure 4: ロミデプシンの開発の経緯（臨床試験）

相	試験内容
臨床薬理試験	
1	T-95-0077（悪性腫瘍患者）：薬物動態
1	T-95-0022（悪性腫瘍患者）：薬物動態
1	ROMI-ADVM-001（悪性腫瘍患者）：薬物相互作用
1	ROMI-ADVM-002（悪性腫瘍患者）：薬物相互作用
1	GPI-06-0005（悪性腫瘍患者）：経口バイオアベイラビリティ、薬物動態
臨床試験	
1/2	ROMI-TCL-001（日本人 PTCL 患者）：推奨用量、有効性、安全性、薬物動態
2	GPI-06-0002（PTCL 患者）：有効性、安全性
2	NCI 1312（PTCL 患者）：有効性、安全性、薬物動態

[redacted]

ROMI-TCL-001 試験は国内で実施された。そのほかの試験は海外で実施された。

3.4. 進行中の試験及び今後予定される開発計画

本承認申請の臨床データパッケージに含まれる再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした臨床試験は[redacted]（Figure 4）。[redacted]

なお海外では、米国での迅速承認に伴う postmarketing requirement として以下の臨床試験を現在実施中である。

- 未治療の PTCL 患者を対象としたオープンラベルランダム化比較試験（医師主導型試験）
- 種々の重症度の肝機能障害を有するリンパ腫、慢性リンパ性白血病、固形癌の患者を対象にロミデプシン単独投与時の薬物動態を評価する第 1 相オープンラベル試験（治験実施計画書番号：NCI 9008）

4. 特徴及び有用性

4.1. 非臨床試験成績に基づく特徴及び有用性

ロミデプシンは主として以下の薬理作用を示した。

in vitro 試験

ロミデプシンは低濃度（nmoL 濃度レベル）で血液がん及び固形がん細胞株（ヒトリンパ腫、前立腺がん、腎細胞がん、白血病、結腸腺がん、肺がん、胃がん、乳がん）に対して抗腫瘍効果を示した（2.4-3.1.1 項）。

in vivo 試験

ロミデプシンはヒトリンパ腫由来 U-937 を移植したマウスに対して生存期間中央値を有意に延長し、また、ヒト胃がん由来 SC-6、並びにヒト肺がん由来 Lu-65、LC-6 及び A549 の異種移植マウスモデルでは、ロミデプシンによって 70%を上回る腫瘍増殖抑制が得られた（2.4-3.1.2 項）。

4.2. 臨床試験成績に基づく特徴及び有用性

再発又は難治性の PTCL に対するロミデプシンの有効性及び安全性は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 1/2 相 TCL-001 試験及び海外第 2 相 GPI-06-0002 試験の 2 試験を主要な臨床試験として評価した。

4.2.1. 再発又は難治性の PTCL 患者に対する有効性

国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験の結果、独立した中央判定での奏効割合（完全寛解［CR］、不確定完全寛解［CRu］又は部分寛解［PR］を示した患者の割合）は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 42.5%［95%信頼区間：27.180%～57.820%］、GPI-06-0002 試験で 26.2%［正確 95%信頼区間：18.8%～34.6%］であった。また、完全奏効割合（CR 又は CRu を示した患者の割合）は TCL-

001 試験（第 2 相期）で 25.0%［95%信頼区間：11.581%～38.419%］、GPI-06-0002 試験で 15.4%［正確 95%信頼区間：9.7%～22.8%］であった。

PR 以上の奏効割合及び完全奏効割合に対するサブグループ解析の結果、TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験の年齢層別、性別、PTCL の主な病型別のいずれのサブグループ解析でも、全体と類似した有効性を示し、サブグループ間で大きな差はみられなかった。また、TCL-001 試験（第 2 相期）ではモガムリズマブの治療歴がある患者 3 名中 1 名に PR が認められ、ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある患者 1 名中 1 名に CR が認められた。

PR 以上の奏効を示した患者での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は、TCL-001 試験で 337 日［95%信頼区間：50 日～推定不可（NE）］、GPI-06-0002 試験ではまだ得られなかった［95%信頼区間：353 日～NE］。完全奏効を示した患者での Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値は、TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験のいずれでもまだ得られなかった［95%信頼区間：それぞれ 78 日～NE、500 日～NE］。完全奏効を示した患者で病勢進行が認められたのは TCL-001 試験で 10 名中 1 名、GPI-06-0002 試験で 20 名中 2 名のみであった。

以上、再発又は難治性の PTCL 患者に対してロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、一定の PR 以上の奏効及び完全奏効が得られ、これらの治療効果は長期に持続するとともに、PTCL の主な病型のいずれに対しても有効であることが示された。

4.2.2. 再発又は難治性の PTCL 患者に対する安全性

国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験の結果、主な有害事象は TCL-001 試験で「血小板減少症」、「リンパ球減少症」、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「発熱」、「味覚異常」、「悪心」、「食欲減退」、「嘔吐」、「下痢」、「貧血」、「便秘」、「疲労」、「倦怠感」、「ヘモグロビン減少」、「低カリウム血症」、「低リン酸血症」であり、GPI-06-0002 試験で「悪心」、「疲労」、「血小板減少症」、「嘔吐」、「下痢」、「発熱」、「食欲減退」、「好中球減少症」、「便秘」、「貧血」、「味覚異常」であった。

また、主なグレード 3 以上の有害事象として、TCL-001 試験で「リンパ球減少症」、「好中球減少症」、「白血球減少症」、「血小板減少症」、「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「食欲減退」、「低リン酸血症」が発現し、GPI-06-0002 試験で「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」が認められた。さらに、主な重篤な有害事象として、TCL-001 試験で「サイトメガロウイルス感染」や「発熱」が認められ、GPI-06-0002 試験で「発熱」、「肺炎」が認められた。しかし、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は全体として少なかった。

これらのことから、再発又は難治性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、発現した有害事象の多くは治験薬の休薬又は減量、あるいは対症療法によって臨床的に管理可能であり、治験薬の投与中止に至った有害事象も少なかったことから、その安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。また、日本人と外国人との間で安全性プロファイルに大きな相違はなく、日本人特有の安全性上の問題も認められなかった。

4.3. ロミデプシンの医療上の必要性と臨床的位置付け

1.5-2.2 項及び 1.5-2.3 項で述べたとおり、PTCL は予後不良の難治性疾患であり、未治療患者に対する初期治療としては多剤併用化学療法による治療実績が多いものの、概して奏効割合は低く、また、仮に奏効が得られたとしても多くの場合短期間のうちに再発する。

現在、再発又は難治性の PTCL に対する治療法として、NCCN の治療ガイドラインや本邦での造血器腫瘍診療ガイドラインでは臨床試験への参加が推奨されており、明確な標準治療は確立していない。その他の治療選択肢として多剤併用化学療法が挙げられているが、いずれのレジメンもエビデンスに乏しく予後の改善は期待できない。近年、本邦では PTCL に対する新規単独薬剤療法としてブレンツキシマブ ベドチン及びモガムリズマブが新たに承認された。1.5-2.3.2 項に記載したとおり、ブレンツキシマブ ベドチンの効能・効果は「再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫」であり、その奏効割合の高さから再発又は難治性の CD30 陽性の ALCL に対する第一選択薬となりつつあるが、ALCL は PTCL のうち約 10%であり、適応患者が限定される。また、モガムリズマブの効能・効果は「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」であるが、PTCL 患者での CCR4 陽性率は約 4 割とされ、適応患者が絞られる上、その反応性を考慮すると治療選択肢の一つとして位置付けられるにすぎない。したがって、いずれの薬剤も適応となる患者は PTCL の一部であり、不均一な疾患群である PTCL 全体に対し有効性が確認されている治療法は存在しない。また、これらの薬剤による治療で奏効に至らなかった患者あるいは治療後に再発又は病勢進行した患者では治療選択肢がない。こういった医療上の問題から、本邦では再発又は難治性の PTCL に対する新たな治療薬の開発が強く望まれている。

このような状況下、ロミデプシンは再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験で一定の PR 以上の奏効及び完全奏効が得られ、これらの治療効果は長期に持続するとともに、PTCL の主な病型のいずれに対しても有効であることが示された。また、安全性では発現した有害事象の多くは臨床的に管理可能で、忍容可能な範囲内と考えられた。さらに、TCL-001 試験では 3 名がモガムリズマブの治療歴、別の 1 名がブレンツキシマブ ベドチンの治療歴を有していたが、ロミデプシンによる治療開始後にモガムリズマブ治療歴がある患者 3 名中 1 名が PR、ブレンツキシマブ ベドチン治療歴がある患者 1 名中 1 名が CR を示し、これらの治療歴がある患者に対してもロミデプシンは一定の有効性を示すことが示唆された。

したがって、再発又は難治性の PTCL に対する治療法はまだ十分ではないという医療実態及び国内外の臨床試験の結果を考慮すると、ロミデプシンは再発又は難治性の PTCL 患者に対する新たな治療薬として期待でき、有用な治療選択肢の一つになると考えられる。

なお、ロミデプシンと既に本邦で承認されているブレンツキシマブ ベドチン及びモガムリズマブとの臨床的位置付けの違い又は使い分けは以下のように考える。

- ロミデプシン：不均一な疾患群である PTCL 全体に対する治療選択肢の一つ。ブレンツキシマブ ベドチンやモガムリズマブの限定された治療対象である「再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫」や「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」に対しても、これらの薬剤による治療歴の有無にかかわらず一定の有効性が期待できる。
- ブレンツキシマブ ベドチン：「再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫」に限定した患者に対する治療の第一選択肢。
- モガムリズマブ：「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」に限定した患者に対する治療選択肢の一つ。

5. 本承認申請に用いる臨床データパッケージ

本承認申請での臨床データパッケージを Figure 5 に示す。

5.1. 臨床薬理試験

臨床薬理試験としては、ロミデプシンの薬物動態プロファイルや薬物相互作用を評価した試験、及び QT 間隔に及ぼす影響やポピュレーション薬物動態を解析した試験をデータパッケージに含めた。具体的には、悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態及び忍容性を海外第 1 相試験である T-95-0077 試験及び T-95-0022 試験で評価した。また、PTCL 患者を対象としたロミデプシンの薬物動態を国内第 1/2 相試験である TCL-001 試験及び医師主導型の海外第 2 相試験である NCI 1312 試験で評価した。さらに、進行性の悪性腫瘍患者を対象に CYP の阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用をそれぞれ海外第 1 相試験である ROMI-ADVM-001 試験及び ROMI-ADVM-002 試験で評価した。加えて、進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの QT 間隔に及ぼす影響を海外第 1 相試験である GPI-06-0005 試験のデータを用いて解析した。その他、ポピュレーション薬物動態等の解析を AN10018a、AN10022、AN10019、ROMI-MPK-001 で実施した。

5.2. 有効性及び安全性を検討した試験

再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシンの有効性及び安全性は国内第 1/2 相試験である TCL-001 試験及び海外第 2 相試験である GPI-06-0002 試験で評価した。国内 TCL-001 試験は、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に推奨用量、薬物動態、有効性、安全性を評価した多施設共同単群オープンラベル試験である。GPI-06-0002 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に有効性及び安全性を評価した多施設共同単群オープンラベル試験であり、米国での承認申請時の主要な試験である。その他に有効性、安全性を検討した試験として、NCI が医師主導で実施した NCI 1312 試験があり、米国での承認申請時にも参考資料として提出されていることから、臨床データパッケージに含めた。

これらの臨床試験成績に基づき、以下の内容にて承認申請を行う。

【効能・効果】
再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

【用法・用量】
通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

Figure 5: 臨床データパッケージの概要

相	国内試験	海外試験
第 1/2 相又は臨床薬理	ROMI-TCL-001 試験（再発又は難治性の PTCL 患者／薬物動態）	T-95-0077 試験（難治性の悪性腫瘍患者／薬物動態） T-95-0022 試験（進行性の悪性腫瘍患者／薬物動態） AN10018a（ノンコンパートメントモデル構築及び用量比例性） ROMI-ADVM-001 試験（進行性の悪性腫瘍患者／ケトコナゾール併用下の薬物動態） ROMI-ADVM-002 試験（進行性の悪性腫瘍患者／リファンピン併用下の薬物動態） AN10022（ポピュレーション薬物動態モデル構築及びバリデーション） ROMI-MPK-001（ポピュレーション薬物動態及び薬物相互作用） AN10019（曝露-QTc 反応ポピュレーション解析） GPI-06-0005 試験（進行性の悪性腫瘍患者／経口バイオアベイラビリティ及び薬物動態） NCI 1312 試験（再発性の PTCL 患者／薬物動態）
臨床試験	ROMI-TCL-001 試験（再発又は難治性の PTCL 患者）	GPI-06-0002 試験（再発又は難治性の PTCL 患者） NCI 1312 試験（再発性の PTCL 患者）

[　　]：評価資料、[　　]：参考資料
治験実施計画上、TCL-001 試験の第 1 相期及び NCI 1312 試験には PTCL 患者のほか、CTCL 患者も対象に含まれている。

6. 参考文献

一般社団法人 日本血液学会 編．造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版．金原出版株式会社; 2013.

医療用医薬品添付文書「アドセトリス®点滴静注用 50mg」2015 年 10 月改訂（第 3 版）.

医療用医薬品添付文書「ポテリジオ®点滴静注 20mg」2015 年 5 月改訂（第 5 版）.

厚生労働省．平成 26 年患者調査 閲覧第 96 表 総患者数，傷病基本分類別.

Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Komatsu H, Iida S, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Clin Cancer Res 2004;10(16):5494-500.

Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. J Clin Oncol 2013;31(16):1970-6.

National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) non-Hodgkin's lymphomas Version 3.2016.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tTissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008.

Vose JM, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008;26(25):4124-30.

TABLE OF CONTENTS

1.　外国における使用状況等に関する資料.....2

1. 外国における使用状況等に関する資料

外国では、治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫又は全身治療歴がある皮膚 T 細胞リンパ腫に対して承認されている。それぞれの適応症に対する 2017 年 3 月 8 日時点の本剤の外国における承認状況は、Table 1 及び Table 2 のとおりである。

Table 1:　治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫の効能での外国における承認状況

国名	申請年月日	承認年月日	発売年月日
米国	2010 年 12 月 17 日	2011 年 6 月 16 日	2011 年 6 月 28 日
韓国	2012 年 12 月 28 日	2013 年 6 月 11 日	未発売
オーストラリア	2012 年 7 月 3 日	2013 年 8 月 7 日	2013 年 8 月 7 日
カナダ	2011 年 12 月 21 日	2013 年 10 月 16 日	2014 年 2 月 5 日
イスラエル	2012 年 6 月 8 日	2013 年 10 月 9 日	2014 年 5 月 18 日
欧州	2011 年 3 月 2 日	審査中	-

Table 2:　全身治療歴がある皮膚 T 細胞リンパ腫の効能での外国における承認状況

国名	申請年月日	承認年月日	発売年月日
米国	2009 年 1 月 12 日	2009 年 11 月 5 日	2009 年 11 月 6 日
イスラエル	2012 年 6 月 8 日	2013 年 10 月 9 日	2014 年 5 月 18 日

承認を取得した主要国（米国）の添付文書として、米国添付文書（US Prescribing Information：US-PI）の原文及びその和訳を 1.6.1 に、企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の原文を 1.6.2 に示す。

なお、欧州では、2011 年 3 月に「Romidepsin Celgene is indicated for treatment of adult patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) that has relapsed after or become refractory to at least one prior therapy」を効能・効果とした承認申請を実施したが、European Medicines Agency（EMA）から「完全奏効割合の評価によってロミデプシンの一定の抗腫瘍効果は示されているものの、対照群を設定したランダム化比較試験を実施し、PFS 及び OS に基づく臨床的ベネフィットの評価が必要」との指摘を受け、2013 年に承認申請の取下げを勧告されている。

1. 米国添付文書の原文及び和訳

米国添付文書（US Prescribing Information：US-PI）の原文及び和訳について、以下に示す。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ISTODAX safely and effectively. See full prescribing information for ISTODAX.

ISTODAX® (romidepsin) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2009

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

- Dosage and Administration (2.3) 7/2016

----------INDICATIONS AND USAGE----------

ISTODAX is a histone deacetylase (HDAC) inhibitor indicated for:

- Treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in patients who have received at least one prior systemic therapy (1).
- Treatment of peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in patients who have received at least one prior therapy (1).

These indications are based on response rate. Clinical benefit such as improvement in overall survival has not been demonstrated (1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- 14 mg/m^2 administered intravenously (IV) over a 4-hour period on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle. Repeat cycles every 28 days provided that the patient continues to benefit from and tolerates the drug (2.1).
- Discontinue or interrupt treatment (with or without dose reduction to 10 mg/m^2) to manage drug toxicity (2.2).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

ISTODAX for injection, 10 mg (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Myelosuppression: ISTODAX can cause thrombocytopenia, leukopenia (neutropenia and lymphopenia), and anemia; monitor blood counts during treatment with ISTODAX; interrupt and/or modify the dose as necessary (5.1).
- Infections: Fatal and serious infections. Reactivation of DNA viruses (Epstein Barr and hepatitis B). Consider monitoring and prophylaxis in patients with evidence of prior hepatitis B (5.2).
- Electrocardiographic (ECG) changes: Consider cardiovascular monitoring in patients with congenital long QT syndrome, a history of significant cardiovascular disease, and patients taking medicinal products that lead to significant QT prolongation. Ensure that potassium and magnesium are within the normal range before administration of ISTODAX (5.3).
- Tumor lysis syndrome: Patients with advanced stage disease and/or high tumor burden are at greater risk and should be closely monitored and appropriate precautions taken (5.4).
- Embryo-fetal toxicity: ISTODAX may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise women of potential hazard to the fetus and to avoid pregnancy while receiving ISTODAX (5.5, 8.1).

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions were neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, infections, nausea, fatigue, vomiting, anorexia, anemia, and ECG T-wave changes (6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Celgene Corporation at 1-888-423-5436 or the FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Carefully monitor prothrombin time (PT) and International Normalized Ratio (INR) in patients concurrently administered ISTODAX and warfarin or coumarin derivatives (7.1).
- Monitor for toxicities related to increased romidepsin exposure when co-administering romidepsin with strong CYP3A4 inhibitors (7.2).
- Avoid use with rifampin and strong CYP3A4 inducers (7.3).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 7/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosing Information
2.2 Dose Modification
2.3 Instructions for Preparation and Intravenous Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Myelosuppression
5.2 Infections
5.3 Electrocardiographic Changes
5.4 Tumor Lysis Syndrome
5.5 Use in Pregnancy
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Warfarin or Coumarin Derivatives
7.2 Drugs That Inhibit Cytochrome P450 3A4 Enzymes
7.3 Drugs That Induce Cytochrome P450 3A4 Enzymes
7.4 Drugs That Inhibit Drug Transport Systems
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Cutaneous T-Cell Lymphoma
14.2 Peripheral T-Cell Lymphoma
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Instructions

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ISTODAX is indicated for:

- Treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in patients who have received at least one prior systemic therapy.
- Treatment of peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in patients who have received at least one prior therapy.

These indications are based on response rate. Clinical benefit such as improvement in overall survival has not been demonstrated.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

The recommended dose of romidepsin is 14 mg/m^2 administered intravenously over a 4-hour period on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle. Cycles should be repeated every 28 days provided that the patient continues to benefit from and tolerates the drug.

2.2 Dose Modification

Nonhematologic toxicities except alopecia

- Grade 2 or 3 toxicity: Treatment with romidepsin should be delayed until toxicity returns to ≤ Grade 1 or baseline, then therapy may be restarted at 14 mg/m^2. If Grade 3 toxicity recurs, treatment with romidepsin should be delayed until toxicity returns to ≤ Grade 1 or baseline and the dose should be permanently reduced to 10 mg/m^2.
- Grade 4 toxicity: Treatment with romidepsin should be delayed until toxicity returns to ≤ Grade 1 or baseline, then the dose should be permanently reduced to 10 mg/m^2.
- Romidepsin should be discontinued if Grade 3 or 4 toxicities recur after dose reduction.

Hematologic toxicities

- Grade 3 or 4 neutropenia or thrombocytopenia: Treatment with romidepsin should be delayed until the specific cytopenia returns to ANC ≥1.5×10^9/L and platelet count ≥75×10^9/L or baseline, then therapy may be restarted at 14 mg/m^2.
- Grade 4 febrile (≥ 38 5 C) neutropenia or thrombocytopenia that requires platelet transfusion: Treatment with romidepsin should be delayed until the specific cytopenia returns to ≤ Grade 1 or baseline, and then the dose should be permanently reduced to 10 mg/m^2.

2.3 Instructions for Preparation and Intravenous Administration

ISTODAX is a cytotoxic drug. Use appropriate handling procedures.

ISTODAX must be reconstituted with the supplied diluent and further diluted with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP before intravenous infusion.

ISTODAX and diluent vials contain an overfill to ensure the recommended volume can be withdrawn at a concentration of 5 mg/mL.

- Each 10 mg single-dose vial of ISTODAX must be reconstituted with 2.2 mL of the supplied diluent.
- With a suitable syringe, aseptically withdraw 2.2 mL from the supplied diluent vial, and slowly inject it into the ISTODAX (romidepsin) for injection vial. Swirl the contents of the vial until there are no visible particles in the resulting solution. The reconstituted solution will contain ISTODAX 5 mg/mL. The reconstituted ISTODAX vial will contain 2 mL of deliverable volume of drug product. The reconstituted ISTODAX solution is chemically stable for up to 8 hours at room temperature.
- Extract the appropriate amount of ISTODAX from the vials to deliver the desired dose, using proper aseptic technique. Before intravenous infusion, further dilute ISTODAX in 500 mL 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
- Infuse over 4 hours.

The diluted solution is compatible with polyvinyl chloride (PVC), ethylene vinyl acetate (EVA), polyethylene (PE) infusion bags as well as glass bottles, and is chemically stable for up to 24 hours when stored at room temperature. However, it should be administered as soon after dilution as possible.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration before administration, whenever solution and container permit.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ISTODAX is supplied as a kit which includes a sterile, lyophilized powder in a 10 mg single-dose vial containing 11 mg of romidepsin and 22 mg of the bulking agent, povidone, USP. In addition, each kit includes a single-dose sterile vial containing 2.4 mL (2.2 mL deliverable volume) of the diluent composed of 80% propylene glycol, USP, and 20% dehydrated alcohol, USP.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelosuppression

Treatment with ISTODAX can cause thrombocytopenia, leukopenia (neutropenia and lymphopenia), and anemia. Monitor blood counts regularly during treatment with ISTODAX, and modify the dose as necessary *[see Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6)]*.

5.2 Infections

Fatal and serious infections, including pneumonia, sepsis, and viral reactivation, including Epstein Barr and hepatitis B viruses, have been reported in clinical trials with ISTODAX. These can occur during treatment and within 30 days after treatment. The risk of life threatening infections may be greater in patients with a history of prior treatment with monoclonal antibodies directed against lymphocyte antigens and in patients with disease involvement of the bone marrow *[see Adverse Reactions (6)]*.

Reactivation of hepatitis B virus infection has occurred in 1% of PTCL patients in clinical trials in Western populations *[see Adverse Reactions (6)]*. In patients with evidence of prior hepatitis B infection, consider monitoring for reactivation, and consider antiviral prophylaxis.

Reactivation of Epstein Barr viral infection leading to liver failure has occurred in a trial of patients with relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma. In one case, ganciclovir prophylaxis failed to prevent Epstein Barr viral reactivation.

5.3 Electrocardiographic Changes

Several treatment-emergent morphological changes in ECGs (including T-wave and ST-segment changes) have been reported in clinical studies. The clinical significance of these changes is unknown *[see Adverse Reactions (6)]*.

In patients with congenital long QT syndrome, patients with a history of significant cardiovascular disease, and patients taking anti-arrhythmic medicines or medicinal products that lead to significant QT prolongation, consider cardiovascular monitoring of ECGs at baseline and periodically during treatment.

Confirm that potassium and magnesium levels are within normal range before administration of ISTODAX *[see Adverse Reactions (6)]*.

5.4 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome (TLS) has been reported to occur in 1% of patients with tumor stage CTCL and 2% of patients with Stage III/IV PTCL. Patients with advanced stage disease and/or high tumor burden are at greater risk, should be closely monitored, and managed as appropriate.

5.5 Use in Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of ISTODAX in pregnant women. However, based on its mechanism of action and findings in animals, ISTODAX may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In an animal reproductive study, romidepsin was embryocidal and resulted in adverse effects on the developing fetus at exposures below those in patients at the recommended dose of 14 mg/m^2/week. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking ISTODAX, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in more detail in other sections of the prescribing information.

- Myelosuppression *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Electrocardiographic Changes *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Tumor Lysis Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Cutaneous T-Cell Lymphoma

The safety of ISTODAX was evaluated in 185 patients with CTCL in 2 single arm clinical studies in which patients received a starting dose of 14 mg/m^2. The mean duration of treatment in these studies was 5.6 months (range: <1 to 83.4 months).

Common Adverse Reactions

Table 1 summarizes the most frequent adverse reactions (> 20%) regardless of causality using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, Version 3.0). Due to methodological differences between the studies, the AE data are presented separately for Study 1 and Study 2. Adverse reactions are ranked by their incidence in Study 1. Laboratory abnormalities commonly reported (> 20%) as adverse reactions are included in Table 1.

Table 1. Adverse Reactions
Occurring in >20% of Patients in Either CTCL Study (N=185)

	Study 1 (n=102)		Study 2 (n=83)	
Adverse Reactions n (%)	**All grades**	**Grade 3 or 4**	**All grades**	**Grade 3 or 4**
Any adverse reactions	*99 (97)*	*36 (35)*	*83 (100)*	*68 (82)*
Nausea	57 (56)	3 (3)	71 (86)	5 (6)
Asthenia/Fatigue	54 (53)	8 (8)	64 (77)	12 (14)
Infections	47 (46)	11 (11)	45 (54)	27 (33)
Vomiting	35 (34)	1 (<1)	43 (52)	8 (10)
Anorexia	23 (23)	1 (<1)	45 (54)	3 (4)
Hypomagnesemia	22 (22)	1 (<1)	23 (28)	0
Diarrhea	20 (20)	1 (<1)	22 (27)	1 (1)
Pyrexia	20 (20)	4 (4)	19 (23)	1 (1)
Anemia	19 (19)	3 (3)	60 (72)	13 (16)
Thrombocytopenia	17 (17)	0	54 (65)	12 (14)
Dysgeusia	15 (15)	0	33 (40)	0
Constipation	12 (12)	2 (2)	32 (39)	1 (1)
Neutropenia	11 (11)	4 (4)	47 (57)	22 (27)
Hypotension	7 (7)	3 (3)	19 (23)	3 (4)
Pruritus	7 (7)	0	26 (31)	5 (6)
Hypokalemia	6 (6)	0	17 (20)	2 (2)
Dermatitis/Exfoliative dermatitis	4 (4)	1 (<1)	22 (27)	7 (8)
Hypocalcemia	4 (4)	0	43 (52)	5 (6)
Leukopenia	4 (4)	0	38 (46)	18 (22)
Lymphopenia	4 (4)	0	47 (57)	31 (37)
Alanine aminotransferase increased	3 (3)	0	18 (22)	2 (2)
Aspartate aminotransferase increased	3 (3)	0	23 (28)	3 (4)
Hypoalbuminemia	3 (3)	1 (<1)	40 (48)	3 (4)
Electrocardiogram ST-T wave changes	2 (2)	0	52 (63)	0
Hyperglycemia	2 (2)	2 (2)	42 (51)	1 (1)
Hyponatremia	1 (<1)	1 (<1)	17 (20)	2 (2)
Hypermagnesemia	0	0	22 (27)	7 (8)
Hypophosphatemia	0	0	22 (27)	8 (10)
Hyperuricemia	0	0	27 (33)	7 (8)

Serious Adverse Reactions

Infections were the most common type of SAE reported in both studies with 8 patients (8%) in Study 1 and 26 patients (31%) in Study 2 experiencing a serious infection. Serious adverse reactions reported in > 2% of patients in Study 1 were sepsis and pyrexia (3%). In Study 2, serious adverse reactions in > 2% of patients were fatigue (7%), supraventricular arrhythmia, central line infection, neutropenia (6%), hypotension, hyperuricemia, edema (5%), ventricular arrhythmia, thrombocytopenia, nausea, leukopenia, dehydration, pyrexia, aspartate aminotransferase increased, sepsis, catheter related infection, hypophosphatemia and dyspnea (4%).

Most deaths were due to disease progression. In Study 1, there were two deaths due to cardiopulmonary failure and acute renal failure. In Study 2, there were six deaths due to infection (4), myocardial ischemia, and acute respiratory distress syndrome.

Discontinuations

Discontinuation due to an adverse event occurred in 21% of patients in Study 1 and 11% in Study 2. Discontinuations occurring in at least 2% of patients in either study included infection, fatigue, dyspnea, QT prolongation, and hypomagnesemia.

Peripheral T-Cell Lymphoma

The safety of ISTODAX was evaluated in 178 patients with PTCL in a sponsor-conducted pivotal study (Study 3) and a secondary NCI-sponsored study (Study 4) in which patients received a starting dose of 14 mg/m^2. The mean duration of treatment and number of cycles were 5.6 months and 6 cycles in Study 3 and 9.6 months and 8 cycles in Study 4.

Common Adverse Reactions

Table 2 summarizes the most frequent adverse reactions (≥ 10%) regardless of causality, using the NCI-CTCAE, Version 3.0. The AE data are presented separately for Study 3 and Study 4. Laboratory abnormalities commonly reported (≥ 10%) as adverse reactions are included in Table 2.

Table 2. Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients with PTCL in Study 3 and Corresponding Incidence in Study 4 (N=178)

	Study 3 (N=131)		Study 4 (N=47)	
Adverse Reactions n (%)	**All grades**	**Grade 3 or 4**	**All grades**	**Grade 3 or 4**
Any adverse reactions	*128 (97)*	*88 (67)*	*47 (100)*	*40 (85)*
Gastrointestinal disorders				
Nausea	77 (59)	3 (2)	35 (75)	3 (6)
Vomiting	51 (39)	6 (5)	19 (40)	4 (9)
Diarrhea	47 (36)	3 (2)	17 (36)	1 (2)
Constipation	39 (30)	1 (<1)	19 (40)	1 (2)
Abdominal pain	18 (14)	3 (2)	6 (13)	1 (2)
Stomatitis	14 (11)	0	3 (6)	0
General disorders and administration site conditions				
Asthenia/Fatigue	72 (55)	11 (8)	36 (77)	9 (19)
Pyrexia	46 (35)	8 (6)	22 (47)	8 (17)
Chills	14 (11)	1 (<1)	8 (17)	0
Edema peripheral	13 (10)	1 (<1)	3 (6)	0
Blood and lymphatic system disorders				
Thrombocytopenia	53 (41)	32 (24)	34 (72)	17 (36)
Neutropenia	39 (30)	26 (20)	31 (66)	22 (47)
Anemia	33 (25)	14 (11)	29 (62)	13 (28)
Leukopenia	16 (12)	8 (6)	26 (55)	21 (45)
Metabolism and nutrition disorders				
Anorexia	37 (28)	2 (2)	21 (45)	1 (2)
Hypokalemia	14 (11)	3 (2)	8 (17)	1 (2)
Nervous system disorders				
Dysgeusia	27 (21)	0	13 (28)	0
Headache	19 (15)	0	16 (34)	1 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	23 (18)	0	10 (21)	0
Dyspnea	17 (13)	3 (2)	10 (21)	2 (4)
Investigations				
Weight decreased	14 (11)	0	7 (15)	0
Cardiac disorders				
Tachycardia	13 (10)	0	0	0

Serious Adverse Reactions

Infections were the most common type of SAE reported. In Study 3, 26 patients (20%) experienced a serious infection, including 6 patients (5%) with serious treatment-related infections. In Study 4, 11 patients (23%) experienced a serious infection, including 8 patients (17%) with serious treatment-related infections. Serious adverse reactions reported in ≥ 2% of patients in Study 3 were pyrexia (8%), pneumonia, sepsis, vomiting (5%), cellulitis, deep vein thrombosis, (4%), febrile neutropenia, abdominal pain (3%), chest pain, neutropenia, pulmonary embolism, dyspnea, and dehydration (2%). In Study 4, serious adverse reactions in ≥ 2 patients were pyrexia (17%), aspartate aminotransferase increased, hypotension (13%), anemia, thrombocytopenia, alanine aminotransferase increased (11%), infection, dehydration, dyspnea (9%), lymphopenia, neutropenia, hyperbilirubinemia, hypocalcemia, hypoxia (6%), febrile neutropenia, leukopenia, ventricular arrhythmia, vomiting, hypersensitivity, catheter related infection, hyperuricemia, hypoalbuminemia, syncope, pneumonitis, packed red blood cell transfusion, and platelet transfusion (4%).

Reactivation of hepatitis B virus infection has occurred in 1% of patients with PTCL in clinical trials in Western populations enrolled in Study 3 and Study 4 *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Deaths due to all causes within 30 days of the last dose of ISTODAX occurred in 7% of patients in Study 3 and 17% of patients in Study 4. In Study 3, there were 5 deaths unrelated to disease progression that were due to infections, including multi-organ failure/sepsis, pneumonia, septic shock, candida sepsis, and sepsis/cardiogenic shock. In Study 4, there were 3 deaths unrelated to disease progression that were due to sepsis, aspartate aminotransferase elevation in the setting of Epstein Barr virus reactivation, and death of unknown cause.

Discontinuations

Discontinuation due to an adverse event occurred in 19% of patients in Study 3 and in 28% of patients in Study 4. In Study 3, thrombocytopenia and pneumonia were the only events leading to treatment discontinuation in at least 2% of patients. In Study 4, events leading to treatment discontinuation in ≥ 2 patients were thrombocytopenia (11%), anemia, infection, and alanine aminotransferase increased (4%).

6.2 Postmarketing Experience

No additional safety signals have been observed from postmarketing experience.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Warfarin or Coumarin Derivatives

Prolongation of PT and elevation of INR were observed in a patient receiving ISTODAX concomitantly with warfarin. Although the interaction potential between ISTODAX and warfarin has not been formally studied, monitor PT and INR more frequently in patients concurrently receiving ISTODAX and warfarin *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Drugs That Inhibit Cytochrome P450 3A4 Enzymes

Romidepsin is metabolized by CYP3A4. Strong CYP3A4 inhibitors increase concentrations of romidepsin. In a pharmacokinetic drug interaction trial the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole increased romidepsin ($AUC_{0-\infty}$) by approximately 25% *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Monitor for toxicity related to increased romidepsin exposure and follow the dose modifications for toxicity *[see Dosage and Administration (2.2)]* when romidepsin is initially co-administered with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole).

7.3 Drugs That Induce Cytochrome P450 3A4 Enzymes

Avoid co-administration of ISTODAX with rifampin.

In a pharmacokinetic drug interaction trial with co-administered rifampin (a strong CYP3A4 inducer), romidepsin exposure was increased by approximately 80% and 60% for $AUC_{0-\infty}$ and C_{max}, respectively *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Typically, co-administration of CYP3A4 inducers decrease concentrations of drugs metabolized by CYP3A4. The increase in exposure seen after co-administration with rifampin is likely due to rifampin's inhibition of an undetermined hepatic uptake process that is predominantly responsible for the disposition of ISTODAX.

It is unknown if other potent CYP3A4 inducers (e.g., dexamethasone, carbamazepine, phenytoin, rifabutin, rifapentine, phenobarbital, St. John's Wort) would alter the exposure of ISTODAX. Therefore, the use of other potent CYP3A4 inducers should be avoided when possible.

7.4 Drugs That Inhibit Drug Transport Systems

Romidepsin is a substrate of the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp, ABCB1). If ISTODAX is administered with drugs that inhibit P-gp, increased concentrations of romidepsin are likely, and caution should be exercised.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

There are no adequate and well-controlled studies of ISTODAX in pregnant women. However, based on its mechanism of action and findings in animals, ISTODAX may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In an animal reproductive study, romidepsin was embryocidal and resulted in adverse effects on the developing fetus at exposures below those in patients at the recommended dose. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking ISTODAX, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Romidepsin was administered intravenously to rats during the period of organogenesis at doses of 0 1, 0.2, or 0.5 mg/kg/day. Substantial resorption or post-implantation loss was observed at the high-dose of 0.5 mg/kg/day, a maternally toxic dose. Adverse embryo-fetal effects were noted at romidepsin doses of ≥0.1 mg/kg/day, with systemic exposures (AUC) ≥0.2% of the human exposure at the recommended dose of 14 mg/m^2/week. Drug-related fetal effects consisted of folded retina, rotated limbs, and incomplete sternal ossification.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether romidepsin is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from ISTODAX, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ISTODAX in pediatric patients has not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the approximately 300 patients with CTCL or PTCL in trials, about 25% were >65 years old. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects; however, greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Hepatic Impairment

No dedicated hepatic impairment study for ISTODAX has been conducted. Mild hepatic impairment does not alter pharmacokinetics of romidepsin based on a population pharmacokinetic analysis. Patients with moderate and severe hepatic impairment should be treated with caution *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

No dedicated renal impairment study for ISTODAX has been conducted. Based upon the population pharmacokinetic analysis, renal impairment is not expected to significantly influence drug exposure. The effect of end-stage renal disease on romidepsin pharmacokinetics has not been studied. Thus, patients with end-stage renal disease should be treated with caution *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

No specific information is available on the treatment of overdosage of ISTODAX.

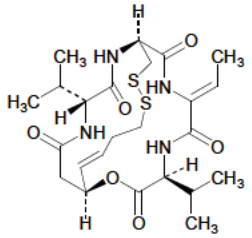
Toxicities in a single-dose study in rats or dogs, at intravenous romidepsin doses up to 2.2 fold the recommended human dose based on the body surface area, included irregular respiration, irregular heartbeat, staggering gait, tremor, and tonic convulsions.

In the event of an overdose, it is reasonable to employ the usual supportive measures, e.g., clinical monitoring and supportive therapy, if required. There is no known antidote for ISTODAX and it is not known if ISTODAX is dialyzable.

11 DESCRIPTION

Romidepsin, a histone deacetylase (HDAC) inhibitor, is a bicyclic depsipeptide. At room temperature, romidepsin is a white powder and is described chemically as (1*S*,4*S*,7*Z*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-ethylidene-4,21-bis(1-methylethyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone. The empirical formula is $C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$.

The molecular weight is 540.71 and the structural formula is:



ISTODAX (romidepsin) for injection is intended for intravenous infusion only after reconstitution with the supplied diluent and after further dilution with 0.9% Sodium Chloride, USP.

ISTODAX is supplied as a kit containing 2 vials.

ISTODAX (romidepsin) for injection is a sterile lyophilized white powder and is supplied in a 10 mg single-dose vial containing 11 mg romidepsin and 22 mg povidone, USP.

Diluent for ISTODAX is a sterile clear solution and is supplied in a single-dose vial containing 2.4 mL (2.2 mL deliverable volume). Diluent for ISTODAX contains 80% (v/v) propylene glycol, USP and 20% (v/v) dehydrated alcohol, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Romidepsin is a histone deacetylase (HDAC) inhibitor. HDACs catalyze the removal of acetyl groups from acetylated lysine residues in histones, resulting in the modulation of gene expression. HDACs also deacetylate non-histone proteins, such as transcription factors. In vitro, romidepsin causes the accumulation of acetylated histones, and induces cell cycle arrest and apoptosis of some cancer cell lines with IC_{50} values in the nanomolar range. The mechanism of the antineoplastic effect of romidepsin observed in nonclinical and clinical studies has not been fully characterized.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of romidepsin on the heart-rate corrected QTc/QTcF was evaluated in 26 subjects with advanced malignancies given romidepsin at doses of 14 mg/m^2 as a 4-hour intravenous infusion, and at doses of 8, 10 or 12 mg/m^2 as a 1–hour infusion. Patients received premedications with antiemetics. No large changes in the mean QTc interval (> 20 milliseconds) from baseline based on Fridericia correction method were detected in the trial. Small increase in mean QT interval (< 10 milliseconds) and mean QT interval increase between 10 to 20 milliseconds cannot be excluded because of the limitations in the trial design.

Romidepsin was associated with a delayed concentration-dependent increase in heart rate in patients with advanced cancer with a maximum mean increase in heart rate of 20 beats per minute occurring at the 6 hour time point after start of romidepsin infusion for patients receiving 14 mg/m^2 as a 4-hour infusion.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Romidepsin exhibited linear pharmacokinetics across doses ranging from 1.0 to 24.9 mg/m^2 when administered intravenously over 4 hours in patients with advanced cancers.

In patients with T-cell lymphomas who received 14 mg/m^2 of romidepsin intravenously over a 4-hour period on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle, geometric mean values of the maximum plasma concentration (C_{max}) and the area under the plasma concentration versus time curve ($AUC_{0-\infty}$) were 377 ng/mL and 1549 ng*hr/mL, respectively.

Distribution

Romidepsin is highly protein bound in plasma (92% to 94%) over the concentration range of 50 ng/mL to 1000 ng/mL with α1-acid-glycoprotein (AAG) being the principal binding protein. Romidepsin is a substrate of the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp, ABCB1).

In vitro, romidepsin accumulates into human hepatocytes via an unknown active uptake process. Romidepsin is not a substrate of the following uptake transporters: BCRP, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, or OCT2. In addition, romidepsin is not an inhibitor of BCRP, MRP2, MDR1 or OAT3. Although romidepsin did not inhibit OAT1, OCT2, and OATP1B3 at concentrations seen clinically (1 µmol/L), modest inhibition was observed at 10 µmol/L. Romidepsin was found to be an inhibitor of BSEP and OATP1B1.

Metabolism

Romidepsin undergoes extensive metabolism in vitro primarily by CYP3A4 with minor contribution from CYP3A5, CYP1A1, CYP2B6, and CYP2C19. At therapeutic concentrations, romidepsin did not competitively inhibit CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A4 in vitro.

At therapeutic concentrations, romidepsin did not cause notable induction of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 in vitro. Therefore, pharmacokinetic drug-drug interactions are unlikely to occur due to CYP450 induction or inhibition by romidepsin when co-administered with CYP450 substrates.

Excretion

Following 4-hour intravenous administration of romidepsin at 14 mg/m^2 on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle in patients with T-cell lymphomas, the terminal half-life ($t_{1/2}$) was approximately 3 hours. No accumulation of plasma concentration of romidepsin was observed after repeated dosing.

Drug Interactions

Ketoconazole: A drug interaction clinical trial with the strong CYP3A4 inhibitor, ketoconazole, was conducted in patients with advanced cancer. Following co-administration of 8 mg/m^2 ISTODAX (4-hour infusion) with ketoconazole, the overall romidepsin exposure was increased by approximately 25% and 10% for $AUC_{0-\infty}$ and C_{max}, respectively, compared to romidepsin alone, and the difference in $AUC_{0-\infty}$ between the 2 treatments was statistically significant. Co-administration of

ketoconazole slightly decreased the romidepsin clearance and volume of distribution, but did not have a statistically significant effect on peak exposure (C_{max}) *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Rifampin: A drug interaction clinical trial with the strong CYP3A4 inducer, rifampin, was conducted in patients with advanced cancer. Following co-administration of 14 mg/m^2 ISTODAX (4-hour infusion) with rifampin, the overall romidepsin exposure was unexpectedly increased by approximately 80% and 60% for $AUC_{0-\infty}$ and C_{max}, respectively, compared to romidepsin alone, and the difference between the 2 treatments was statistically significant. Co-administration of rifampin decreased the romidepsin clearance and volume of distribution by 44% and 52%, respectively. The increase in exposure seen after co-administration with rifampin is likely due to rifampin's inhibition of an undetermined hepatic uptake process that is predominant for the disposition of ISTODAX *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Use in Specific Populations

Effect of Age, Gender or Race

The population pharmacokinetic analysis of romidepsin showed that age, gender, or race (white vs. black) did not appear to influence the pharmacokinetics of romidepsin.

Effect of Hepatic Impairment

No dedicated hepatic impairment study has been conducted for ISTODAX. The population pharmacokinetic analysis indicates that mild hepatic impairment [total bilirubin (TB) ≤upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST) >ULN; or TB >1.0x - 1.5x ULN and any AST] had no significant influence on romidepsin pharmacokinetics. As the effect of moderate (TB >1.5x - 3x ULN and any AST) and severe (TB >3x ULN and any AST) hepatic impairment on the pharmacokinetics of romidepsin is unknown, patients with moderate and severe hepatic impairment should be treated with caution *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Effect of Renal Impairment

No dedicated renal impairment study has been conducted for ISTODAX. The population pharmacokinetic analysis showed that romidepsin pharmacokinetics were not affected by mild (estimated creatinine clearance 50 - 80 mL/min), moderate (estimated creatinine clearance 30 - 50 mL/min), or severe (estimated creatinine clearance <30 mL/min) renal impairment. Nonetheless, the effect of end-stage renal disease on romidepsin pharmacokinetics has not been studied. Thus, patients with end-stage renal disease should be treated with caution *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been performed with romidepsin. Romidepsin was not mutagenic in vitro in the bacterial reverse mutation assay (Ames test) or the mouse lymphoma assay. Romidepsin was not clastogenic in an in vivo rat bone marrow micronucleus assay when tested to the maximum tolerated dose (MTD) of 1 mg/kg in males and 3 mg/kg in females (6 and 18 mg/m^2 in males and females, respectively). These doses were up to 1.3-fold the recommended human dose, based on body surface area.

Based on nonclinical findings, male and female fertility may be compromised by treatment with ISTODAX. In a 26-week toxicology study, romidepsin administration resulted in testicular degeneration in rats at 0.33 mg/kg/dose (2 mg/m^2/dose) following the clinical dosing schedule. This dose resulted in $AUC_{0-\infty}$ values that were approximately 2% the exposure level in patients receiving the recommended dose of 14 mg/m^2/dose. A similar effect was seen in mice after 4 weeks of drug administration at higher doses. Seminal vesicle and prostate organ weights were decreased in a separate study in rats after 4 weeks of daily drug administration at 0.1 mg/kg/day (0.6 mg/m^2/day), approximately 30% the estimated human daily dose based on body surface area. Romidepsin showed high affinity for binding to estrogen receptors in pharmacology studies. In a 26-week toxicology study in rats, atrophy was seen in the ovary, uterus, vagina and mammary gland of females administered doses as low as 0 1 mg/kg/dose (0.6 mg/m^2/dose) following the clinical dosing schedule. This dose resulted in $AUC_{0-\infty}$ values that were 0.3% of those in patients receiving the recommended dose of 14 mg/m^2/dose. Maturation arrest of ovarian follicles and decreased weight of ovaries were observed in a separate study in rats after 4 weeks of daily drug administration at 0.1 mg/kg/day (0.6 mg/m^2/day). This dose is approximately 30% the estimated human daily dose based on body surface area.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Cutaneous T-Cell Lymphoma

ISTODAX was evaluated in 2 multicenter, single-arm clinical studies in patients with CTCL. Overall, 167 patients with CTCL were treated in the US, Europe, and Australia. Study 1 included 96 patients with confirmed CTCL after failure of at least 1 prior systemic therapy. Study 2 included 71 patients with a primary diagnosis of CTCL who received at least 2 prior skin directed therapies or one or more systemic therapies. Patients were treated with ISTODAX at a starting dose of 14 mg/m^2 infused over 4 hours on days 1, 8, and 15 every 28 days.

In both studies, patients could be treated until disease progression at the discretion of the investigator and local regulators. Objective disease response was evaluated according to a composite endpoint that included assessments of skin involvement, lymph node and visceral involvement, and abnormal circulating T-cells ("Sézary cells").

The primary efficacy endpoint for both studies was overall objective disease response rate (ORR) based on the investigator assessments, and defined as the proportion of patients with confirmed complete response (CR) or partial response (PR). CR was defined as no evidence of disease and PR as ≥ 50% improvement in disease. Secondary endpoints in both studies included duration of response and time to response.

Baseline Patient Characteristics

Demographic and disease characteristics of the patients in Study 1 and Study 2 are provided in Table 3.

Table 3. Baseline Patient Characteristics (CTCL Population)

Characteristic	Study 1 (N=96)	Study 2 (N=71)
Age		
N	96	71
Mean (SD)	57 (12)	56 (13)
Median (Range)	57 (21, 89)	57 (28, 84)
Sex, n (%)		
Men	59 (61)	48 (68)
Women	37 (39)	23 (32)
Race, n (%)		
White	90 (94)	55 (77)
Black	5 (5)	15 (21)
Other/Not Reported	1 (1)	1 (1)
Stage of Disease at Study Entry, n (%)		
IA	0 (0)	1 (1)
IB	15 (16)	6 (9)
IIA	13 (14)	2 (3)
IIB	21 (22)	14 (20)
III	23 (24)	9 (13)
IVA	24 (25)	27 (38)
IVB	0 (0)	12 (17)
Number of Prior Skin-Directed Therapies		
Median (Range)	2 (0,6)	1 (0,3)
Number of Prior Systemic Therapies		
Median (Range)	2 (1, 8)	2 (0, 7)

Clinical Results

Efficacy outcomes for CTCL patients are provided in Table 4. Median time to first response was 2 months (range 1 to 6) in both studies. Median time to CR was 4 months in Study 1 and 6 months in Study 2 (range 2 to 9).

Table 4. Clinical Results for CTCL Patients

Response Rate	Study 1 (N=96)	Study 2 (N=71)
ORR (CR + PR), n (%)	33 (34)	25 (35)
[95% Confidence Interval]	[25, 45]	[25, 49]
CR, n (%)	6 (6)	4 (6)
[95% Confidence Interval]	[2, 13]	[2, 14]
PR, n (%)	27 (28)	21 (30)
[95% Confidence Interval]	[19, 38]	[20, 43]
Duration of Response (months)		
N	33	25
Median (range)	15 (1, 20*)	11 (1, 66*)
*denotes censored value		

14.2 Peripheral T-Cell Lymphoma

ISTODAX was evaluated in a multicenter, single-arm, international clinical study in patients with PTCL who had failed at least 1 prior systemic therapy (Study 3). Patients in US, Europe, and Australia were treated with ISTODAX at a dose of 14 mg/m^2 infused over 4 hours on days 1, 8, and 15 every 28 days. Of the 131 patients treated, 130 patients had histological confirmation by independent central review and were evaluable for efficacy (HC Population). Six cycles of treatment were planned; patients who developed progressive disease (PD), significant toxicity, or who met another criterion for study termination were to discontinue treatment. Responding patients had the option of continuing treatment beyond 6 cycles at the discretion of the patient and Investigator until study withdrawal criteria were met.

Primary assessment of efficacy was based on rate of complete response (CR + CRu) as determined by an Independent Review Committee (IRC) using the International Workshop Response Criteria (IWC). Secondary measures of efficacy included IRC assessment of duration of response and objective disease response (ORR, CR + CRu + PR).

Baseline Patient Characteristics

Demographic and disease characteristics of the PTCL patients are provided in Table 5.

Table 5. Baseline Patient Characteristics (PTCL Population)

Characteristic	Study 3 (N=130)	Study 4 (N=47)
Age (years), n	130	47
Mean (SD)	59 (13)	59 (13)
Median	61	59
Sex, n (%)		
Male	88 (68)	25 (53)
Female	42 (32)	22 (47)
Race, n (%)		
White	116 (89)	40 (85)
Black	7 (5)	4 (9)
Asian	3 (2)	3 (6)
Other	4 (3)	0
PTCL Subtype Based on Central Diagnosis, n (%)		
PTCL Unspecified (NOS)	69 (53)	28 (60)
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)	27 (21)	7 (15)
ALK-1 negative anaplastic large cell lymphoma (ALCL)	21 (16)	5 (11)
Other	13 (10)	7 (16)
Stage of Disease, n (%)*		
I/II	39 (30)	2 (4)
III/IV	91 (70)	45 (96)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	46 (35)	20 (43)
1	67 (51)	22 (47)
2	17 (13)	4 (9)
Number of Prior Systemic Therapies		
Median (Range)	2 (1, 8)	3 (1, 6)

*Stage of disease was reported at time of diagnosis for Study 3 and at time of study entry for Study 4

All patients in both studies had received prior systemic therapy for PTCL. In Study 4, a greater percentage of patients had extensive prior radiation and chemotherapy. Twenty-one patients (16%) in Study 3 and 18 patients (38%) in Study 4 had received prior autologous stem cell transplant and 31 (24%) and 19 (40%) patients, respectively, had received prior radiation therapy.

Clinical Results

Efficacy outcomes for PTCL patients as determined by the IRC are provided in Table 6 for Study 3. The complete response rate was 15% and overall response rate was 26%. Similar complete response rates were observed by the IRC across the 3 major PTCL subtypes (NOS, AITL, and ALK-1 negative ALCL). Median time to objective response was 1.8 months (~2 cycles) for the 34 patients who achieved CR, CRu, or PR and median time to CR was 3.5 months (~4 cycles) for the 20 patients with complete response. The responses in 12 of the 20 patients achieving CR and CRu were known to exceed 11.6 months; the follow-up on the remaining 8 patients was discontinued prior to 8.5 months.

Table 6. Clinical Results for PTCL Patients

Response Rate	Study 3 (N=130)
CR+CRu, n (%)[1]	20 (15 4) [9 7, 22 8][3]
PR, n (%)[2]	14 (10 8) [6 0, 17 4][3]
ORR (CR+CRu+PR), n (%)[2]	34 (26 2) [18 8, 34 6][3]

[1] Primary Endpoint

[2] Secondary Endpoint

[3] Two-sided 95% Confidence Interval

In a second single-arm clinical study in patients with PTCL who had failed prior therapy (Study 4), patients were treated with ISTODAX at a starting dose of 14 mg/m^2 infused over 4 hours on days 1, 8, and 15 every 28 days. Patients could be treated until disease progression at the discretion of the patient and the Investigator. The percentage of patients achieving CR + CRu in Study 4 was similar to that in Study 3.

15 REFERENCES

"OSHA Hazardous Drugs." OSHA. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

ISTODAX is supplied as a kit including a sterile, lyophilized powder in a 10 mg single-dose vial containing 11 mg of romidepsin and 22 mg of the bulking agent, povidone, USP. In addition, each kit includes a single-dose sterile diluent vial containing 2.4 mL (2.2 mL deliverable volume) of 80% propylene glycol, USP, and 20% dehydrated alcohol, USP.

NDC 59572-984-01: ISTODAX® KIT containing 1 vial of romidepsin and 1 vial of diluent for romidepsin per carton.

16.2 Storage

ISTODAX (romidepsin) for injection is supplied as a kit containing 2 vials in a single carton. The carton must be stored at 20 to 25 C, excursions permitted between 15 to 30 C. (See USP Controlled Room Temperature.)

Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. A guideline on this subject has been published *[see References (15)]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

17.1 Instructions

- Nausea and Vomiting

  Advise patients that nausea and vomiting are common following treatment with ISTODAX. Prophylactic antiemetics are recommended for all patients. Advise patients to report these symptoms so that appropriate treatment can be instituted *[see Adverse Reactions (6)]*.

- Low Blood Counts

  Advise patients that treatment with ISTODAX can cause low blood counts and that frequent monitoring of hematologic parameters is required. Patients should be instructed to report fever or other signs of infection, significant fatigue, shortness of breath, or bleeding *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- Infections

  Advise patients that infections may occur during treatment with ISTODAX. Advise patients to report fever, cough, shortness of breath with or without chest pain, burning on urination, flu-like symptoms, muscle aches, or worsening skin problems. Advise patients to report any previous history of hepatitis B before starting romidepsin *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

- Tumor Lysis Syndrome

  Advise patients of the risk of tumor lysis syndrome (especially those with advanced stage disease and/or high tumor burden) to maintain high fluid intake for at least 72 hours after each dose *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

- Use in Pregnancy

  If pregnancy occurs during treatment with ISTODAX, female patients should be advised to seek immediate medical advice and counseling *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

- Patients should be instructed to read the patient insert carefully.

Manufactured for: Celgene Corporation
Summit, NJ 07901

Manufactured by: Ben Venue Laboratories, Inc.
Bedford, OH 44146

or

Baxter Oncology GmbH
Halle/Westfalen, Germany

ISTODAX® is a registered trademark of Celgene Corporation
© 2010-2016 Celgene Corporation. All Rights Reserved.

Pat. www.celgene.com/therapies

ISTBAXPI.007/PPI.007 7/2016

処方情報の重要事項

ここに記載の重要事項は、ISTODAX を安全かつ有効に使用する上で必要な情報の全てを含んでいるものではない。ISTODAX の全ての処方情報を参照すること。

ISTODAX®（ロミデプシン）注射剤

静脈内投与

米国における初回承認：2009 年

最近の主な変更

- 調製及び静脈内投与の方法（2.3 項） 2016 年 7 月

効能・効果

ISTODAX はヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬であり、以下を適応とする。

- 少なくとも 1 回以上の全身治療歴がある皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）の治療（1 項）。
- 少なくとも 1 回以上の治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の治療（1 項）。

これらの適応は奏効率に基づく。生存期間の改善などの臨床上のベネフィットは実証されていない（1 項）。

用法・用量

- 1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシンの 14 mg/m^2 を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注する。治療効果及び忍容性が継続する場合、当該サイクルを繰り返す（2.1 項）。
- 本剤の投与に伴い副作用が生じた場合は、投与を中止する、もしくは（10 mg/m^2 への減量の有無にかかわらず）休薬する（2.2 項）。

剤形及び含量

ISTODAX 10 mg 注射剤（3 項）

禁忌

なし（4 項）

警告及び使用上の注意

- 骨髄抑制：本剤の投与に伴い血小板減少症、白血球減少症（好中球減少症及びリンパ球減少症）、貧血が生じるおそれがあるため、投与中は血球数をモニタリングし、必要に応じて休薬及び／又は用量を調節すること（5.1 項）。
- 感染症：致死的及び重篤な感染症。DNA ウイルス（エプスタイン・バーウイルス及び B 型肝炎）の再活性化。B 型肝炎の既往が確認された患者にはモニタリング及び予防法の実施を検討すること（5.2 項）。
- 心電図（ECG）上の変化：先天性 QT 延長症候群を有する患者、重大な心血管疾患の既往を有する患者、重大な QT 延長をもたらす薬剤を服用している患者には、心血管モニタリングの実施を検討すること。また、本剤投与前にカリウム値及びマグネシウム値が正常範囲内にあることを確認した上で本剤を投与すること（5.3 項）。

- 腫瘍崩壊症候群：本疾患の進行期にある、及び／又は腫瘍量が多い患者ではリスクがより高いため、綿密なモニタリング及び適切な予防法を実施すること（5.4 項）。
- 胚･胎児毒性：本剤を妊婦に投与すると胎児に有害な結果をもたらすおそれがある。女性には、胎児への危険の可能性について説明し、本剤投与中の妊娠を避けるよう忠告すること（5.5 項、8.1 項）。

副作用

主要な副作用は、好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、感染症、悪心、疲労、嘔吐、食欲不振、貧血、心電図上の T 波変化であった（6 項）。

副作用の報告は Celgene Corporation（1-888-423-5436）又は FDA（1-800-FDA-1088）若しくは www.fda.gov/medwatch に報告すること。

薬物相互作用

- 本剤とワルファリン又はクマリン誘導体を併用する患者では、プロトロンビン時間（PT）及び国際標準化比（INR）を綿密にモニタリングすること（7.1 項）。
- 本剤と強力な CYP3A4 阻害薬を併用する場合はロミデプシンの曝露量増加に関連する毒性をモニタリングすること（7.2 項）。
- 本剤とリファンピン及び強力な CYP3A4 誘導薬との併用を避けること（7.3 項）。

患者へのカウンセリング情報及び FDA が承認した患者向け医薬品ガイドは 17 項を参照のこと。

改訂：2016 年 7 月

添付文書全文　目次*

1　効能・効果
2　用法・用量
　2.1　用法及び用量
　2.2　用量調節
　2.3　調製及び静脈内投与の方法
3　剤形及び含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
　5.1　骨髄抑制
　5.2　感染症
　5.3　心電図上の変化
　5.4　腫瘍崩壊症候群
　5.5　妊婦への投与
6　副作用

6.1　臨床試験における使用経験
6.2　市販後の使用経験
7　薬物相互作用
7.1　ワルファリン又はクマリン誘導体
7.2　チトクローム P450 3A4 阻害薬
7.3　チトクローム P450 3A4 誘導薬
7.4　薬物輸送系を阻害する薬物
8　特殊な集団への投与
8.1　妊婦への投与
8.3　授乳婦への投与
8.4　小児への投与
8.5　高齢者への投与
8.6　肝機能障害
8.7　腎機能障害
10　過量投与
11　性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性
13.1　がん原性、変異原性、生殖毒性
14　臨床試験
14.1　皮膚 T 細胞リンパ腫
14.2　末梢性 T 細胞リンパ腫
15　参考文献
16　包装／貯法及び取扱い
16.1　包装
16.2　貯法
17　患者へのカウンセリング情報
17.1　患者への指示

*全処方情報から除外した項目及び小項目は記載していない。

全処方情報

1　効能・効果

ISTODAX は以下を適応とする。

- 少なくとも 1 回以上の全身治療歴がある患者の皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）の治療。
- 少なくとも 1 回以上の治療歴がある患者の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の治療。

これらの適応は奏効率に基づく。生存期間の延長など臨床上のベネフィットは実証されていない。

2　用法・用量

2.1　用法及び用量

1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシンの 14 mg/m^2 を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注する。治療効果及び忍容性が継続する場合、当該サイクルを繰り返す。

2.2　用量調節

非血液毒性（脱毛症を除く）が生じた場合

- グレード 2 又は 3 の毒性：毒性がグレード 1 以下又はベースラインに戻るまで、本剤の投与を延期すること。その後、14 mg/m^2 から投与を再開してよい。グレード 3 の毒性が再発した場合は、毒性がグレード 1 以下又はベースラインに戻るまで本剤の投与を延期し、その後の投与量は永続的に 10 mg/m^2 とすること。
- グレード 4 の毒性：毒性がグレード 1 以下又はベースラインに戻るまで本剤の投与を延期し、その後の投与量は永続的に 10 mg/m^2 とすること。
- 投与量を減量した後にグレード 3 又は 4 の毒性が再発した場合は、本剤の投与を中止すること。

血液毒性が生じた場合

- グレード 3 又は 4 の好中球減少症又は血小板減少症：ANC 1.5×10^9/L 以上及び血小板数 75×10^9/L 以上又はベースラインに戻るまで、本剤の投与を延期すること。その後、14 mg/m^2 から投与を再開してよい。
- グレード 4 の発熱性（38.5ºC 以上）好中球減少症又は血小板輸血を要する血小板減少症：毒性がグレード 1 以下又はベースラインに戻るまで本剤の投与を延期し、その後の投与量は永続的に 10 mg/m^2 とすること。

2.3　調製及び静脈内投与の方法

本剤は細胞毒性薬である。適切な取扱い方法を用いること。

添付の溶解液で本剤を溶解し、0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）でさらに希釈した後、静脈内に投与する。

ISTODAX 及び添付の溶解液は推奨量を 5 mg/mL の濃度で的確に採取できるよう過量充填されている。

- ISTODAX10 mg バイアル 1 本につき、添付の溶解液 2.2 mL を用いて本剤を溶解する。
- 適切なシリンジを用いて、添付の溶解液バイアルから 2.2 mL を無菌的に取り、ISTODAX（ロミデプシン）注射剤バイアル内にゆっくりと注入する。溶液中の粒子が見えなくなるまでバイアルの中身を撹拌する。得られた溶液の濃度は ISTODAX 5 mg/mL である。溶解した ISTODAX バイアルからは溶液を 2 mL 採取できる。溶液は室温で 8 時間まで化学的に安定である。
- バイアルから本剤を適量取り、適切な無菌的方法を用いて所定の用量を投与する。0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）500 mL で薬液をさらに希釈した後、静脈内に投与する。

- 4 時間かけて静注する。

希釈した溶液は、ポリ塩化ビニル（PVC）、エチレン酢酸ビニル（EVA）、ポリエチレン（PE）製の注入バッグ、ガラス瓶に適合しており、室温で保存した場合、24 時間まで化学的に安定である。ただし、希釈後はできるだけ速やかに投与すること。

非経口投与剤については、投与前に可能な限り溶液及び容器の目視検査を行い、微粒子や変色がないか確認すること。

3　剤形及び含量

ISTODAX は、10mg バイアル 1 本中にロミデプシン 11 mg 及び賦形剤としてポビドン（USP）22 mg を含有する、使いきりタイプの無菌凍結乾燥粉末のキットである。さらに各キットには、80%プロピレングリコール（USP）及び 20%無水エタノール（USP）を成分とする溶解液 2.4 mL（採取可能量として 2.2 mL）入りの無菌バイアル 1 本が含まれている。

4　禁忌

なし

5　警告及び使用上の注意

5.1　骨髄抑制

本剤の投与に伴い血小板減少症、白血球減少症（好中球減少症及びリンパ球減少症）、貧血が生じることがあるため、投与中は定期的にこれらの血球数をモニタリングし、必要に応じて用量の調節をすること（2.2 項）。*［用法・用量（2.2 項）及び副作用（6 項）を参照］*。

5.2　感染症

本剤の臨床試験では肺炎、敗血症、エプスタイン・バーウイルス及び B 型肝炎ウイルスを含むウイルス感染などの致死的及び重篤な感染症が報告されている。これらの感染症は投与中及び投与後 30 日間以内に生じることがある。死亡につながるおそれのある感染症のリスクは、リンパ球抗原に対するモノクローナル抗体療法の治療歴のある患者、及び骨髄関連の疾患を有する患者においてより高い可能性がある *［副作用（6 項）を参照］*。

B 型肝炎ウイルス感染の再活性化は、欧米人集団を対象とした臨床試験で PTCL 患者の 1%に生じている。*［副作用（6 項）を参照］*。B 型肝炎感染の既往が確認された患者には、再活性化のモニタリング及び抗ウイルス薬投与による予防の実施を考慮すること。

肝不全に至るエプスタイン・バーウイルス再活性化は、再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験で生じている。1 例にはガンシクロビルを予防投与したがエプスタイン・バーウイルス再活性化を防止できなかった。

5.3　心電図上の変化

臨床試験では、試験治療下で心電図の波形変化（T 波及び ST 波の変化を含む）が複数報告されている。これらの変化の臨床的意義は不明である *［副作用（6 項）を参照］*。

先天性 QT 延長症候群を有する患者、重大な心血管疾患の既往を有する患者、抗不整脈薬又は重大な QT 延長をもたらす薬剤を服用している患者には、ベースライン時に加え、治療中も定期的な心電図モニタリングの実施を検討すること。

本剤の投与前にカリウム値及びマグネシウム値が正常範囲内にあることを確認すること *［副作用（6 項）を参照］*。

5.4　腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群（TLS）は腫瘍期の CTCL 患者の 1%及び第 3／4 期の PTCL 患者の 2%に生じたこ

とが報告されている。進行期にある及び／又は腫瘍量の多い患者ではリスクがより高いため、綿密にモニタリングを実施して適切に管理すること。

5.5　妊婦への投与

妊婦を対象とした適切な対照を置き、よく管理された本剤の試験は実施されていないが、その作用機序及び動物における所見から考えて、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼすおそれがある。動物を用いた生殖毒性試験では、ロミデプシンには胚・胎児死亡が認められ、患者への臨床推奨用量である 14 mg/m^2/週未満の曝露量で胎児発生に悪影響をもたらした。妊娠中に本剤を使用する場合又は本剤の使用中に患者が妊娠した場合は、胎児への害を及ぼす可能性があることを患者に説明すること*［特殊な集団への投与（8.1 項）を参照］*。

6　副作用

以下の副作用は他項に詳述する。

- 骨髄抑制*［警告及び使用上の注意（5.1 項）を参照］*
- 感染症*［警告及び使用上の注意（5.2 項）を参照］*
- 心電図上の変化*［警告及び使用上の注意（5.3 項）を参照］*
- 腫瘍崩壊症候群*［警告及び使用上の注意（5.4 項）を参照］*

6.1　臨床試験における使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されていることから、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現割合を別の薬剤の臨床試験で観察された発現割合と直接比較することはできず、臨床試験での結果は実臨床での発現割合を反映していないこともある。

皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）

2 つの単群臨床試験において、CTCL 患者 185 名を対象に ISTODAX の安全性を検討した。開始量は 14 mg/m^2 であった。両試験の平均投与期間は 5.6 ヵ月であった（範囲：1 ヵ月未満～83.4 ヵ月）。

一般的な副作用

表 1 に、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第 3 版を用い、因果関係の有無にかかわらず特に発現率の高かった副作用（＞20%）の要約を示す。試験間で方法が異なるため、試験 1 と試験 2 に分けて有害事象データを示す。試験 1 では発現率の順に副作用を示した。表 1 には副作用としての報告が多かった臨床検査値の異常（＞20%）も記載する。

表 1. いずれかの CTCL 試験での発現率が 20%を超えていた副作用（N=185）

副作用　n（%）	試験 1（n＝102）		試験 2（n＝83）	
	全グレード	グレード 3 又は 4	全グレード	グレード 3 又は 4
あらゆる副作用	*99（97）*	*36（35）*	*83（100）*	*68（82）*
悪心	57（56）	3（3）	71（86）	5（6）
無力症／疲労	54（53）	8（8）	64（77）	12（14）
感染	47（46）	11（11）	45（54）	27（33）
嘔吐	35（34）	1（＜1）	43（52）	8（10）
食欲不振	23（23）	1（＜1）	45（54）	3（4）
低マグネシウム血症	22（22）	1（＜1）	23（28）	0
下痢	20（20）	1（＜1）	22（27）	1（1）
発熱	20（20）	4（4）	19（23）	1（1）
貧血	19（19）	3（3）	60（72）	13（16）
血小板減少症	17（17）	0	54（65）	12（14）
味覚異常	15（15）	0	33（40）	0
便秘	12（12）	2（2）	32（39）	1（1）
好中球減少症	11（11）	4（4）	47（57）	22（27）
低血圧	7（7）	3（3）	19（23）	3（4）
そう痒症	7（7）	0	26（31）	5（6）
低カリウム血症	6（6）	0	17（20）	2（2）
皮膚炎／剥脱性皮膚炎	4（4）	1（＜1）	22（27）	7（8）
低カルシウム血症	4（4）	0	43（52）	5（6）
白血球減少症	4（4）	0	38（46）	18（22）
リンパ球減少症	4（4）	0	47（57）	31（37）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3（3）	0	18（22）	2（2）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（3）	0	23（28）	3（4）
低アルブミン血症	3（3）	1（＜1）	40（48）	3（4）
心電図 ST-T 波の変化	2（2）	0	52（63）	0
高血糖	2（2）	2（2）	42（51）	1（1）
低ナトリウム血症	1（＜1）	1（＜1）	17（20）	2（2）
高マグネシウム血症	0	0	22（27）	7（8）
低リン酸血症	0	0	22（27）	8（10）
高尿酸血症	0	0	27（33）	7（8）

重篤な副作用

いずれの試験でも報告された最も発現頻度の高い重篤な副作用（SAE）は感染症であり、試験 1 で 8 名（8%）、試験 2 で 26 名（31%）に重篤な感染症が発現した。試験 1 で 2%を超える発現率を示した重篤な副作用は敗血症及び発熱（3%）であった。試験 2 で 2%を超える発現率を示した重篤な副作用は、疲労（7%）、上室性不整脈、中心静脈カテーテル感染、好中球減少症（6%）、低血圧、高尿酸血症、浮腫（5%）、心室性不整脈、血小板減少症、悪心、白血球減少症、脱水、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、敗血症、カテーテル関連感染症、低リン酸血症、呼吸困難（4%）であった。

ほとんどの死亡例は疾患の進行による死亡であった。試験 1 では、2 名が心肺不全及び急性腎不全により死亡した。試験 2 では、6 名が感染（4 例）、心筋虚血、急性呼吸窮迫症候群により死亡した。

投与中止

有害事象による投与中止率は、試験 1 が 21%、試験 2 が 11%であった。試験 1 もしくは試験 2 のどちらかの試験で 2%以上の患者に投与を中止した有害事象は、感染、疲労、呼吸困難、QT 延長、低マグネシウム血症であった。

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）

治験依頼者が実施したピボタル試験（試験 3）及び米国国立がん研究所（NCI）の依頼により実施された副次的試験（試験 4）において、PTCL 患者 178 名を対象に ISTODAX の安全性を検討した。開始用量は 14 mg/m^2 であった。平均投与期間及びサイクル数は試験 3 で 5.6 ヵ月及び 6 サイクル、試験 4 で 9.6 ヵ月及び 8 サイクルであった。

一般的な副作用

表 2 に、NCI-CTCAE 第 3 版を用い、因果関係の有無にかかわらず特に発現率の高かった副作用（≧10%）の要約を示す。試験 3 と試験 4 別に有害事象データを示す。副作用としての報告が多かった臨床検査値の異常（≧10%）についても表 2 に記載する。

表 2. 試験 3 及び試験 4 における PTCL 患者での発現率が 10%以上の副作用及び発現率（N=178）

副作用　n（%）	試験 3（N＝131）		試験 4（N＝47）	
	全グレード	グレード 3 又は 4	全グレード	グレード 3 又は 4
あらゆる副作用	*128（97）*	*88（67）*	*47（100）*	*40（85）*
胃腸障害				
悪心	77（59）	3（2）	35（75）	3（6）
嘔吐	51（39）	6（5）	19（40）	4（9）
下痢	47（36）	3（2）	17（36）	1（2）
便秘	39（30）	1（＜1）	19（40）	1（2）
腹痛	18（14）	3（2）	6（13）	1（2）
口内炎	14（11）	0	3（6）	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症／疲労	72（55）	11（8）	36（77）	9（19）
発熱	46（35）	8（6）	22（47）	8（17）
悪寒	14（11）	1（＜1）	8（17）	0
末梢性浮腫	13（10）	1（＜1）	3（6）	0
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	53（41）	32（24）	34（72）	17（36）
好中球減少症	39（30）	26（20）	31（66）	22（47）
貧血	33（25）	14（11）	29（62）	13（28）
白血球減少症	16（12）	8（6）	26（55）	21（45）
代謝および栄養障害				
食欲不振	37（28）	2（2）	21（45）	1（2）
低カリウム血症	14（11）	3（2）	8（17）	1（2）
神経系障害				
味覚異常	27（21）	0	13（28）	0
頭痛	19（15）	0	16（34）	1（2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	23（18）	0	10（21）	0
呼吸困難	17（13）	3（2）	10（21）	2（4）
臨床検査				
体重減少	14（11）	0	7（15）	0
心臓障害				
頻脈	13（10）	0	0	0

重篤な副作用

報告されたSAEの中で最も発現頻度が高かったSAEは感染症であった。試験3では26名（20%）に重篤な感染症が発現し、うち6名（5%）は重篤な治療関連性感染症であった。試験4では11名（23%）に重篤な感染症が発現し、うち8名（17%）は重篤な治療関連性感染症であった。試験3で 2%以上の発現率を示した重篤な副作用は、発熱（8%）、肺炎、敗血症、嘔吐（5%）、蜂巣炎、深部静脈血栓症（4%）、発熱性好中球減少症、腹痛（3%）、胸痛、好中球減少症、肺塞栓症、呼吸困難、脱水（2%）であった。試験4で 2%以上の発現率を示した重篤な副作用は、発熱（17%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低血圧（13%）、貧血、血小板減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11%）、感染症、脱水、呼吸困難（9%）、リンパ球減少症、好中球減少症、高ビリルビン血症、低カルシウム血症、低酸素症（6%）、発熱性好中球減少症、白血球減少症、心室性不整脈、嘔吐、過敏症、カテーテル関連感染症、高尿酸血症、低アルブミン血症、失神、肺臓炎、濃厚赤血球輸血、血小板輸血（4%）であった。

B型肝炎感染の再活性化は、試験3及び試験4に組み込まれた欧米人集団を対象とする臨床試験でPTCL患者の1%に生じた。*[警告及び使用上の注意（5.2項）を参照]*。

全ての原因による死亡例は、試験3では7%、試験4では17%においてISTODAX最終投与後30日間以内に生じた。試験3では、5名が疾患進行に関連しない多臓器不全／敗血症、肺炎、敗血症性ショック、カンジダ性敗血症、敗血症／心原性ショックを含む感染症により死亡した。試験4では、3名が疾患進行に関連しない敗血症、エプスタイン・バーウイルス再活性化を背景としたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、死因不明で死亡した。

投与中止

有害事象による投与中止率は、試験3が19%、試験4が28%であった。試験3では、血小板減少症及び肺炎のみが2%以上の患者で投与中止に至った事象であった。試験4では2%以上の患者で投与中止に至った事象は、血小板減少症（11%）、貧血、感染症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4%）であった。

6.2 市販後の使用経験

市販後の使用経験において安全性に関する追加情報は認められなかった。

7 薬物相互作用

7.1 ワルファリン又はクマリン誘導体

本剤とワルファリンを併用した患者1名にPT延長及びINR上昇が観察された。本剤とワルファリンとの相互作用の可能性について正式な試験は行われていないが、本剤とワルファリンを併用する場合は、患者のPT及びINRをより綿密にモニタリングすること*[臨床薬理（12.3項）を参照]*。

7.2 チトクローム P450 3A4 阻害薬

ロミデプシンはCYP3A4で代謝される。強力なCYP3A4阻害薬はロミデプシン濃度を上昇させる。薬物動態学的薬物相互作用試験では、強力なCYP3A4阻害薬であるケトコナゾールはロミデプシンの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）を約25%増加させた*[臨床薬理（12.3項）を参照]*。

ロミデプシンを強力なCYP3A4阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、アタザナビル、インジナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、ボリコナゾールなど）と最初に併用投与する場合、ロミデプシンの曝露量増大に関連する毒性をモニタリングし、毒性が発現した場合には用量調節を実施すること*[用法・用量（2.2項）を参照]*。

7.3 チトクローム P450 3A4 誘導薬

ISTODAXとリファンピンとの併用投与を避けること。

リファンピン（強力なCYP 3A4誘導薬）を併用投与した薬物動態学的薬物相互作用試験では、ロ

ミデプシンの曝露量は $AUC_{0-\infty}$が約 80%、最高血漿中濃度（C_{max}）が約 60%増加した*［臨床薬理（12.3 項）を参照］*。典型的には、CYP 3A4 に代謝される薬物の濃度は CYP 3A4 誘導薬との併用で低下する。リファンピンとの併用投与後にみられたロミデプシンの曝露量の増加は、ISTODAX の排出の主な原因となるリファンピンによる肝臓への取り込み過程を阻害することに起因している可能性が高い。

他の CYP3A4 誘導薬（デキサメタゾン、カルバマゼピン、フェニトイン、リファブチン、リファペンチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウなど）が ISTODAX の曝露量に及ぼす影響については不明である。したがって、可能であれば他の CYP **3**A4 誘導薬との併用は避けるべきである。

7.4 薬物輸送系を阻害する薬物

ロミデプシンは、異物排出トランスポーターである P-糖タンパク（P-gp、ABCB1）の基質となる。P-gp を阻害する薬剤と本剤を併用すると、ロミデプシン濃度が上昇する可能性が高いため注意すること。

8 特殊な集団への投与

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリーD*［警告及び使用上の注意（5.5 項）を参照］*

妊婦を対象とした適切な対照を置き、よく管理された本剤の試験は実施されていないが、その作用機序と動物における所見から考えて、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼすおそれがある。動物を用いた生殖毒性試験では、ロミデプシンには胚・胎児死亡が認められ、患者への推奨用量である 14 mg/m^2/週未満の曝露量で胎児発生に悪影響をもたらした。妊娠中に本剤を使用する場合、又は本剤の使用中に患者が妊娠した場合は、胎児への害を及ぼす可能性があることを患者に説明すること。

妊娠ラットに器官形成期の間、0.1、0.2、0.5 mg/kg/日のロミデプシンを静注投与した。かなりの吸収又は着床後の死亡が高用量の 0.5 mg/kg/日で認められ、これは母体毒性用量であった。0.1 mg/kg/日以上のロミデプシン投与で胚・胎児への副作用が認められ、全身曝露量（AUC）は臨床推奨用量である 14 mg/m^2/週の 0.2%以上であった。薬物関連の胎児への影響は網膜襞、四肢の回転、不完全な胸骨形成であった。

8.3 授乳婦への投与

ロミデプシンが母乳に移行するかどうかは不明である。母乳に移行する薬剤は多いうえ、本剤により授乳児に重篤な副作用が生じる可能性が予想されることから、本剤の母親にとっての重要性を考慮した上、授乳の中止又は本剤の投薬中止のいずれかを選択すること。

8.4 小児への投与

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

CTCL 又は PTCL の臨床試験に参加した患者約 300 名のうち、約 25%の患者が 65 歳を超えていた。これらの患者と 65 歳以下の患者の比較では、安全性及び有効性に関して総合的な差は認められなかったが、一部の高齢患者における感受性亢進の可能性は否定できない。

8.6 肝機能障害

特に肝機能障害の患者を対象とした ISTODAX の試験は行われていない。母集団薬物動態解析に基づくと、軽度の肝機能障害はロミデプシンの薬物動態に影響を及ぼすことはない。中等度又は重度の肝機能障害がある場合の投与は慎重に行うこと*［臨床薬理（12.3 項）を参照］*。

8.7 腎機能障害

特に腎機能障害の患者を対象とした ISTODAX の試験は行われていない。母集団薬物動態解析に基づくと、腎機能障害が本剤曝露に有意な影響を及ぼすことはないと予想される。末期腎機能疾

患がロミデプシンの薬物動態に及ぼす影響については未検討である。したがって、末期腎機能障害患者への投与は慎重に行うべきである*［臨床薬理（12.3 項）を参照］*。

10　過量投与

ISTODAX 過量投与の治療に関する特異的な情報はない。

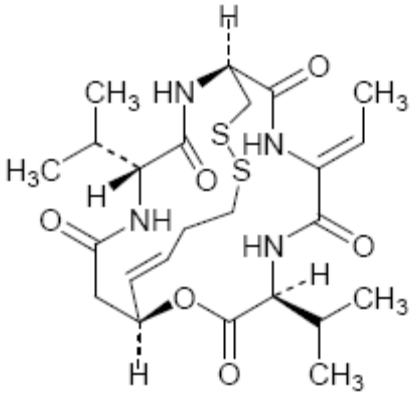
ラット又はイヌを用いた単回投与毒性試験では、体表面積に基づく臨床推奨用量の最高 2.2 倍のロミデプシンを静注した結果、呼吸不整、心拍不規則、よろめき歩行、振戦、強直性痙攣などが観察された。

過量投与に際しては、臨床的モニタリングや支持療法など、通常の支持的処置を必要に応じて行うのが妥当である。本剤に対する既知の解毒薬はなく、また透析により本剤が除去できるかは不明である。

11　性状

ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬であるロミデプシンは二環式デプシペプチドである。室温では白色の粉末であり、化学名は(1*S*,4*S*,7*Z*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-ethylidene-4,21-bis(1-methylethyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone である。分子式は $C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$ である。

分子量は 540.71 であり、構造式は以下のとおりである。



ISTODAX（ロミデプシン）注射剤は、添付の溶解液で溶解し、さらに 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）で希釈した後、静脈内に投与する。

ISTODAX はバイアル 2 本（注射剤と溶解液）入りのキットである。

ISTODAX（ロミデプシン）注射剤は白色の無菌凍結乾燥粉末で、10 mg のバイアル 1 本にロミデプシン 11 mg 及びポビドン（USP）22 mg を含有する。

ISTODAX 用溶解液は透明な無菌溶液で、バイアル 1 本につき 2.4 mL（採取可能量として 2.2 mL）充填されている。溶解液の成分はプロピレングリコール（USP）80%（v/v）、無水エタノール（USP）20%（v/v）である。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

ロミデプシンはヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬である。HDAC は、ヒストンのアセチル化リジン残基からのアセチル基除去を触媒することで、遺伝子発現を調節する。また、転写因子などの非ヒストンタンパク質の脱アセチル化も行う。*in vitro* では、ロミデプシンはアセチル化ヒストンを蓄積させ、一部のがん細胞系の細胞周期停止及びアポトーシスを誘導する。その IC_{50}

値はナノ分子レベルである。非臨床試験及び臨床試験で観察されているロミデプシンの抗腫瘍作用の機序はまだ十分に解明されていない。

12.2 薬力学

心臓電気生理学

26 名の進行性悪性腫瘍患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注、又はロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注した場合の心拍補正 QTc/QTcF に及ぼす影響を評価した。患者には制吐薬を前投与した。試験では、Fridericia 補正法に基づきベースライン時からの平均 QTc 間隔における大きな変化（> 20 msec）は認められなかった。平均 QT 間隔における小さな延長（< 10 msec）及び平均 QT 間隔における 10～20 msec の延長は、試験デザインの限界の理由により否定できなかった。

ロミデプシンは、進行性悪性腫瘍患者の心拍数に遅発性の濃度依存的増加をもたらし、ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注を開始した 6 時間後に心拍数 20 beats / minute の平均最大増加が生じた。

12.3 薬物動態

吸収

進行性悪性腫瘍患者にロミデプシンを 4 時間点滴静注した場合、その薬物動態は 1.0～24.9 mg/m^2 の範囲で線形性を示す。

T 細胞リンパ腫患者に対し、28 日間を 1 サイクルとして 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注した場合、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の相乗平均は、それぞれ 377 ng/mL 及び 1549 ng*hr/mL であった。

分布

ロミデプシンは 50 ng/mL～1000 ng/mL の濃度範囲で、高い血漿タンパク結合率（92～94%）を示す。主な結合タンパク質は α1-酸性糖タンパク質（AAG）である。ロミデプシンは、異物排出トランスポーターである P-糖タンパク（P-gp、ABCB1）の基質となる。

in vitro で、ロミデプシンは未知の能動的取り込み過程を介してヒト肝細胞に蓄積する。ロミデプシンは次の取り込みトランスポーターの基質ではない：BCRP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2。加えて、ロミデプシンは BCRP、MRP2、MDR1、OAT3 を阻害しない。ロミデプシンは OAT1、OCT2、OATP1B3 を臨床濃度（1 μmol/L）では阻害しなかったが、10 μmol/L では中等度に阻害した。ロミデプシンの BSEP 及び OATP1B1 に対する阻害作用は認められなかった。

代謝

in vitro で、ロミデプシンは主に CYP3A4 によって広範に代謝され、ほかに CYP3A5、CYP1A1、CYP2B6、CYP2C19 によっても一部代謝される。*in vitro* では、治療濃度のロミデプシンは、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 を競合的に阻害することはなかった。

in vitro で、ロミデプシンは治療濃度で CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 の顕著な誘導を引き起こさなかった。したがって、ロミデプシンを CYP450 基質と併用投与する場合、ロミデプシンによる CYP450 誘導又は阻害に起因する薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は低い。

排泄

T 細胞リンパ腫患者に対し、28 日間を 1 サイクルとして 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注した場合の消失半減期（$t_{1/2}$）は約 3 時間であった。血漿中濃度からは、反復投与による蓄積性は認められなかった。

薬物相互作用

ケトコナゾール：進行性悪性腫瘍患者を対象にして強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験を実施した。ISTODAX 8 mg/m^2 を 4 時間かけてケトコナゾールと併用投与したところ、ロミデプシンの単独投与と比較してロミデプシンの全体的曝露量は $AUC_{0-\infty}$が約 25%、

C_{max} が約 10%上昇し、2 投与間の $AUC_{0-\infty}$の差は統計学的に有意であった。ケトコナゾールとの併用によってロミデプシンの排出能及び分布容積はわずかに減少したが、C_{max} は統計学的に有意な影響を受けなかった*［薬物相互作用（7.2 項）を参照］*。

リファンピン：進行性悪性腫瘍患者を対象に強力な CYP3A4 誘導薬であるリファンピンとの薬物相互作用試験を実施した。ISTODAX 14 mg/m^2 を 4 時間かけてリファンピンと併用投与したところ、ロミデプシンの単独投与と比較してロミデプシンの全身曝露量は $AUC_{0-\infty}$が約 80%、C_{max} が約 60%と予期せぬ上昇を示し、2 投与間の $AUC_{0-\infty}$の差は統計学的に有意であった。リファンピンとの併用によってロミデプシンの排出能は 44%、分布容積は 52%減少した。リファンピンとの併用投与後にみられたロミデプシンの曝露量の増加は、ISTODAX の排出の主な要因であるリファンピンによる肝臓への取り込み過程を阻害することに起因している可能性が高い。*［薬物相互作用（7.3 項）を参照］*。

特殊な集団への投与

年齢、性別、人種の影響

母集団薬物動態解析の結果、ロミデプシンの薬物動態に対する年齢、性別、人種（白人／黒人）の影響はみられなかった。

肝機能障害の影響

特に肝機能障害の患者を対象とした本剤の試験は行われていない。ロミデプシンの母集団薬物動態解析に基づくと、軽度の肝機能障害［総ビリルビン（TB）≦正常値上限（ULN）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）＞ULN、又は AST 値にかかわりなく TB＞1.0～1.5×ULN］による薬物動態への有意な影響はみられなかった。ロミデプシンの薬物動態に対する中等度（AST 値にかかわりなく TB＞1.5～3×ULN）及び重度（AST 値にかかわりなく TB＞3×ULN）肝機能障害の影響は不明である。したがって、中等度及び重度肝機能障害を有する患者への投与は慎重に行うこと*［特殊な集団への投与（8.6 項）を参照］*。

腎機能障害の影響

特に腎機能障害の患者を対象とした本剤の試験は行われていない。ロミデプシンの母集団薬物動態解析では、軽度（クレアチニンクリアランス推定値 50～80 mL/分）、中等度（クレアチニンクリアランス推定値 30～50 mL/分）、重度（クレアチニンクリアランス推定値 30 mL/分未満）腎機能障害による薬物動態への影響はみられなかった。ただし、末期腎疾患がロミデプシンの薬物動態に及ぼす影響については未検討であるため、末期腎機能障害患者への投与は慎重に行うこと*［特殊な集団への投与（8.7 項）を参照］*。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、生殖毒性

ロミデプシンのがん原性試験は行われていない。細菌を用いた Ames 試験及びマウスリンフォーマ試験では、ロミデプシンに *in vitro* における変異原性は認められなかった。*in vivo* ラット骨髄小核試験では、雄性ラットに 1 mg/kg（6 mg/m^2）、雌性ラットに 3 mg/kg（18 mg/m^2）の最大耐容量（MTD）を投与した結果、染色体異常誘発性はみられなかった。これらの投与量は、体表面積に基づく臨床推奨用量の最高 1.3 倍に相当する。

非臨床試験の所見に基づくと、ISTODAX の投与により雄及び雌の受胎能に影響を及ぼす可能性がある。26 週間反復投与毒性試験では、臨床的投与スケジュールに従ってラットにロミデプシンを投与した結果、0.33 mg/kg/週（2 mg/m^2/回）で精巣の萎縮が認められた。この投与量で得られた $AUC_{0-\infty}$値は、推奨用量である 14 mg/m^2/回を患者に投与した場合の曝露量の約 2%に相当する。同様の毒性は、さらに高用量を 4 週間反復投与したマウスでも観察された。ラットに 0.1 mg/kg/週（0.6 mg/m^2/日）を 4 週間にわたって連日投与した別の試験では、精嚢及び前立腺臓器重量が減少した。この投与量は、体表面積に基づく臨床 1 日量の推定値の約 30%に相当する。薬理試験では、ロミデプシンはエストロゲン受容体に対して高い結合親和性を示した。ラットを用いた 26 週間毒

性試験では、臨床的投与スケジュールに従って 0.1 mg/kg/週（0.6 mg/m^2/回）を投与しただけで、雌の卵巣、子宮、膣、乳腺の萎縮がみられた。この投与量で得られた $AUC_{0-\infty}$値は、推奨用量である 14 mg/m^2/回を患者に投与した場合の曝露量の 0.3%に相当する。ラットに 0.1 mg/kg/日（0.6 mg/m^2/日）を 4 週間にわたって連日投与した別の試験では、卵胞の成熟停止及び卵巣重量減少が観察された。この投与量は、体表面積に基づく臨床 1 日量の推定値の約 30%に相当する。

14 臨床試験

14.1 皮膚 T 細胞リンパ腫

ISTODAX に関して、CTCL 患者を対象とした 2 つの多施設共同単群臨床試験が実施されている。米国、欧州、オーストラリアで合計 167 名の CTCL 患者に本剤が投与された。試験 1 の被験者は、CTCL と確認され、過去に 1 つ以上の治療歴のある患者 96 名であった。試験 2 の被験者は、主診断が CTCL で、2 つ以上の皮膚局所療法又は 1 つ以上の治療歴のある患者 71 名であった。開始量を 14 mg/m^2 とし、28 日間を 1 サイクルとして 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注した。

いずれの試験でも、治験責任医師及び施設の治験統括者により病勢進行と判断されるまで投与を継続することが可能とした。皮膚病変、リンパ節及び内臓転移、循環血中の異常 T 細胞（「Sézary 細胞」）の評価を含む複合評価項目により、客観的治療効果を検討した。

両試験の有効性の主要評価項目は、治験責任医師の評価に基づく全般的な客観的奏効率（ORR）であった。ORR は完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確認された患者の割合と定義した。CR は疾患の証拠が認められない場合、PR は疾患が 50%以上改善した場合と定義した。両試験の副次的評価項目には、奏効期間及び奏効までの期間が含まれた。

ベースライン時の患者背景

試験 1 及び試験 2 の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性を表 3 に示す。

表 3. 患者背景

（CTCL 集団）

特性	試験 1 （N = 96）	試験 2 （N = 71）
年齢（歳）		
N	96	71
平均（SD）	57（12）	56（13）
中央値（範囲）	57（21，89）	57（28，84）
性別、n（%）		
男性	59（61）	48（68）
女性	37（39）	23（32）
人種、n（%）		
白人	90（94）	55（77）
黒人	5（5）	15（21）
その他/報告なし	1（1）	1（1）
試験組入れ時の病期、n（%）		
IA	0（0）	1（1）
IB	15（16）	6（9）
IIA	13（14）	2（3）
IIB	21（22）	14（20）
III	23（24）	9（13）
IVA	24（25）	27（38）
IVB	0（0）	12（17）
過去に実施した皮膚局所療法の数		
中央値（範囲）	2（0，6）	1（0，3）
過去に実施した全身療法の数		
中央値（範囲）	2（1，8）	2（0，7）

臨床成績

CTCL 患者における有効性の結果を表 4 に示す。いずれの試験でも、治療開始から奏効し始めるまでの期間の中央値は 2 ヵ月（範囲：1～6 ヵ月）であった。CR に至るまでの期間の中央値は、試験 1 が 4 ヵ月、試験 2 が 6 ヵ月であった（範囲：2～9 ヵ月）。

表 4.　CTCL 患者の臨床成績

奏効率	試験 1（N = 96）	試験 2（N = 71）
ORR（CR＋PR），n（%）	33（34）	25（35）
［95%信頼区間］	[25，45]	[25，49]
CR，n（%）	6（6）	4（6）
［95%信頼区間］	[2，13]	[2，14]
PR，n（%）	27（28）	21（30）
［95%信頼区間］	[19，38]	[20，43]
奏効期間（月）		
N	33	25
中央値（範囲）	15（1，20）	11（1，66*）
*打ち切りデータを示す		

14.2　末梢性 T 細胞リンパ腫

過去に 1 つ以上の治療歴のある PTCL 患者を対象にした多施設国際共同単群試験（試験 3）で ISTODAX を評価した。米国、欧州、オーストラリアにおいて、28 日間を 1 サイクルとして 1、8、15 日目に ISTODAX の 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注した。独立評価委員会による中央評価により投与患者 131 名中 130 名が病理組織学的に PTCL と確認され、有効性が評価可能であった（HC 集団）。6 サイクルの投与を予定し、進行性疾患（PD）又は顕著な毒性が発現した患者、別の試験完了基準に適合した患者には投与を中止することとした。奏効した患者には、投与中止基準に該当するまで患者と治験責任医師の判断により 6 サイクルを超えて投与を継続する選択肢が設定された。

有効性の主要評価項目は、独立評価委員会（IRC）が国際ワークショップ効果判定基準（IWC）に準じて判定した完全奏効率（CR + CRu）に基づいた。有効性の副次的評価項目には奏効期間及び客観的奏効率（ORR、CR + CRu + PR）の IRC 評価が含まれた。

ベースライン時の患者背景

PTCL 患者の人口統計学的特性及び疾患特性を表 5 に示す。

表 5. 患者背景

（PTCL 集団）

特性	試験 3（N = 130）	試験 4（N = 47）
年齢（歳）		
N	130	47
平均（SD）	59（13）	59（13）
中央値	61	59
性別、n（%）		
男性	88（68）	25（53）
女性	42（32）	22（47）
人種、n（%）		
白人	116（89）	40（85）
黒人	7（5）	4（9）
アジア人	3（2）	3（6）
その他	4（3）	0
中央判定に基づく PTCL の病型、n（%）		
PTCL 非特定型（NOS）	69（53）	28（60）
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	27（21）	7（15）
ALK-1 陰性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）	21（16）	5（11）
その他	13（10）	7（16）
病期、n（%）*		
I／II	39（30）	2（4）
III／IV	91（70）	45（96）
ECOG 一般状態、n（%）		
0	46（35）	20（43）
1	67（51）	22（47）
2	17（13）	4（9）
過去に実施した全身療法の数		
中央値（範囲）	2（1，8）	3（1，6）

* 病期は試験 3 では診断時、試験 4 では試験組入れ時に報告された。

いずれの試験でも、全ての患者は過去に PTCL に対する全身療法を受けていた。試験 4 では、過去に広範囲な放射線療法及び化学療法を受けた患者の割合がより高かった。試験 3 の 21 名（16%）及び試験 4 の 18 名（38%）が過去に自家幹細胞移植を受け、試験 3 の 31 名（24%）及び試験 4 の 19 名（40%）が過去に放射線療法を受けていた。

臨床成績

試験 3 で IRC が判定した PTCL 患者における有効性の結果を表 6 に示す。完全奏効率は 15%、全奏効率は 26%であった。3 つの主な PTCL の病型別（NOS、AITL、ALK-1 陰性 ALCL）全てで、IRC によって類似した完全奏効率が認められた。客観的奏効が確認されるまでの期間の中央値は CR、CRu、PR を達成した 34 名で 1.8 ヵ月（2 サイクル目まで）、完全奏効に至るまでの期間の中央値は CR を達成した 20 名で 3.5 ヵ月（4 サイクル目まで）であった。CR 及び CRu を達成した 20 名中 12 名で奏効期間は 11.6 ヵ月を超え、残りの 8 名への追跡調査は 8.5 ヵ月以前に中止された。

表 6. PTCL 患者の臨床成績

奏効率	試験 3（N=130）
CR＋CRu，n（%）[1]	20（15.4）［9.7，22.8］[3]
PR，n（%）[2]	14（10.8）［6.0，17.4］[3]
ORR（CR＋CRu＋PR），n（%）[2]	34（26.2）［18.8，34.6］[3]

[1] 主要評価項目

[2] 副次的評価項目

[3] 両側 95%信頼区間

前治療歴のある PTCL 患者を対象とした 2 つ目の単群臨床試験（試験 4）では、ISTODAX の開始量を 14 mg/m^2 とし、28 日間を 1 サイクルとして 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注した。患者及び治験責任医師の判断により、病勢進行と判断されるまで投与を継続することが可能とした。試験 4 で CR + CRu を達成した患者の割合は試験 3 で CR + CRu を達成した患者の割合と類似していた。

15 参考文献

“OSHA Hazardous Drugs.” OSHA. http://osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16 包装／貯法及び取扱い

16.1 包装

ISTODAX は、10 mg バイアル中にロミデプシン 11 mg 及び賦形剤としてポビドン（USP）22 mg を含有する使い切りタイプの無菌凍結乾燥粉末のキットである。さらに各キットには、80%プロピレングリコール（USP）及び 20%無水エタノール（USP）を成分とする溶解液 2.4 mL（採取可能量として 2.2mL）入りの無菌バイアル 1 本が含まれている。

NDC 59572-984-01：ISTODAX®キット。1 箱にロミデプシンバイアル 1 本及びロミデプシン専用溶解液バイアル 1 本が入っている。

16.2 貯法

ISTODAX（ロミデプシン）注射剤は、バイアル 2 本が 1 箱に入ったキットである。箱のまま 20～25°C で保存すること。15～30°C までの逸脱は許容する（USP の室温管理を参照。）

抗癌剤の適正な取扱い及び廃棄に関する手順に従うこと。ガイドラインが発行されている*［参考文献（15 項）を参照］*。

17　患者へのカウンセリング情報

FDA が承認した患者向け医薬品ガイドを読むよう患者に伝えること。

17.1　患者への指示

- 悪心及び嘔吐

  患者には、悪心や嘔吐が ISTODAX 投与後に一般的に発現することを説明すること。全ての患者への制吐薬の予防的投与を推奨する。患者には、これらの症状が発現した場合には報告すると適切な治療が受けられることを説明すること *［副作用（6 項）を参照］*。

- 血球数の減少

  患者には、ISTODAX の投与により血球数が減少する可能性があるため頻繁に血液学的項目をモニタリングする必要があることを説明すること。患者には、発熱、感染症の他の徴候、顕著な疲労、息切れ、出血が発現した場合には報告するよう指導すること。*［警告及び使用上の注意（5.1 項）を参照］*。

- 感染症

  患者には、ISTODAX による治療中は感染症が発現する可能性があることを説明すること。患者には、発熱、咳嗽、胸痛の有無にかかわらない息切れ、排尿時の灼熱感、インフルエンザ様症状、筋肉痛、皮膚疾患の悪化が発現した場合には報告するよう説明すること。患者には、ロミデプシン投与開始前に B 型肝炎の既往がある場合には報告するよう説明すること *［警告及び使用上の注意（5.2 項）を参照］*。

- 腫瘍崩壊症候群

  患者（特に病期が進行している患者及び／又は腫瘍量の多い患者）には、腫瘍崩壊症候群のリスクについて説明し、ロミデプシンの投与後は毎回 72 時間以上にわたって多量の水分を摂取するよう説明すること *［警告及び使用上の注意（5.4 項）を参照］*。

- 妊婦への投与

  女性の患者には、ISTODAX 投与中に妊娠した場合、直ちに医師の診察及びカウンセリングを受けるよう指導すること *［警告及び使用上の注意（5.5 項）を参照］*。

- 患者向け添付文書を熟読するよう患者に指示すること。

販売元：　Celgene Corporation
Summit, NJ 07901

製造元：　Ben Venue Laboratories, Inc.
Bedford, OH 44146

又は

Baxter Oncology GmbH
Halle/Westfalen, Germany

ISTODAX ®は Celgene Corporation の登録商標である。

©2010-2016 Celgene Corporation.　不許複製。

Pat. www.celgene.com/therapies

ISTBAXPI.007/PPI.007　2016 年 7 月

2. 企業中核データシート

企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の原文について、以下に示す。

COMPANY CORE DATA SHEET

Generic Name: Romidepsin

Trade name(s): ISTODAX®

[redacted]

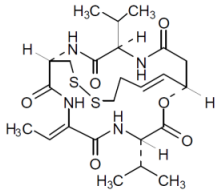
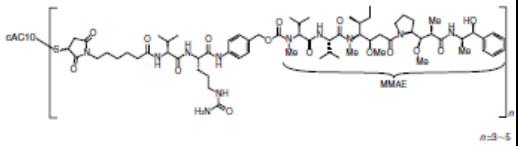
TABLE OF CONTENTS

1.　同種同効品一覧表 2

1. 同種同効品一覧表

同種同効品として、ロミデプシンと同様に末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）を対象とする薬剤及び PTCL の病型の一つである未分化大細胞リンパ腫を対象とする薬剤として、モガムリズマブ（遺伝子組換え）及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）、並びにロミデプシンと同様のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるパノビノスタット乳酸塩及びボリノスタットについて、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を Table 1（ブレンツキシマブ ベドチン及びモガムリズマブ） と Table 2 （パノビノスタット乳酸塩及びボリノスタット）に示した。

Table 1:　同種同効品一覧表

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	イストダックス®点滴静注用 10 mg	アドセトリス®点滴静注用 50mg	ポテリジオ®点滴静注 20mg
会社名	セルジーン株式会社	武田薬品工業株式会社	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	―	2014 年 1 月 17 日	2012 年 3 月 30 日
再評価年月日 再審査年月日	―	―	―
規制区分	―	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式 又は本質	**構造式**  **分子式** $C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$ **分子量** 540.70	**構造式**  **本質** ブレンツキシマブ ベドチン（分子量：約 153,000）は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 148,000）の平均 3 ～ 5 個の Cys 残基に、MMAE とリンカーからなるベドチン（1-（6-｛［（2S）-1-（｛（2S）- 5 -カルバモイルアミノ- 1 -［（4 -｛［（2S）-｛［（2S）-1-｛［（3R,4S,5S）-1-｛（2S）-2-［（1R,2R）- 3-｛［（1S,2R）-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル］アミノ｝-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル］ピロリジン-1-イル｝-3-メトキシ- 5 - メチル-1-オキソヘプタン-4-イル］（メチル）アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル］アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル］メチルカルバモイルオキシ｝メチルフェニル）アミノ］-1-オキソペンタン-2-イル｝アミノ）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル］アミノ｝- 6 -オキソヘキシル）- 2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル基；$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；分子量：1317.63）が結合している。抗体部分は、キメラモノクローナル抗体（cAC10）で、マウス抗	**本質** ヒト CC ケモカイン受容体 4 に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 449 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子及び 219 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子で構成される糖タンパク質である。 **分子量** 約 149,000

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
		ヒト CD30 抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質である。 **分子量** 約 153,000	
剤形	凍結乾燥注射剤	凍結乾燥注射剤	注射剤
含量／容量	1 バイアル中にロミデプシン 11 mg を含有	1 バイアル中にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）55mg を含有	1 バイアル中にモガムリズマブ（遺伝子組換え）20 mg を含有
効能・効果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 未分化大細胞リンパ腫	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。 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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	(1) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 (2) 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。	1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。 2. CCR4 抗原は、フローサイトメトリー（FCM）又は免疫組織化学染色（IHC）法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること【臨床成績】の項参照）。 3. CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 4. 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）又は皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等につい

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ロミデプシン</th><th>ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注</th><th>モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</td><td>通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 3 週間に 1 回 1.8 ㎎/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</td><td>CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 2 週間間隔で 8 回点滴静注する。
なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。
再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫
再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫
通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）。
3. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準
<table><tr><th colspan="2">副作用</th><th>処置</th></tr><tr><td>血小板</td><td>血小板数が 50,000/μL 未</td><td>血小板数が 75,000/μL 以上又はベースラインに</td></tr></table></td><td>(1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
(2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）1 バイアルを日局注射用水 10.5mL で溶解した後、必要量を 0.4～1.2mg/mL となるように日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。調製後の希釈液を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すること。
(3) 肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチン E（MMAE）の血中濃度が上昇するため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【警告】、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）</td><td>1. 化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL の場合
(1) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
(2) 本剤を含むがん化学療法は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
(3) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
2. 再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL、PTCL 又は CTCL の場合
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤投与時にあらわれることがある Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分前</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th colspan="3">ロミデプシン</th><th>ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注</th><th>モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">
<table>
<tr><td rowspan="2">減少</td><td>満に減少</td><td>回復するまで本剤を休薬する。
回復後は同一用量で再開してもよい。</td></tr>
<tr><td>血小板数が 50,000/μL 未満に再び減少又は 25,000/μL 未満に減少し、血小板輸血が必要</td><td>血小板数が 75,000/μL 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。
回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。
減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>好中球数が 1,000/μL 未満に減少</td><td>好中球数が 1,500/μL 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。
回復後は同一用量で再開してもよい。</td></tr>
</table>
</td><td>(4)　本剤の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

末梢神経障害
<table>
<tr><th>Grade 注 5)</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）</td><td>同一用法・用量で、投与を継続する。</td></tr>
<tr><td>Grade 2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない</td><td rowspan="2">ベースライン又は Grade1 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kg 減量して投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>Grade3（日常生活に支障がある）</td></tr>
<tr><td>Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）</td><td>投与中止する。</td></tr>
</table>
好中球減少症
<table>
<tr><th>Grade 注 5)</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>Grade 1（LLN 未満 1,500/mm^3 以上）又は Grade 2（1,500 未満 1,000/mm^3 以上</td><td>同一用法・用量で、投与を継続する。</td></tr>
<tr><td>Grade3（1,000 未満 500/mm^3 以上）又は Grade4（500/mm^3 未満）</td><td>ベースライン又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は、同一用法・用量で投与を再開する。</td></tr>
</table>
LLN：基準値下限
注 5）Grade は NCI-CTCAE v3.0 に基づく。</td><td>に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。
4.　患者の状態を十分に観察し、Infusion reaction を認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後に Infusion reaction が再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。
5.　注射液の調製方法及び点滴時間
本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL～250mL の日局生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。</td></tr>
</table>

一般的名称	ロミデプシン			ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
		好中球数が1,000/μL未満に再び減少又は500/μL未満に減少し、かつ38.5℃以上の発熱を伴う	好中球数が1,500/μL以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は10 mg/m^{2}とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。		
	非血液毒性*	Grade 3の非血液毒性	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後は同一用量で再開してもよい。		
		Grade 3の非血液毒性の再発又はGrade 4の非血液毒性	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は10 mg/m^{2}とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。		
	QTc間隔	500 msを超える	本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は10 mg/m^{2}とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。		

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
	不整脈 洞性頻脈（140/分を超える）、心房性律動異常（上室性頻脈、心房細動、心房粗動）、心拍数（120/分を超え、かつ前回評価時から20/分を超えて増加）、心室頻脈（3連発以上）：本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。 *：Grade は CTCAE に基づく。		
警告	本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、	1. 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。ま	1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。また、治療開

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
	患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。	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. 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。（**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**、「慎重投与」及び**【薬物動態】**の項参照）	始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。（「重大な副作用」の項参照） (1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。 (2) 皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
禁忌	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女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	(1) 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 (2) ブレオマイシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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［重篤な血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び貧血が発現することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］ 2) 感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］	**1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している患者［骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (2) 末梢神経障害のある患者［末梢神経障害が増悪するおそれがある。］（**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**、「重大な副作用」の項参照） (3) 肝機能障害のある患者［外国臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症を合併している患者［好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。］ (3) 重篤な骨髄機能低下のある患者［好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化さ

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
	3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長を起こすおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］ 4) 肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。］	感染症により死亡に至った例が報告されている。また、MMAE の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。］（**【警告】**、**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**及び**【薬物動態】**の項参照） (4) 重度の腎機能障害のある患者［MMAE の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。］（**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**及び**【薬物動態】**の項参照）	せるおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者［肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
使用上の注意（つづき）	**2. 重要な基本的注意** 1) 本剤の投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあるので、本剤の投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意すること。また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルスの感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。 2) 節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型患者を対象とした外国臨床試験において、エプスタイン・バー（EB）ウイルスの再活性化による肝不全があらわれ、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異	**2. 重要な基本的注意** (1) アナフィラキシー、悪寒、悪心、呼吸困難、瘙痒症、咳嗽、蕁麻疹、低酸素症等を含む Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の Infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、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、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。（「重大な副作用」の項参照） (2) 好中球減少症やリンパ球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、ニューモシスティス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤投与は、重度の Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等）に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は初回投与時の投与後 8 時間以内に多く認められるが、それ以降や 2 回目投与以降の本剤投与時にも Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、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、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照） (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度の Infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。 (3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることが

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ロミデプシン</th><th>ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注</th><th>モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>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）。
3) 本剤の投与により、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球減少症及び好中球減少症等があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
4) 本剤の投与により、QT 間隔延長等の心電図異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質を補正するなどの適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
3. 相互作用
本剤は主に CYP3A により代謝される。
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>CYP3A 阻害剤
アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、クラリスロ</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること（「薬物動態」の項参照）。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td>
<td>に注意すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照
3. 相互作用
in vitro 試験において、本剤の構成成分である MMAE は主に CYP3A4 で代謝される。また、MMAE は P-糖蛋白の基質である。（【薬物動態】の項参照）
(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>ブレオマイシン（ブレオ）</td><td>肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。</td><td>機序は不明であるが、ブレオマイシンを含む併用化学療法（ABVD 療法^{注6)}）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性</td></tr>
</table>
</td>
<td>あるので、本剤投与前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）
(4)　他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF 製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>不活化ワクチン</td><td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td><td rowspan="2">ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。</td></tr>
<tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

一般的名称	ロミデプシン			ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注			モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
	マイシン、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル等					の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた。	
	リファンピシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること（「薬物動態」の項参照）。	機序不明				
	抗不整脈剤 アミオダロン、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジン、ソタロール等 **QT間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤**	QT間隔延長等の重篤な心電図異常を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用により増強する可能性がある。				

注6）ABVD：ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカバジン

(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
CYP3A4阻害剤 **ケトコナゾール等**	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}が34%及び25%増加した。本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるので、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
	クラリスロマイシン、オンダンセトロン、メサドン、モキシフロキサシン、ベプリジル、ピモジド等	十分注意すること。	

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
使用上の注意（つづき）	**4. 副作用** 国内第 1/2 相臨床試験の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者において、48 例中 48 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症 47 例（97.9%）、リンパ球減少症 40 例（83.3%）、白血球減少症 39 例（81.3%）、好中球減少症 39 例（81.3%）、味覚異常 29 例（60.4%）、悪心 26 例（54.2%）、食欲減退 23 例（47.9%）、発熱 22 例（45.8%）、嘔吐 19 例（39.6%）、貧血 16 例（33.3%）、疲労 15 例（31.3%）であった（承認時）。	**4. 副作用** ＜国内臨床試験＞ 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第 I /II 相試験では、 20 例中 20 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用（20%以上）は、リンパ球減少症 15 例（75%）、好中球減少症 13 例（65%）、白血球減少症 13 例（65%）、末梢性感覚ニューロパチー12 例（60%）、貧血 7 例（35%）、疲労 6 例（30%）、鼻咽頭炎 6 例（30%）、 LDH 増加 5 例（25%）、発疹 5 例（25%）、食欲減退 4 例（20%）、悪心 4 例（20%）、ALT（GPT）増加 4 例（20%）、AST（GOT）増加 4 例（20%）、下痢 4 例（20%）及び上気道感染 4 例（20%）であった（承認時）。 ＜外国臨床試験＞ 外国における再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第 II 相試験では、160 例中 146 例（91%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、末梢性感覚ニューロパチー67 例（42%）、悪心 51 例（32%）及び疲労 48 例（30%）であった（承認時）。	**4. 副作用** **〈単独投与〉** 国内の臨床試験（第 I 相臨床試験 1 試験、第 II 相臨床試験 2 試験）の安全性評価対象 80 例中、79 例（98.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10.0%以上）は、リンパ球減少 71 例（88.8%）、Infusion reaction47 例（58.8%）、発熱 45 例（56.3%）、白血球減少 45 例（56.3%）、好中球減少 38 例（47.5%）、血小板減少 37 例（46.3%）、悪寒 26 例（32.5%）、ALT（GPT）上昇 25 例（31.3%）、AST（GOT）上昇 21 例（26.3%）、Al-P 上昇 19 例（23.8%）、発疹 19 例（23.8%）、LDH 上昇 14 例（17.5%）、頻脈 13 例（16.3%）、悪心 11 例（13.8%）、血中アルブミン減少 10 例（12.5%）、ヘモグロビン減少 10 例（12.5%）、血圧上昇 9 例（11.3%）、血中リン減少 9 例（11.3%）、低酸素血症 9 例（11.3%）、そう痒症 9 例（11.3%）、鼻咽頭炎 8 例（10.0%）、低アルブミン血症 8 例（10.0%）であった。 ［CCR4 陽性 PTCL、CCR4 陽性 CTCL 効能追加承認時］ **〈併用投与〉（VCAP/AMP/VECP 療法）**[注3)] 国内の臨床試験（第 II 相臨床試験 1 試験）の安全性評価対象 29 例中、全例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（30.0%以上）は、好中球数減少 29 例（100%）、血小板減少 29 例（100%）、白血球減少 29 例（100%）、貧血 28 例（96.6%）、リンパ球減少 28 例（96.6%）、発熱性好中球減少症 26 例（89.7%）、発熱 24 例（82.8%）、脱毛症 23 例（79.3%）、食欲減退 21 例（72.4%）、体重減少 19 例（65.5%）、悪心 18 例（62.1%）、便秘 18 例（62.1%）、口内炎 16 例（55.2%）、嘔吐 13 例（44.8%）、倦怠感 13

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え） 注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
			例（44.8%）、頭痛 12 例（41.4%）、丘疹性皮疹 12 例（41.4%）、ALT（GPT）上昇 11 例（37.9%）、高血糖 11 例（37.9%）、味覚異常 11 例（37.9%）、下痢 10 例（34.5%）、血中アルブミン減少 10 例（34.5%）であった。 ［化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL に関する効能追加承認時］ 注 3） VCAP（ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン）、 AMP（ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン）及び VECP（ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン）の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与を含む療法

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
使用上の注意（つづき）	**1)　重大な副作用**[注1)] **(1) 骨髄抑制**：血小板減少症（97.9%）、リンパ球減少症（83.3%）、白血球減少症（81.3%）、好中球減少症（81.3%）、貧血（33.3%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 **(2) 感染症**：サイトメガロウイルス感染（4.2%）、肺炎（2.1%）、敗血症（2.1%）等の重篤な感染症（B 型肝炎ウイルス及び EB ウイルスの再活性化を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 **(3) QT 間隔延長**：QT 間隔延長（4.2%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の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）。 **(4) 腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（6.3%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。	**(1)　重大な副作用**[注7)] **1)　末梢神経障害（53%）** 末梢性感覚ニューロパチー（42%）、末梢性運動ニューロパチー（9%）、錯感覚（5%）、脱髄性多発ニューロパチー（2%）、神経痛（1%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の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)　感染症（17%）** 細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3%）、敗血症（頻度不明[注8)]）等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 **3)　進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明[注8)]）** 進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、 MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **4)　骨髄抑制（21%）** 好中球減少症（18%）、血小板減少症（5%）、貧血（4%）、リンパ球減少症（頻度不明[注8)]）、発熱性好中球減少症（頻度不明[注8)]）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量等の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＞**、「重要な基本的注意」の項参照） **5)　Infusion reaction（11%）**	**(1) 重大な副作用**[注4)] 1)　**Infusion reaction（58.8%：単、44.8%：併）**：発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度の Infusion reaction を認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。 2)　**重度の皮膚障害**：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明：単・併）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（1.3%：単）、発疹（6.3%：単、3.4%：併）、丘疹性皮疹（1.3%：単、20.7%：併）、紅斑性皮疹（1.3%：単、6.9%：併）等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)　**感染症（13.8%：単、58.6%：併）**：細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)　**B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎（頻度不明：単・併）、肝炎（1.3%：単）**：B 型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ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は、

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
	(5) 過敏症：呼吸困難（頻度不明）、低血圧（頻度不明）等の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。	アナフィラキシー（頻度不明[注8)]）、悪寒（4%）、悪心（3%）、呼吸困難（3%）、瘙痒症（3%）、咳嗽（2%）、蕁麻疹（1%）、低酸素症（頻度不明[注8)]）等を含む Infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、重篤な Infusion reaction が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） **6)　腫瘍崩壊症候群（0.6%）** 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、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は投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 **7)　皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.6%）** 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **8)　急性膵炎（頻度不明[注8)]）** 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、腹痛等の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。 **9)　劇症肝炎（頻度不明[注8)]）、肝機能障害（4%）** 劇症肝炎、ALT（GPT）、AST（GOT）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等、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。 **10)　肺障害（頻度不明[注8)]）**	直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 5) **腫瘍崩壊症候群（1.3%：単、20.7%：併）**：本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 6) **重度の血液毒性**：リンパ球減少（71.3%：単、96.6%：併）、白血球減少（18.8%：単、100%：併）、好中球減少（18.8%：単、100%：併）、血小板減少（7.5%：単、89.7%：併）、発熱性好中球減少症（2.5%：単、89.7%：併）及びヘモグロビン減少（1.3%：単）があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。 7) **肝機能障害**：ALT（GPT）上昇（31.3%：単、37.9%：併）、AST（GOT）上昇（26.3%：単、27.6%：併）、Al-P 上昇（23.8%：単、17.2%：併）、LDH 上昇（17.5%：単、24.1%：併）、γ-GTP 上昇（6.3%：単、6.9%：併）、高ビリルビン血症（3.8%：単、13.8%：併）及び肝機能異常（2.5%：単、13.8%：併）等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。 8) **間質性肺疾患**：肺臓炎（1.3%：単、3.4%：併）、間質性肺炎（頻度不明：単、10.3%：併）等があらわれることがあ

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ロミデプシン</th><th>ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注</th><th>モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>肺臓炎（0.6%）、呼吸不全（頻度不明注8)）、肺浸潤（頻度不明注8)）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明注8)）、間質性肺疾患（頻度不明注8)）、器質化肺炎（頻度不明注8)）等の肺障害があらわれることがあるので、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。
注 7）発現頻度は外国第Ⅱ相試験結果に基づく。
注 8）外国第Ⅱ相試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。</td><td>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は、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
9)　高血糖（2.5%：単、37.9%：併）：高血糖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。
注 4）（ ）内は単：本剤の単独投与時、併：本剤の併用投与（VCAP/AMP/VECP 療法）時の発現頻度を表す。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意（つづき）</td><td>2) その他の副作用注1)
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5～10%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、下痢、口内炎</td><td></td><td></td><td>腹痛</td></tr>
<tr><td>心臓</td><td></td><td>心房細動</td><td>心電図 ST-T 変化、心電図 ST-T 部分上昇、心電図 T 波逆転</td><td>頻脈</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>上気道の炎症、低酸素症</td><td></td><td>咳嗽</td></tr>
<tr><td>肝</td><td>AST（GOT）増加、ALT</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table></td><td>(2)　その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5 %以上 10%未満</th><th>1%以上 5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>1)精神・神経系</td><td></td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>不眠症、味覚異常、知覚過敏、記憶障害</td><td></td></tr>
<tr><td>2）消化器</td><td>悪心、下痢、嘔吐</td><td>便秘</td><td>腹痛、口腔内痛、消化不良、上腹部痛、鼓腸、吐</td><td></td></tr>
</table></td><td>(2)　その他の副作用
〈単独投与〉
<table>
<tr><th></th><th>10% 以上</th><th>5 ～ 10% 未満</th><th>5% 未満</th></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td>感覚鈍麻、不眠症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>好酸球百分率増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血圧上昇、頻脈</td><td>血圧低下、潮紅、左室機能不全、ほてり</td><td>心拍数増加、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、洞性頻脈</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	ロミデプシン					ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注					モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤			
		（GPT）増加							血、口内炎		呼吸器	低酸素血症	咳嗽	胸水、口腔咽頭痛、喘鳴、鼻閉
	代謝	食欲減退、低リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症	体重減少、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症			**3）呼吸器**		咳嗽、呼吸困難	鼻出血、鼻閉、肺塞栓症、咽喉絞扼感		消化器	悪心	便秘、嘔吐	口内炎、下痢、腹痛
	精神・神経系	味覚異常、頭痛	末梢性感覚ニューロパチー			**4）血液／リンパ系**			白血球減少症、リンパ節症	好酸球増加症	泌尿器		クレアチニン上昇、蛋白尿	尿中ウロビリノーゲン増加、尿中血陽性、血中尿素増加
	全身症状	発熱、疲労、倦怠感		悪寒		**5）皮膚**	脱毛症、瘙痒症	発疹	皮膚乾燥、紅斑、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、瘙痒性皮疹、蕁麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹		皮膚	そう痒症		多汗症、湿疹
	血管		静脈炎		深部静脈血栓症、肺塞栓症						筋・骨格系			関節痛、頚部痛
	その他	ヘモグロビン減少、注射部位反応、発疹		末梢性浮腫	出血	**6）眼**			眼充血		感染症	鼻咽頭炎		
											代謝	電解質異常（ナトリウム、カリウム、カルシウム）、低アルブミン血症、低リン酸血症	高尿酸血症	総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性
											その他	発熱、悪寒	倦怠感、食欲減退、疲労、体重増加、浮腫	体重減少、CRP上昇、低体温、サイトカイン放出症候群

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

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤

7）代謝異常

	食欲減退	高血糖	低リン酸血症

8）その他

疲労、筋肉痛、発熱	関節痛、悪寒、上気道感染、疼痛	筋痙縮、四肢痛、腫瘍フレア、背部痛、帯状疱疹、骨痛、筋骨格痛、末梢性浮腫、無力症、ほてり、潮紅、毛包炎、低血圧、頸部痛、尿路感染、体重減少	LDH 増加、AL-P 増加

発現頻度は外国第Ⅱ相試験結果に基づく。
外国第Ⅱ相試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。

〈併用投与〉（VCAP/AMP/VECP 療法）注 5)

	40% 以上	20 ～ 40% 未満	20% 未満
精神・神経系	頭痛	味覚異常、末梢性ニューロパチー	振戦、不眠症、感覚鈍麻
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器			血圧上昇、血管炎、血管障害、心電図 QT 延長、駆出率減少、血圧低下、心拍数増加、ほてり
呼吸器		口腔咽頭痛	咳嗽、鼻出血、酸素飽和度低下、口腔咽頭不快感
消化器	悪心、便秘、口内炎、嘔吐	下痢	腹痛、口腔内出血、口唇炎、口内乾燥、痔核、歯肉痛、口腔障害、消

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤

			化不良、腹部不快感
泌尿器			クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血中尿素上昇、腎障害
皮膚	脱毛症		紫斑
筋・骨格系			四肢痛、背部痛
代謝	電解質異常（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム）、低アルブミン血症	低リン酸血症	総蛋白減少、脱水
その他	発熱、食欲減退、体重減少、倦怠感	浮腫、悪寒	CRP 上昇、体重増加、注入部位血管外漏出、めまい、胸痛、疼痛、注射部位反応

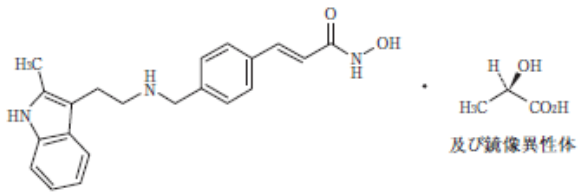
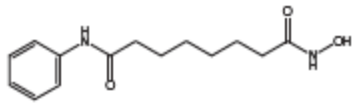
注 5） 本剤と VCAP/AMP/VECP 療法の併用で認められた副作用（本剤又は

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
			VCAP/AMP/VECP 療法のいずれかとの因果関係が否定されない有害事象）に基づき、発現頻度を表した。
使用上の注意（つづき）	**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、患者の状態を観察しながら投与すること。 **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女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること［動物実験では、ラットにおいて、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児の死亡、催奇形性及び発育遅延が認められている。また、ラット及びイヌにおいて、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、精巣の萎縮等が認められている］。 2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること［ヒト乳汁中への移行は不明である］。	**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、治療上の有益性が胎児への危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。［妊婦における使用経験はない。動物試験（ラット）では、ヒト推奨用量（1.8 ㎎/kg を 3 週に 1 回投与）と同程度の曝露量となる 3 ㎎/kg の投与で、胚・胎児毒性が認められた。］ (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている。］ (3) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。［ヒト乳汁中への移行は不明である。］	**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ながら慎重に投与すること。 **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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を原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。［本剤を用いた動物実験（サル）において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。］ (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。］
	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［使用経験はない］。	**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（低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がなく、小児に対しては使用経験が少ない）。	**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（使用経験がない）。

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
使用上の注意（つづき）	**8. 適用上の注意** **1) 調製時** (1) 本剤は専用溶解用液に溶解して使用すること。 (2) 本剤は専用溶解用液 2.2 mL で溶解したときに 5 mg/mL となる。 専用溶解用液はシリンジを用いて無菌的に必ず 2.2 mL 抜き取り、その全量をゆっくりとバイアル内に注入する。 (3) 専用溶解用液を注入した後、直ちにバイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように静かに円を描くように回して十分に溶解させる（振り混ぜないこと）。 (4) 専用溶解用液で溶解後、8 時間以内に使用すること。 (5) 本剤投与時には投与量に合わせ、無菌的に必要量をシリンジで抜き取り、日局生理食塩液 500 mL で希釈し、希釈後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、24 時間以内に使用すること。 (6) 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。	**8. 過量投与** 臨床試験では、本剤 3.6 ㎎/kg までの用量が投与されている。本剤の過量投与時に認められた主な症状は、前立腺炎、発熱性好中球減少症、高血糖、敗血症性ショック疑いであり、発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック疑いによる死亡例の報告もある。 **9. 適用上の注意** **(1) 溶解** 1) 本剤は、1 バイアルに日局注射用水 10.5mL を加えると、濃度 5 mg/mL の溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。 ＜必要量の計算＞ 必要量（mL）＝1.8（mg/kg）×体重※（kg）/5（mg/mL） ※ 体重が 100kg を超える場合は 100kg として計算する。 2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8 ℃（凍結させないこと）で保存し、24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。 **(2) 希釈** 1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が 0.4～1.2mg/mL となるように日局生理食塩液又は 5 %ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。 2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2～8 ℃（凍結させないこと）で保存し、溶解	**8. 過量投与** 臨床試験では 1 回 1mg/kg を超える用量での使用経験がない。 **9. 適用上の注意** **(1) 調製時** 1) バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。 2) 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液 200mL～250mL に添加する。 3) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。 4) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。 5) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 6) 他の薬剤との混注はしないこと。 **(2) 投与経路** 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 **(3) 投与時** 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。 2) 本剤は、2 時間かけて点滴静注すること。

一般的名称	ロミデプシン	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
	2)　投与時 (1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。 (2) 本剤は 4 時間かけて点滴静注すること。	後から 24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。 **(3)　投与時** 1) 本剤は点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。 2) 投与終了後には、ラインを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。	
使用上の注意（つづき）	**9. その他の注意** 反復投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、ラット及びイヌでは精巣への影響（精細管の変性又は萎縮、精子減少等）、ラットでは卵巣への影響（卵胞減少等）、子宮、膣及び乳腺の萎縮が認められ、精巣及び卵巣への影響については、休薬後においても回復性は認められなかった。	**10.その他の注意** (1) 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) 単回投与毒性試験（ラット）及び反復投与毒性試験（ラット及びサル）において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。 (3) 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法（エームズ試験）において変異原性が認められた。	**10. その他の注意** 海外臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。
添付文書 作成年月日	－	2015 年 10 月改訂（第 3 版）	2015 年 5 月改訂（第 5 版）

Table 2:　同種同効品一覧表

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩	ボリノスタット
販売名	ファリーダック®カプセル 10 ㎎ ファリーダック®カプセル 15 ㎎	ゾリンザ®カプセル 100 mg
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	MSD 株式会社
承認年月日	2015 年 7 月 3 日	2011 年 7 月 1 日
再評価年月日 再審査年月日	－	－
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式 又は本質	**構造式**  及び鏡像異性体 **分子式** $C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot C_3H_6O_3$ **分子量** 439.50	**構造式**  **分子式** $C_{14}H_{20}N_2O_3$ **分子量** 264.32
剤形	カプセル剤	カプセル剤
含量／容量	1 カプセル中パノビノスタット乳酸塩 12.576mg（パノビノスタットとして 10mg）を含有 1 カプセル中パノビノスタット乳酸塩 18.864mg（パノビノスタットとして 15mg）を含有	1 カプセル中　ボリノスタット 100 mg 含有
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	皮膚 T 細胞性リンパ腫
効能・効果に関連する使用上の注意	(1)　本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 (2)　臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【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。	（1）「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 （2）本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。 （3）本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕
用法・用量	ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして 1 日 1 回 20mg を週 3 回、2 週間（1、3、5、8、10 及び 12 日目）経口投与した後、9 日間休薬（13 ～ 21 日目）する。	通常、成人にはボリノスタットとして 1 日 1 回 400mm を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>パノビノスタット乳酸塩</th><th>ボリノスタット</th></tr>
<tr><td></td><td>この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>(1)　本剤を単独投与で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
(2)　ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
(3)　ボルテゾミブ及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
(4)　本剤を 16 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
(5)　肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「1. 慎重投与」、「2．重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照）
(6)　本剤の投与開始にあたっては、以下の表を参考に判断を行うこと。
投与開始基準
<table>
<tr><td>血小板数</td><td>100,000/μL 以上</td></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>1,500/μL 以上）</td></tr>
<tr><td>QTc 間隔</td><td>450msec 未満
（電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で 450msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与は行わないこと。）</td></tr>
<tr><td>血中電解質[注 1)]</td><td>電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。</td></tr>
</table>
注 1）血中カリウム、マグネシウム及びリン
(7)　副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、グレード[注 2)] 等に応じて以下の基準を考慮すること。減量する場合は、1 サイクル 3 週間の投与スケジュールを維持すること。なお、患者の状態により適宜減量するが、減量は 5 ㎎単位で行い、10 ㎎/日未満に減量しないこと。
副作用に対する休薬、減量及び中止基準
<table>
<tr><td></td><td>休薬・減量基準</td><td>投与量調節</td></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>25,000/μL 未満
又は</td><td>血小板数が 50,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の</td></tr>
</table></td><td>(1)　全身投与による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)　本剤の投与については、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。
海外第Ⅱ相試験（001 試験）の休薬、減量又は投与中止基準
<table>
<tr><td>＜休薬＞
NCI CTCAE ver. 3. 0 Grade 3 又は 4 の毒性が認められた場合、Grade 1 以下に回復するまで、最大 2 週間休薬する。休薬に至った毒性が Grade 1 以下に回復した後減量して再開する。ただし、Grade 3 の貧血及び血小板減少症は、休薬は必須ではない。</td></tr>
<tr><td>＜用量変更＞
投与量の減量は、下記に示した方法に従って実施する。
1 回目の用量変更：1 日 1 回 300mg
2 回目の用量変更：1 日 1 回 300mg 5 日間投与後 2 日間休薬</td></tr>
<tr><td>＜投与中止＞
休薬に至った毒性が 2 週間以上 Grade 1 以下まで回復しない場合、又は 2 回目の用量変更を実施したにもかかわらず、再度、休薬を必要とする毒性が認められた場合、投与を中止する。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩			ボリノスタット
		50,000/μL 未満で出血を伴う場合	投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。ただし、頻回の血小板輸血を必要とする場合は、本剤の投与中止を検討すること。	
	好中球減少	500/μL 以上 1,000/μL 未満	好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。	
		500/μL 未満	好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。	
		発熱性好中球減少症（1,000/μL 未満で 38.5℃以上の発熱を伴う場合）	発熱が消失し、好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。	
	下痢（止瀉薬の使用にも関	グレード 2	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。	

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩			ボリノスタット
	わらず持続する場合）	グレード 3	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、 1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。	
		グレード 4	本剤の投与を中止すること。	
	悪心、嘔吐（制吐剤の使用にも関わらず持続する場合）	グレード 3 以上	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、 1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。	
	QTc 間隔	480msec 以上 500msec 以下の延長 又は ベースラインから 60msec を超える延長	本剤を休薬し、 7 日以内に回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。また、 7 日以内に回復した場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 再開した後に再び発現し、 7 日以内に回復した場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。その後に再び発現した場合も同様とし、 1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。	
		500msec を超える延長	本剤の投与を中止すること。	
	その他の副作用	グレード 3 以上の副作用 又は	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場	

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩	ボリノスタット
	<table><tr><td></td><td>グレード 2 の副作用の再発</td><td>合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、 1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。</td></tr></table> 注 2）NCI CTCAE v.4.0	
警告	1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. 本剤の使用にあたっては、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で適切な処置を行うこと。また、添付文書等を熟読すること	本剤の投与にあたっては、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実施すること。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	-	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の肝障害患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」「臨床成績」の項参照）〕
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) 血小板数減少のある患者又は抗凝固剤治療を受けている患者〔出血のおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2．重要な基本的注意」の項参照） (2) 感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「2．重要な基本的注意」の項参照） (3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔長が起こるおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2．重要な基本的注意」の項参照） (4) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2．重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照） (5) 高齢者（「5．高齢者への投与」の項参照）	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 静脈血栓塞栓症を有する又は既往歴のある患者〔肺塞栓症、深部静脈血栓症が発現、悪化するおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕 (2) 軽度及び中等度の肝障害患者〔使用経験が少ない。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。また、軽度の肝障害患者に対する最大耐用量は 300mg、中等度の肝障害患者に対する最大耐用量は 200mg であることが確認されている。（「薬物動態」「臨床成績」の項参照）〕 (3) 糖尿病又はその疑いのある患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照）〕
使用上の注意（つづき）	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤投与により、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は	2．重要な基本的注意 (1) 脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>パノビノスタット乳酸塩</th><th>ボリノスタット</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4．副作用」の項参照）
(2) 本剤投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1．慎重投与」、「4．副作用」の項参照）
(3) 本剤投与により、重度の下痢、悪心・嘔吐及び便秘があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は、血中電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）をモニタリングすること。下痢や嘔吐の症状が認められた場合には、止瀉薬や制吐薬の投与等の適切な処置を行うこと。また、電解質異常が認められた場合には、電解質の補正、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用」の項参照）
(4) 本剤投与により、脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。（「4．副作用」の項参照）
(5) 本剤投与により、QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）を補正するとともに QT 間隔延長、不整脈等が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1．慎重投与」、「3．相互作用」、「4．副作用」の項参照）
(6) 本剤投与により、AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン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、本剤投与開始前及び本剤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。異常が認められた場合には、本剤の休薬、</td>
<td>(2) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。「重大な副作用」の項参照〕
(3) 血小板減少、貧血、腎機能障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に、血液検査（血球数算定、電解質／血清クレアチニンを含む血液生化学検査）を行うこと。

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>クマリン系抗凝血剤：ワルファリン</td><td>プロトロンビン時間（PT）延長及び INR 上昇があらわれることがある。 PT 及び INR を注意深くモニターすること。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>バルプロ酸</td><td>消化管出血、血小板減少、貧血等の副作用が増強することがある。</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>パノビノスタット乳酸塩</th><th>ボリノスタット</th></tr>
<tr><td></td><td>減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4．副作用」の項参照）
(7) 本剤投与により、低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。（「4．副作用」の項参照）
(8) 本剤を投与する際には、患者とそのパートナーに対して、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。（「6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「10. その他の注意」の項参照）
3. 相互作用
本剤は CYP3A4 の基質となる。また、本剤は CYP2D6 を阻害することが示されている。
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>強い CYP3A 阻害剤
アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール※等）
リトナビル
サキナビル
クラリスロマイシン
等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝・排泄が阻害されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>強い CYP3A 誘導剤
リファンピシン
カルバマゼピン
フェノバルビタール
フェニトイン
リファブチン
セイヨウオトギリソウ〔St.John'sWort（セント・ジョーンズ・ワート）〕含有食品
等</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。（【薬物動態】の項参照）</td><td>これらの薬剤の 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。</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th colspan="3">パノビノスタット乳酸塩</th><th>ボリノスタット</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="3"><table>
<tr><td>CYP2D6 の基質
デキストロメトルファン
タモキシフェン
プロパフェノン
リスペリドン等</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤による CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>抗不整脈薬
アミオダロン
ジソピラミド
プロカインアミド
キニジン
ソタロール等
QT 間隔を延長させることが知られている他の薬剤
クラリスロマイシン
メサドン
モキシフロキサシン
ベプリジル
ピモジド等</td><td>本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用を避けることが望ましい。</td><td rowspan="2">これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>QT 間隔を延長させることが知られている制吐剤
オンダンセトロン
トロピセトロン</td><td>本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。</td></tr>
</table>※経口剤は国内未発売</td><td></td></tr>
</table>

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩	ボリノスタット
使用上の注意（つづき）	**4. 副作用** 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与 381 例（日本人 18 例含む）中、副作用は 345 例（90.6%）に認められた。主な副作用は、血小板減少症 213 例（55.9%）、下痢 194 例（50.9%）、疲労 118 例（31.0%）、貧血 101 例（26.5%）、好中球減少症 90 例 23.6%）等であった。（承認時までの集計）　副作用の頻度については、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。	4.副作用 国内臨床試験（治験） 皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした第 I 相臨床試験では、CTCL 患者 10 例中 10 例に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症が 8 例、悪心が 6 例、倦怠感が 5 例、嘔吐、高クレアチニン血症、食欲不振及び味覚異常が各 4 例、高ビリルビン血症、高血糖、高マグネシウム血症、高トリグリセリド血症、白血球減少症、リンパ球減少症及び体重減少が各 3 例、下痢、頭痛、高血圧、発熱、貧血、疲労及び腎機能障害が各 2 例であった。 〔国内臨床試験（089 試験）終了時〕 海外臨床試験（治験） 海外で実施された 2 つの臨床試験において、CTCL 患者 86 例中 80 例（93. 0%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 40 例（46. 5%）、疲労 39 例（45. 3%）、悪心 33 例（38. 4%）、食欲不振 30 例（34. 9%）、血小板減少症 22 例（25. 6%）、味覚異常 20 例（23. 3%）であった。 〔承認時〕
	(1) 重大な副作用 1) **重度の下痢**（18.9%）：重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、電解質異常、脱水等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2．重要な基本的注意」の項参照）	(1) 重大な副作用 1) 肺塞栓症（4. 7%）、深部静脈血栓症（1. 2%）：肺塞栓症、深部静脈血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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 血小板減少症（25. 6%）：血小板減少があらわれることがある

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩	ボリノスタット
	2) **脱水症状**（2.6%）：脱水症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。「2．重要な基本的注意」の項参照） 3) **骨髄抑制**：血小板減少症（55.9%）、貧血（26.5%）、好中減少症（23.6%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1．慎重投与」「、2．重要な基本的注意」の項参照） 4) **出血**：胃腸出血（1.0%）、肺出血（0.3%）等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1．慎重投与」、「2．重要な基本的注意」の項参照） 5) **感染症**：細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（肺炎（8.4%）、敗血症（0.8%）等）があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1．慎重投与」、「2．重要な基本的注意」の項参照） 6) **QT 間隔延長**（1.3%）：QT 間隔延長があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1．慎重投与」、「2．重要な基本的注意」、「3．相互作用」の項参照） 7) **心障害**：頻脈性不整脈（心房細動、心室性頻脈、頻脈等）（5.5%）、心筋梗塞（0.3%）、心不全（0.3%）、狭心症（頻度不明）等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。 8) **肝機能障害**（9.2%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン上昇等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し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「2．重要な基本的注意」の項参照）	ので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 貧血（12. 8%）：貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 脱水症状（1. 2%）：脱水症状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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 高血糖（4. 7%）：高血糖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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 腎不全（頻度不明*）：腎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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩	ボリノスタット
	9) **腎不全**：腎不全（1.0%）等の腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンや	

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩	ボリノスタット

BUN の上昇が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

10) **静脈血栓塞栓症**：肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.5%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

11) **低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失**：低血圧（6.3%）、起立性低血圧（4.7%）、失神（2.1%）、意識消失（0.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(2)　その他の副作用

	頻度不明	5 %以上	1%～5%未満	1 %未満
感染症	ウイルス感染、アスペルギルス症、カンジダ症	-	上気道感染、下気道感染、尿路感染、胃腸炎	B 型肝炎、敗血症性ショック、中耳炎、口腔ヘルペス、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、蜂巣炎、真菌性肺炎
血液及びリンパ系障害	-	白血球減少症、リンパ球減少症	-	-
内分泌障害	-	-	甲状腺機能低下症	-
代謝及び栄養障害	-	食欲減退、低カリウム血症、低リン酸血症、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、低マグネシウム血症	高尿酸血症、体液貯留
精神障害	-	-	不眠症	-

(2)　その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	頻度不明*	10%以上	10%未満
感染症	憩室炎		レンサ球菌性菌血症
血液	溶血		好中球減少症、白血球減少症、リンパ球数減少
精神・神経系	虚血性脳卒中		浮動性めまい、頭痛、錯感覚、嗜眠、失神
循環器	低血圧、血管炎		高血圧、動悸
呼吸器	喀血		呼吸困難、咳嗽
消化器	嚥下障害	下痢、悪心、口内乾燥、嘔吐、便秘	腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、胃腸出血
肝胆道系	肝虚血、高ビリルビン血症		ALT 増加、AST 増加
皮膚		脱毛症	皮膚剥脱、多汗症
泌尿器	尿閉	血中クレアチニン増加	蛋白尿、血尿

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩				
	神経系障害	-	浮動性めまい、味覚異常	頭痛、振戦	頭蓋内出血
	眼障害	-	-	-	結膜出血
	心臓障害	徐脈	-	動悸	-
	血管障害	-	-	高血圧、血腫	出血性ショック
	呼吸器系障害	ラ音、喘鳴	-	呼吸困難、咳嗽、鼻出血	呼吸不全、喀血
	胃腸障害	血便排泄	悪心（23.4%）、嘔吐16.3%）、腹痛、消化不良	腹部膨満、口内乾燥胃炎、鼓腸	口唇炎、大腸炎、消化器痛、吐血
	皮膚及び皮下組織障害	皮膚病変	-	発疹、紅斑	点状出血
	筋骨格系障害	-	-	-	関節腫脹
	腎及び尿路障害	-	-	-	血尿、尿失禁
	全身障害	-	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	けん怠感	悪寒
	臨床検査	糸球体濾過率減少	体重減少	血中クレアチニン増加、血中尿素増加、ALP 増加	-

ボリノスタット			
電解質	低ナトリウム血症		高マグネシウム血症、低カリウム血症
その他	腫瘍出血、霧視、難聴、無力症、高トリグリセリド血症、倦怠感	筋痙縮、味覚異常、疲労、悪寒、食欲不振、体重減少	味覚減退、発熱、胸痛、末梢性浮腫、冷感、血管神経性浮腫

CTCL 患者を対象にした海外臨床試験（001 試験及び 005 試験）において 1 日 1 回 400mg 投与で認められた副作用の頻度を基に記載した。

＊：CTCL 患者を対象にした国内臨床試験（089 試験、1 日 1 回 400mg 投与）、CTCL 以外の患者を対象にした海外臨床試験及び CTCL 患者を対象にした海外臨床試験（001 試験及び 005 試験）において 1 日 1 回 400mg 投与以外で認められた副作用

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩	ボリノスタット
使用上の注意 （つづき）	**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ので、患者の状態を観察しながら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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、AUC 比較で臨床曝露量に相当する用量から胚・胎児毒性（胚・胎児死亡、骨格変異、胎児体重の減少）が認められたとの報告がある。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕 **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（使用経験がない）。 **8. 過量投与** **徴候、症状**：血小板減少症、汎血球減少症、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振等の発現が増加するおそれがある。 **処置**：心機能、電解質及び血小板数のモニタリングを行い、症状に応じた適切な処置を行うこと。 **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。〕	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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には本剤投与中は妊娠しないよう指導すること。〔動物実験では、ラット受胎能試験において本剤投与に関連した黄体数の増加が報告され、ラットの受胎能試験及び胚・胎児発生に関する試験において胚致死作用が報告されている。また、ウサギ及びラットの胚・胎児発生に関する試験及びトキシコキネティクス試験において、本剤の胎盤通過、生存胎児の平均体重の減少、骨化遅延及び骨格変異が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。〕 7. 小児等への投与 小児等に対する本剤の安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 8. 過量投与 進行性固形がん患者に対し、最大用量として海外では 1 日 1 回 800mg、国内では 1 日 1 回 500mg が投与されている。この際に観察された副作用は、承認用量で認められたものと同様であった。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。 9. 適用上の注意 (1) 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。〕 (2) カプセルを開けたり、つぶしたりしないこと。カプセル内の粉末を皮膚又は粘膜に直接接触させないこと。直接接触した場合には、完全に洗い流すこと。

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩	ボリノスタット
使用上の注意 （つづき）	**10.その他の注意** (1)　イヌを用いた 4 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量以下又は同等に相当する用量で前立腺の上皮菲薄化、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子減少及び管腔内残屑増加が認められたとの報告がある。 (2)　細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性の結果が示された。また、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、核内倍加の出現頻度の増加が認められたとの報告がある。 (3)　イヌを用いた 5 日間反復経口投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量の約 5 倍に相当する用量で卵巣の閉鎖卵胞増加及び子宮内膜萎縮が認められたとの報告がある。	10. その他の注意 本剤のがん原性試験は実施していない。本剤は、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）において *in vitro* で変異原性を示し、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に対して *in vitro* で染色体異常を誘発した。また、マウスへの本剤の投与により小核を有する赤血球の発現数を増加させた（マウス小核試験）。
添付文書 作成年月日	2015 年 7 月作成（新様式第 1 版）	2015 年 8 月改訂（第 5 版）

TABLE OF CONTENTS

1.　添付文書（案）　2
2.　効能・効果及び用法・用量の設定根拠　8
2.1.　効能・効果の設定根拠　8
2.1.1.　医療上の必要性　8
2.1.2.　臨床試験成績　8
2.2.　用法・用量の設定根拠　9
3.　使用上の注意（案）及びその設定根拠　11
4.　参考文献　16

1. 添付文書（案）

注意

本添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照ください。

20●●年●月作成（第1版）

貯　法：遮光、室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号
874291

劇薬
処方箋医薬品*

抗悪性腫瘍剤
ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤

イストダックス®点滴静注用 10mg

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2009年11月

Istodax® Injection
ロミデプシン注射用
＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

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女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

イストダックス点滴静注用 10 mg

成分		1バイアル中の分量
有効成分	ロミデプシン	11 mg †
添加物	ポビドン	22 mg
	pH調整剤	適量
性状	白色の固体、塊又は粉末	
pH ‡	5.2 ～ 5.4	
浸透圧比 ‡,§	1.3 ～ 1.7	

†: イストダックス点滴静注用 10 mg は、調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、専用溶解用液 2.2 mL で溶解したときに 5 mg/mL となる。
‡: 専用溶解用液で溶解後、生理食塩液 500 mL で希釈したとき。
§: 生理食塩液に対する比

専用溶解用液

成分	1バイアル中の分量#
プロピレングリコール	1.97 g
無水エタノール	0.37 g

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

【効能・効果】

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）。
3. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準

副作用		処置
血小板減少	血小板数が 50,000/μL 未満に減少	血小板数が 75,000/μL 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後は同一用量で再開してもよい。
	血小板数が 50,000/μL 未満に再び減少 又は 25,000/μL 未満に減少し、血小板輸血が必要	血小板数が 75,000/μL 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
好中球減少	好中球数が 1,000/μL 未満に減少	好中球数が 1,500/μL 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後は同一用量で再開してもよい。
	好中球数が 1,000/μL 未満に再び減少 又は 500/μL 未満に減少し、かつ 38.5 C 以上の発熱を伴う	好中球数が 1,500/μL 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
非血液毒性*	Grade 3 の非血液毒性	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後は同一用量で再開してもよい。
	Grade 3 の非血液毒性の再発 又は Grade 4 の非血液毒性	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。

QTc 間隔	500 ms を超える	本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
不整脈	洞性頻脈（140/分を超える）、 心房性律動異常（上室性頻脈、心房細動、心房粗動）、 心拍数（120/分を超え、かつ前回評価時から 20/分を超えて増加）、 心室頻脈（3 連発以上）	本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。

*：Grade は CTCAE に基づく。

【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［重篤な血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び貧血が発現することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］
2) 感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］
3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長を起こすおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］
4) 肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。］

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

本剤は主に CYP3A 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 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、クラリスロマイシン、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること（「薬物動態」の項参照）。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること（「薬物動態」の項参照）。	機序不明
抗不整脈剤 アミオダロン、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジン、ソタロール等 **QT 間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤** クラリスロマイシン、オンダンセトロン、メサドン、モキシフロキサシン、ベプリジル、ピモジド等	QT 間隔延長等の重篤な心電図異常を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあり、併用により増強する可能性がある。

4. 副作用

国内第 1/2 相臨床試験の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者において、48 例中 48 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症 47 例（97.9%）、リンパ球減少症 40 例（83.3%）、白血球減少症 39 例（81.3%）、好中球減少症 39 例（81.3%）、味覚異常 29 例（60.4%）、悪心 26 例（54.2%）、食欲減退 23 例（47.9%）、発熱 22 例（45.8%）、嘔吐 19 例（39.6%）、貧血 16 例（33.3%）、疲労 15 例（31.3%）であった（承認時）。

1) 重大な副作用 注1）

(1) 骨髄抑制：血小板減少症（97.9%）、リンパ球減少症（83.3%）、白血球減少症（81.3%）、好中球減少症（81.3%）、貧血（33.3%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

(2) 感染症：サイトメガロウイルス感染（4.2%）、肺炎（2.1%）、敗血症（2.1%）等の重篤な感染症（B 型肝炎ウイルス及び EB ウイルスの再活性化を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

(3) QT 間隔延長：QT 間隔延長（4.2%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の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）。

(4) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群（6.3%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(5) 過敏症：呼吸困難（頻度不明）、低血圧（頻度不明）等の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

2) その他の副作用 注1）

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

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

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女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること［動物実験では、ラットにおいて、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児の死亡、催奇形性及び発育遅延が認められている。また、ラット及びイヌにおいて、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、精巣の萎縮等が認められている］。
2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること［ヒト乳汁中への移行は不明である］。

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［使用経験はない］。

8. 適用上の注意

1) 調製時

(1) 本剤は専用溶解用液に溶解して使用すること。
(2) 本剤は専用溶解用液 2.2 mL で溶解したときに 5 mg/mL となる。専用溶解用液はシリンジを用いて無菌的に必ず 2.2 mL 抜き取り、その全量をゆっくりとバイアル内に注入する。
(3) 専用溶解用液を注入した後、直ちにバイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように静かに円を描くように回して十分に溶解させる（振り混ぜないこと）。
(4) 専用溶解用液で溶解後、8 時間以内に使用すること。
(5) 本剤投与時には投与量に合わせ、無菌的に必要量をシリンジで抜き取り、日局生理食塩液 500 mL で希釈し、希釈後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、24 時間以内に使用すること。
(6) 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

2) 投与時

(1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
(2) 本剤は 4 時間かけて点滴静注すること。

9. その他の注意

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

【薬物動態】

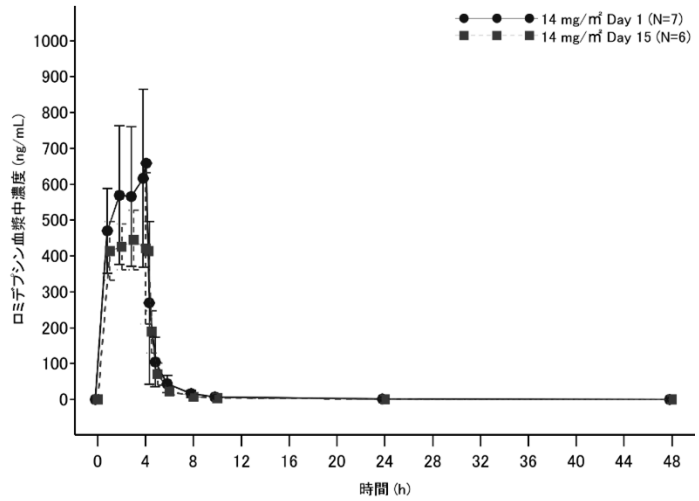
1. 血漿中濃度 1)

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は皮膚 T 細胞リンパ腫患者に本剤 9 又は 14 mg/m^2 を 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注したとき注2）の投与 1 日目（単回投与時）及び 15 日目（反復投与時）の薬物動態パラメータを示す。また、本剤 14 mg/m^2 単回及び反復投与時の血漿中濃度推移を示す。なお、反復投与による本剤の蓄積性は認められなかった。

本剤の薬物動態パラメータ

用量	9 mg/m^2		14 mg/m^2	
	1 日目（N = 3）	15 日目（N = 3）	1 日目（N = 7）	15 日目（N = 6）
AUC_t (ng·h/mL)	1023.76 (66.7)	1024.66 (78.1)	2325.55 (35.3)	1825.74 (25.8)
AUC_∞ (ng·h/mL)	1027.08 (66.6)	NA	2330.91 (35.2)	NA
C_{max} (ng/mL)	269.75 (48.9)	250.05 (63.3)	593.47 (37.2)	489.47 (31.2)
t_{max} (h)	4.02 (1.9, 4.0)	1.95 (1.9, 3.9)	2.00 (1.0, 4.1)	2.94 (1.0, 4.3)
$t_{1/2}$ (h)	9.52 (19.8)	8.77 (18.6)	9.12 (11.6)	9.01 (15.8)
CL (L/h)	14.29 (60.8)	NA	9.31 (35.4)	NA
Vz (L)	196.24 (86.8)	NA	122.47 (40.4)	NA

幾何平均（%変動係数）
t_{max} は中央値（最小、最大）として示した。
NA：Not Applicable（該当データなし）



本剤の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

2. 分布 [2)]

本剤のヒト血漿中での蛋白結合率は50～1000 ng/mLの濃度範囲で92%～94%と高く、主な結合蛋白はα1-酸性糖蛋白であった（in vitro試験）。

3. 代謝 [3)]

本剤は主に CYP3A4 によって代謝され、CYP3A5、CYP1A1、CYP2B6 及び CYP2C19 による代謝はわずかであった（in vitro 試験）。

4. 排泄 [4)]

進行性悪性腫瘍患者に本剤 14 mg/m² を 4 時間点滴静注したときの投与 24 時間後までの本剤の尿中排泄率は 0.5%未満であった（外国人の成績）。

5. 肝機能障害患者における薬物動態 [5)]

肝機能正常患者、軽度障害患者、中等度障害患者、重度障害患者にそれぞれ本剤 14 mg/m²、14 mg/m²、7 mg/m²、5 mg/m² を 4 時間点滴静注したとき[注2)]の本剤の薬物動態パラメータを示す（2016 年 7 月 12 日データカットオフ、外国人の成績）。

肝機能障害患者での本剤の薬物動態パラメータ

肝機能障害 用量	正常 14 mg/m² (N = 12)	軽度障害 14 mg/m² (N = 8)	中等度障害 7 mg/m² (N = 3)	重度障害 5 mg/m² (N = 4)
AUC_∞ (ng·h/mL)	1692† (38.6)	2444‡ (30.2)	2451 (43.8)	2136 (46.3)
C_{max} (ng/mL)	428 (35.3)	494 (40.1)	551 (38.8)	425 (30.6)
t_{max} (h)	3.93 (3.82, 4.42)	3.84 (3.78, 4.12)	3.92 (3.80, 4.00)	3.98 (3.90, 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	11.13† (18.9)	13.55‡ (10.4)	12.80 (25.9)	16.33 (24.9)
CL (L/h)	16.2† (54.0)	9.6‡ (27.9)	5.8 (79.5)	4.2 (80.7)
Vz (L)	20.6† (60.6)	17.1‡ (14.8)	17.2 (44.5)	13.8 (43.3)

幾何平均（%変動係数）
t_{max}は中央値（最小、最大）として示した。
†：評価患者数 10 例、‡：評価患者数 7 例

肝機能障害の定義は以下のとおりとした。
・正常　　：ビリルビン値、AST 値がともに正常範囲内
・軽度障害　：ビリルビン値は正常範囲内だが AST 値が正常上限値を超える、又はビリルビン値が正常上限値を超えるが 1.5 倍以下（AST 値は問わない）
・中等度障害：ビリルビン値が正常上限値の 1.5 倍を超えるが 3 倍以下（AST 値は問わない）
・重度障害　：ビリルビン値が正常上限値の 3 倍を超える（AST 値は問わない）

6. 薬物相互作用 [6, 7)]

進行性悪性腫瘍患者 15 例に単独又は CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール（400 mg、国内未承認の経口剤）との併用で本剤 8 mg/m² を 4 時間点滴静注したとき[注2)]、本剤の AUC_∞及び C_{max}は単独投与時と比べて併用投与時でそれぞれ約 25%及び約 10%増加した（外国人の成績）。
進行性悪性腫瘍患者 14 例に単独又はリファンピシン（600 mg）との併用で本剤 14 mg/m² を 4 時間点滴静注したとき、本剤の AUC_∞及び C_{max}は単独投与時と比べて併用投与時でそれぞれ約 80%及び約 60%増加した（外国人の成績）。
本剤は P 糖蛋白の基質であることが示されている（in vitro 試験）。

注２）本剤の承認用法・用量は「14 mg/m² を 4 時間点滴静注」である（「用法・用量」の項参照）。

【臨床成績】

国内第 1/2 相臨床試験 [1)]

再発又は難治性[注3)]の PTCL 患者[注4)] 46 例（第 1 相部分 6 例、第 2 相部分 40 例）を対象に、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に本剤 14 mg/m² を 4 時間点滴静注した。第 2 相部分の有効性の解析対象 40 例における奏効率（部分寛解以上）は 42.5%［95%信頼区間：27.2%～57.8%］であった。また、病理中央診断で PTCL と診断されなかった 2 例を除く、病理組織型別の奏効率は下表のとおりであった。

注３）1 つ以上の化学療法歴を有し、①直近の化学療法で部分寛解以上の奏効が得られた後に病勢進行した再発患者、②部分寛解以上の奏効が得られず病勢進行した難治性患者又は③直近の化学療法の評価結果はないもののその後病勢進行した患者が対象とされた。
注４）対象とされた病理組織型は、末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型（ただし、試験途中で対象とする病理組織型から除外）、腸管症関連 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫、皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫（菌状息肉症、セザリー症候群を除く）、肝脾 T 細胞リンパ腫、ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、自家造血幹細胞移植後に再発した ALK 陽性 ALCL、形質転換菌状息肉症。

	病理組織型／例数		奏効	完全寛解	部分寛解	奏効率 [95%信頼区間]
第 1 相部分及び第 2 相部分	合計	44	21	11	10	47.7% [33.0, 62.5]
	PTCL-NOS	20	9	5	4	45.0% [23.2, 66.8]
	AITL	20	9	5	4	45.0% [23.2, 66.8]
	ALK 陰性 ALCL	3	3	1	2	100% [100.0, 100.0]
	形質転換菌状息肉症	1	0	0	0	0% [0.0, 0.0]
第 2 相部分	合計	38	17	10	7	44.7% [28.9, 60.5]
	PTCL-NOS	17	7	4	3	41.2% [17.8, 64.6]
	AITL	18	8	5	3	44.4% [21.5, 67.4]

	病理組織型／例数		奏効	完全寛解	部分寛解	奏効率 [95%信頼区間]
	ALK 陰性 ALCL	2	2	1	1	100% [100.0, 100.0]
	形質転換菌状息肉症	1	0	0	0	0% [0.0, 0.0]

【薬効薬理】

作用機序 [8)]

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

【有効成分に関する理化学的知見】

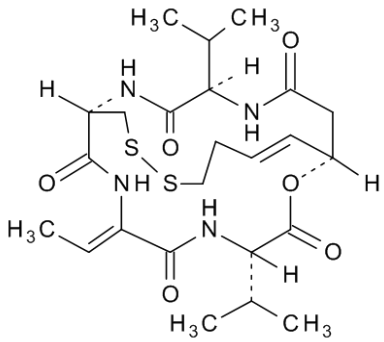
一般名： ロミデプシン　Romidepsin（JAN）

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

分子式： $C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$

分子量： 540.70

化学構造式：



性状： 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
本品は *N, N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、クロロホルム、エタノール（99.5）又はアセトンにやや溶けにくく、水には極めて溶けにくい。

融点： 約 272 C

【承認条件】

【包　装】

イストダックス点滴静注用 10mg：1 バイアル（専用溶解用液付）

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

1) 社内資料：ロミデプシンの国内第1/2相臨床試験（ROMI-TCL-001試験）
2) 社内資料：ロミデプシンの薬物動態の検討（血漿蛋白結合率）
3) 社内資料：ロミデプシンの薬物動態の検討（代謝）
4) 社内資料：ロミデプシンの外国第1相臨床試験（GPI-06-0005試験）
5) 社内資料：ロミデプシンの肝機能障害患者を対象とした外国第1相臨床試験（NCI 9008試験）
6) Laille E. et al.：J Clin Pharmacol, 55 (12): 1378-1385, 2015
7) Xiao JJ. et al.：J Pharmacol Exp Ther, 313 (1): 268-276, 2005
8) Ververis K. et al.：Biologics, 7: 47-60, 2013

＜文献請求先・製品情報お問い合わせ先＞

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。

セルジーン株式会社　おくすり相談室
〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目 7 番 2 号
TEL 0120-786702
FAX 0120-786703
受付時間 9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）

セルジーン株式会社ホームページ　http://www.celgene.co.jp

製造販売元
セルジーン株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目 7 番 2 号

2. 効能・効果及び用法・用量の設定根拠

2.1. 効能・効果の設定根拠

【効能・効果】
再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

ロミデプシンの効能・効果は、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）に対する医療上の必要性を背景に、当該患者を対象とした国内第 1/2 相試験（ROMI-TCL-001 試験［以下、TCL-001 試験］）及び海外第 2 相試験（GPI-06-0002 試験）での有効性及び安全性の成績に基づき設定した。

2.1.1. 医療上の必要性

PTCL は悪性リンパ腫の中でもアグレッシブリンパ腫（中悪性度リンパ腫）に分類される予後不良の難治性疾患である。未治療の PTCL 患者に対する初期治療としては、多剤併用化学療法による治療実績が多いものの、概して奏効割合は低く、また、奏効が得られたとしても多くの場合、短期間のうちに再発する。

そして、初期治療後の再発又は難治性の PTCL に対する治療法としては、標準治療は確立しておらず、治療選択肢は極めて限定されており、National Comprehensive Cancer Network®（NCCN）の治療ガイドライン（NCCN, 2016）や本邦の造血器腫瘍診療ガイドライン（2013 年版）（日本血液学会, 2013）では臨床試験への参加等が推奨されている。近年、本邦では PTCL に対する新規単独薬剤療法としてブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）やモガムリズマブ（遺伝子組換え）が承認されたが、いずれの薬剤も適応となる患者は PTCL の一部であり、不均一な疾患群である PTCL 全体に対し有効性が確認されている治療法は存在しない。また、これらの薬剤による治療で奏効に至らなかった患者あるいは治療後に再発又は病勢進行した患者では治療選択肢がない。このような医療上の問題から、本邦では再発又は難治性の PTCL に対する新たな治療薬の開発が強く望まれている。

2.1.2. 臨床試験成績

再発又は難治性の PTCL に対するロミデプシンの有効性及び安全性は、国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験を主要な臨床試験として評価した。

TCL-001 試験は、第 1 相期と第 2 相期で構成され、第 1 相期では、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者又は皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者を対象に、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いてロミデプシンの忍容性に基づく推奨用法・用量を検討するとともに薬物動態も評価した。第 2 相期では、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、多施設共同オープンラベルデザインを用いて第 1 相期で決定した推奨用法・用量でのロミデプシンの有効性及び安全性を評価した。また、GPI-06-0002 試験では、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いてロミデプシンの有効性及び安全性を評価した。

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験のいずれも、ロミデプシンの用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）する方法であった。

以下に、TCL-001 試験（第 2 相期）の 2015 年 7 月 28 日カットオフデータに基づく解析結果、及び GPI-06-0002 試験の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータに基づく解析結果を示す。データカットオフ時点までの治験薬投与期間の中央値（範囲）は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 11.64 週（0.1～75.4 週）、GPI-06-0002 試験で 44.0 日（1～1765 日）であった。

有効性

国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験の結果、独立した中央判定での奏効割合（完全寛解［CR］、不確定完全寛解［CRu］又は部分寛解［PR］を示した患者の割合）は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 42.5%（17/40 名）、GPI-06-0002 試験で 26.2%（34/130 名）であった。また、完全奏効割合（CR 又は CRu を示した患者の割合）は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 25.0%（10/40 名）、GPI-06-0002 試験で 15.4%（20/130 名）であった。

PR 以上の奏効割合及び完全奏効割合に対するサブグループ解析では、性別、年齢別、PTCL の主な病型別のいずれでも、サブグループ間で大きな差はみられなかった。

PR 以上を示した患者での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は、TCL-001 試験で 337 日であり、GPI-06-0002 試験では未到達であった。また、完全奏効を示した患者では、Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値はいずれの試験でも未到達であり、病勢進行が認められたのは TCL-001 試験で 10 名中 1 名、GPI-06-0002 試験で 20 名中 2 名のみであった。

以上のことから、再発又は難治性の PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、一定の PR 以上の奏効及び完全奏効が得られ、これらの治療効果は長期に持続するとともに、PTCL の主な病型のいずれに対しても有効であることが示された。

安全性

国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験で、再発又は難治性の PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、血液学的事象、胃腸障害、感染症、無力症関連事象などの有害事象が発現し、また、グレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象も認められた。しかし、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なかったことから、発現した事象の多くはロミデプシンの休薬又は減量、あるいは対症療法により臨床的に管理可能であり、その安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。

以上、ロミデプシンのベネフィット／リスク比を総合的に判断すると、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者にとってロミデプシンは有用な治療選択肢の一つになると考えられることから、ロミデプシンの効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定した。

2.2. 用法・用量の設定根拠

【用法・用量】
通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

ロミデプシンの用法・用量は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験での有効性及び安全性の成績に基づき設定した。以下に用法・用量の設定根拠を示す。

まず、海外 GPI-06-0002 試験での用法・用量は、2 つの海外第 1 相用量漸増試験（T-95-0022 試験及び T-95-0077 試験）及び 2 つの海外第 2 相試験（NCI 1312 試験及び GPI-04-0001 試験）に基づき決定した。

T-95-0022 試験では、進行性の悪性腫瘍患者を対象に、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンを 4 時間かけて点滴静注する用法で最大耐量（MTD）を評価した。また、T-95-0077 試験では、難治性の悪性腫瘍患者を対象に、1 サイクルを 21 日間として各サイクルの 1、5 日目にロミデプシンを 4 時間かけて点滴静注する用法で MTD を評価した。その結果、ロミデプシンの MTD は T-95-0022 試験で 13.3 mg/m^2、T-95-0077 試験で 17.8 mg/m^2 と判断された。その後、CTCL 患者及び再発性の PTCL 患者を対象とした NCI 1312 試験が実施され、当該試験のロミデプシンの用法・用量としては T-95-0077 試験での MTD に基づき 21 日間サイクルの 1、5 日目に 18 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法が採用された。しかし、当該試験開始後に忍容性に問題が認められたことから、ロミデプシンの用法・用量を T-95-0022 試験に基づき 28 日間サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法に変更した。その結果、忍容性に大きな問題は認められなかった。この結果に基づき、再発又は難治性の CTCL 患者を対象とした GPI-04-0001 試験が実施され、28 日間サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で検討した結果、良好な有効性及び忍容可能な安全性が示された。

これらの結果に基づき、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした GPI-06-0002 試験でのロミデプシンの用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法を採用した。その結果、良好な有効性が示され、安全性も忍容可能な範囲内であった。

国内で TCL-001 試験を開始するにあたり、当該試験は日本人に対するロミデプシンの初めての臨床試験であったことから、まず TCL-001 試験の第 1 相期で用量漸増標準 3 + 3 デザインを用いて日本人の再発又は難治性の PTCL 患者に対する忍容性、薬物動態を検討し、第 2 相期で用いる用法・用量を検討した。第 1 相期での検討用法・用量として、海外 T-95-0077 試験の MTD である 17.8 mg/m^2 の半量の 9 mg/m^2 を初回検討用量とし（コホート 1）、この用量で忍容であることが確認された場合には、外国人患者での推奨用量である 14 mg/m^2 を検討することとした（コホート 2）。用法はいずれのコホートも 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注する方法を採用した。その結果、日本人患者でも 14 mg/m^2 での用法・用量が忍容であることが確認され、日本人と外国人で薬物動態に顕著な差も認められなかった。このことから、第 2 相期での用法・用量は、外国人患者での推奨用法・用量と同じ 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法を採用した。その結果、良好な有効性が示され、安全性も海外同様、忍容可能な範囲内であった。

さらに、TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験ともに、治療期間中に一定レベルの有害事象が発現した場合には休薬、減量等の用量調節を行う規定を設けており、特に好中球減少、血小板減少、補正 QT（QTc）間隔延長などの有害事象が発現した場合にはその程度に応じてロミデプシンを休薬又は減量することで症状をコントロールでき、治療を継続することが可能となると考えられた。

以上、TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験で、再発又は難治性の PTCL 患者に対し、1 サイクルを 28 日間として 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注したときの有効性は良好で、安全性も忍容可能な範囲内であったことから、本承認申請でのロミデプシンの推奨用法・用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、ロミデプシンの国内及び海外の臨床試験の結果、非臨床試験の結果、米国 Celgene Corporation の企業中核データシート（CCDS）、米国添付文書（USPI）を参考に設定した。

以下に使用上の注意（案）とその設定根拠を示す。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>【警告】
本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</td><td>本剤は、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されること、また、患者やその家族が十分理解することが必要と考え設定した。</td></tr>
<tr><td>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
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女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</td><td>1：本剤の CCDS を参考に設定した。
2：ラットでの胚・胎児発生試験の結果、ヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないことから、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>《効能・効果に関連する使用上の注意》
1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</td><td>本剤の使用に際しては、適応となる疾患及びその病理組織型等を適切に診断するとともに、本剤のベネフィットとリスクを十分理解しておく必要があると考え設定した。</td></tr>
<tr><td>《用法・用量に関連する使用上の注意》
1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）。
3. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準
<table>
<tr><th colspan="2">副作用</th><th>処置</th></tr>
<tr><td rowspan="2">血小板減少</td><td>血小板数が 50,000/μL 未満に減少</td><td>血小板数が 75,000/μL 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。</td></tr>
<tr><td>血小板数が 50,000/μL 未満に再び減少
又は 25,000/μL 未満に減少し、血小板輸血が必要</td><td>血小板数が 75,000/μL 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。
減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">好中球減少</td><td>好中球数が 1,000/μL 未満に減少</td><td>好中球数が 1,500/μL 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。</td></tr>
<tr><td>好中球数が 1,000/μL 未満に再び減少又は 500/μL 未満に減少し、かつ 38.5 C 以上の発熱を伴う</td><td>好中球数が 1,500/μL 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。
減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>非血液毒性*</td><td>Grade 3 の非血液毒性</td><td>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。</td></tr>
</table></td><td>1：本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用での有効性及び安全性は確立しておらず、本剤は単独で投与することから、注意喚起のため記載した。
2：海外臨床試験の予備的解析結果から肝機能障害が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があると考えられることから、注意喚起のため記載した。
3：本剤の国内及び海外臨床試験で、血小板減少、好中球減少、QTc 間隔延長、不整脈が発現した。これらが発現した場合には特に注意が必要であるため設定した。非血液毒性に対しては、患者の安全性を考慮し設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
	Grade 3 の非血液毒性の再発 又は Grade 4 の非血液毒性	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。	
QTc 間隔	500 ms を超える	本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。	
不整脈	洞性頻脈（140/分を超える）、心房性律動異常（上室性頻脈、心房細動、心房粗動）、心拍数（120/分を超え、かつ前回評価時から 20/分を超えて増加）、心室頻脈（3 連発以上）	本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m^2 とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。	
*：Grade は CTCAE に基づく。			
【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［重篤な血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び貧血が発現することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］ 2) 感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］ 3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長を起こすおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］ 4) 肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。］			1)：本剤の海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない重篤な骨髄抑制が報告されていることから、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。 2), 3)：本剤の国内及び海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない重篤な感染症や QT 間隔延長が報告されていることから、注意喚起のため記載した。 4)：海外臨床試験の予備的解析結果から肝機能障害が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があると考えられることから、注意喚起のため記載した。
2. 重要な基本的注意 1) 本剤の投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあるので、本剤の投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意すること。また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルスの感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。 2) 節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型患者を対象とした外国臨床試験において、エプスタイン・バー（EB）ウイルスの再活性化による肝不全があらわれ、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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）。 3) 本剤の投与により、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球減少症及び好中球減少症等があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。 4) 本剤の投与により、QT 間隔延長等の心電図異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質を補正するなどの適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。			1)：本剤の国内及び海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない感染症やウイルス再活性化が報告されていることから、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。 2)：節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型患者を対象とした海外の医師主導試験で EB ウイルスの再活性化による肝不全が報告されていることから、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。 3)：本剤の海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない重篤な骨髄抑制が報告されていることから、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。 4)：本剤の国内及び海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない心電図異常が報

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>告されていることから、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
本剤は主に CYP3A により代謝される。

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>CYP3A 阻害剤
アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、クラリスロマイシン、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること（「薬物動態」の項参照）。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>リファンピシン</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること（「薬物動態」の項参照）。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>抗不整脈剤
アミオダロン、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジン、ソタロール等
QT 間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤
クラリスロマイシン、オンダンセトロン、メサドン、モキシフロキサシン、ベプリジル、ピモジド等</td><td>QT 間隔延長等の重篤な心電図異常を起こすおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあり、併用により増強する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>・ CYP3A 阻害剤：本剤の海外臨床試験で、本剤とケトコナゾールとの併用投与時に本剤の AUC_{∞}が増加したとの報告があることから、注意喚起が必要と考え、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。
・ リファンピシン：本剤の海外臨床試験で、本剤とリファンピンとの併用投与時に本剤の AUC_{∞}が増加したとの報告があることから、注意喚起が必要と考え、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。
・ 抗不整脈剤、QT 間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤：本剤及びこれらの薬剤は QT 間隔を延長させるおそれがあり、併用により作用が増強する可能性があることから、注意喚起が必要と考え、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>4. 副作用
国内第 1/2 相臨床試験の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者において、48 例中 48 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症 47 例（97.9%）、リンパ球減少症 40 例（83.3%）、白血球減少症 39 例（81.3%）、好中球減少症 39 例（81.3%）、味覚異常 29 例（60.4%）、悪心 26 例（54.2%）、食欲減退 23 例（47.9%）、発熱 22 例（45.8%）、嘔吐 19 例（39.6%）、貧血 16 例（33.3%）、疲労 15 例（31.3%）であった（承認時）。</td><td>本剤の国内臨床試験で発現した主な副作用を記載した。</td></tr>
<tr><td>1) 重大な副作用 注1）
(1) 骨髄抑制：血小板減少症（97.9%）、リンパ球減少症（83.3%）、白血球減少症（81.3%）、好中球減少症（81.3%）、貧血（33.3%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
(2) 感染症：サイトメガロウイルス感染（4.2%）、肺炎（2.1%）、敗血症（2.1%）等の重篤な感染症（B 型肝炎ウイルス及び EB ウイルスの再活性化を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
(3) QT 間隔延長：QT 間隔延長（4.2%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の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）。</td><td>(1), (2), (3), (4)：本剤の国内及び海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、腫瘍崩壊症候群が報告されていることから、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。
(5)：本剤の国内及び海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない過敏症が報告されていることから、本剤の CCDS を参考に設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>(4) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群（6.3%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
(5) 過敏症：呼吸困難（頻度不明）、低血圧（頻度不明）等の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</td><td></td></tr>
<tr><td>2) その他の副作用 注1）
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5～10%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、便秘、下痢、口内炎</td><td></td><td></td><td>腹痛</td></tr>
<tr><td>心臓</td><td></td><td>心房細動</td><td>心電図 ST-T 変化、心電図 ST-T 部分上昇、心電図 T 波逆転</td><td>頻脈</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>上気道の炎症、低酸素症</td><td></td><td>咳嗽</td></tr>
<tr><td>肝</td><td>AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退、低リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症</td><td>体重減少、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>味覚異常、頭痛</td><td>末梢性感覚ニューロパチー</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>発熱、疲労、倦怠感</td><td></td><td>悪寒</td><td></td></tr>
<tr><td>血管</td><td></td><td>静脈炎</td><td></td><td>深部静脈血栓症、肺塞栓症</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>ヘモグロビン減少、注射部位反応、発疹</td><td></td><td>末梢性浮腫</td><td>出血</td></tr>
</table>
注1）国内第 1/2 相臨床試験結果に基づき発現頻度を記載した。なお、当該試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。</td><td>本剤の国内及び海外臨床試験の結果及び CCDS を参考に記載した。</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、患者の状態を観察しながら投与すること。</td><td>PTCL は高齢者に発症することが多く、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、注意喚起のため記載した。</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女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること［動物実験では、ラットにおいて、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児の死亡、催奇形性及び発育遅延が認められている。また、ラット及びイヌにおいて、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、精巣の萎縮等が認められている］。
2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること［ヒト乳汁中への移行は不明である］。</td><td>1)：ラットでの胚・胎児発生試験の結果、ヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないことから、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。また、本剤の非臨床試験で受胎能への影響が示唆されたことから、注意喚起のため記載した。
2)：本剤の乳汁中への移行は検討されていないため、本剤の CCDS 及び USPI を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>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［使用経験はない］。</td><td>本剤の小児等への使用経験はなく、安全性は確立していないことから、注意喚起のため</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
	記載した。
8. 適用上の注意 **1) 調製時** (1) 本剤は専用溶解用液に溶解して使用すること。 (2) 本剤は専用溶解用液 2.2 mL で溶解したときに 5 mg/mL となる。 専用溶解用液はシリンジを用いて無菌的に必ず 2.2 mL 抜き取り、その全量をゆっくりとバイアル内に注入する。 (3) 専用溶解用液を注入した後、直ちにバイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように静かに円を描くように回して十分に溶解させる（振り混ぜないこと）。 (4) 専用溶解用液で溶解後、8 時間以内に使用すること。 (5) 本剤投与時には投与量に合わせ、無菌的に必要量をシリンジで抜き取り、日局生理食塩液 500 mL で希釈し、希釈後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、24 時間以内に使用すること。 (6) 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。 **2) 投与時** (1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。 (2) 本剤は 4 時間かけて点滴静注すること。	本剤が適切に投与されるよう、調製方法及び投与方法を明記した。
9. その他の注意 反復投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、ラット及びイヌでは精巣への影響（精細管の変性又は萎縮、精子減少等）、ラットでは卵巣への影響（卵胞減少等）、子宮、膣及び乳腺の萎縮が認められ、精巣及び卵巣への影響については、休薬後においても回復性は認められなかった。	本剤の非臨床試験で、受胎能への影響が示唆されたことから、本剤の CCDS 及び USPI を参考に記載した。

4. 参考文献

一般社団法人 日本血液学会 編．造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版．金原出版株式会社；2013.

National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) non-Hodgkin's lymphomas Version 3. 2016.

TABLE OF CONTENTS

1.　一般的名称に係る文書 2

1. 一般的名称に係る文書

JAN

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 25 年 4 月 1 日付薬食審査発 0401 第 1 号により通知された。

JAN：

（日本名）：ロミデプシン

（英名）：Romidepsin

化学名：

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

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

INN

INN：romidepsin

[r-INN List 56, WHO Drug Information, Vol. 20, No. 3, 2006]

化学名：(1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)ethylidene]-4,21-diisopropyl-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone

薬食審査発 0401 第 1 号
平 成 25 年 4 月 .1 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の情報は、最新の情報に基づいて随時変更される可能性がある。）

25. 4. -5
受付

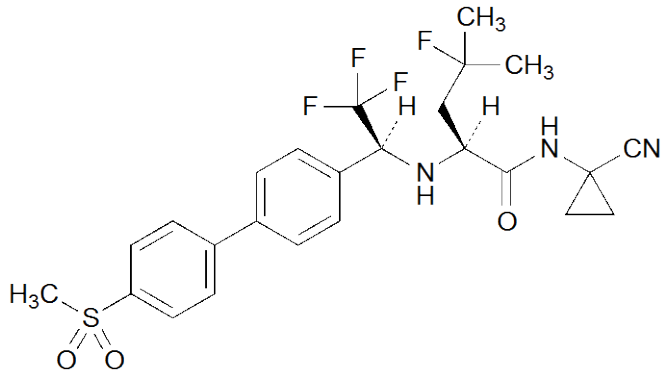
別添

別表２　INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知
に示す別表２）

登録番号　24-1-B2

JAN（日本名）：Odanacatib

JAN（英名）：オダナカチブ



$C_{25}H_{27}F_4N_3O_3S$

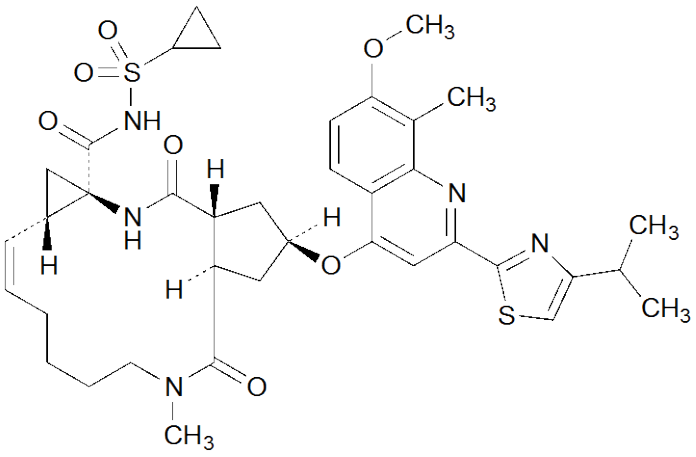
(2*S*)-*N*-(1-シアノシクロプロピル)-4-フルオロ-4-メチル-2-({(1*S*)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-4-イル]エチル}アミノ)ペンタンアミド

(2*S*)-*N*-(1-Cyanocyclopropyl)-4-fluoro-4-methyl-2-({(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4′-(methylsulfonyl) biphenyl-4-yl]ethyl}amino)pentanamide

登録番号　24-1-B3

JAN（日本名）：シメプレビル

JAN（英名）： Simeprevir



$C_{38}H_{47}N_5O_7S_2$

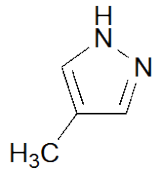
(2*R*,3a*R*,10*Z*,11a*S*,12a*R*,14a*R*)-*N*-(シクロプロピルスルホニル)-2-({7-メトキシ-8-メチル-2-[4-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]キノリン-4-イル}オキシ)-5-メチル-4,14-ジオキソ-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,11a,12,13,14,14a-テトラデカヒドロシクロペンタ[*c*]シクロプロパ[*g*][1,6]ジアザシクロテトラデシン-12a(1*H*)-カルボキサミド

(2*R*,3a*R*,10*Z*,11a*S*,12a*R*,14a*R*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)-2-({7-methoxy-8-methyl-2-[4-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl}oxy)-5-methyl-4,14-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,11a,12,13,14,14a-tetradecahydrocyclopenta[*c*]cyclopropa[*g*][1,6]diazacyclotetradecine-12a(1*H*)-carboxamide

登録番号　24-1-B5

JAN（日本名）: ホメピゾール

JAN（英名）:　Fomepizole



$C_4H_6N_2$

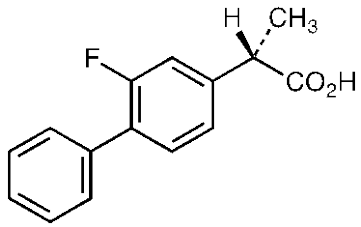
4-メチル-1*H*-ピラゾール

4-Methyl-1*H*-pyrazole

登録番号　24-1-B6

JAN（日本名）: エスフルルビプロフェン

JAN（英名）:　Esflurbiprofen



$C_{15}H_{13}FO_2$

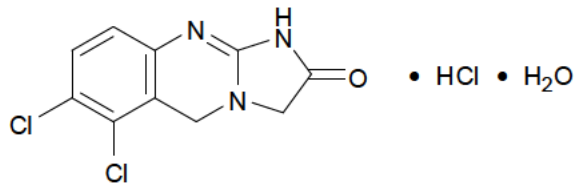
(2*S*)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸

(2*S*)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid

登録番号　24-1-B7

JAN（日本名）：アナグレリド塩酸塩水和物

JAN（英名）：　Anagrelide Hydrochloride Hydrate



$C_{10}H_7Cl_2N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$

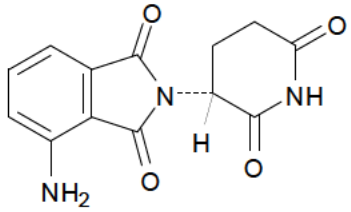
6,7-ジクロロ-1,5-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]キナゾリン-2(3*H*)-オン　一塩酸塩一水和物

6,7-Dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one monohydrochloride monohydrate

登録番号　24-1-B9

JAN（日本名）：ポマリドミド

JAN（英名）：　Pomalidomide



及び鏡像異性体

$C_{13}H_{11}N_3O_4$

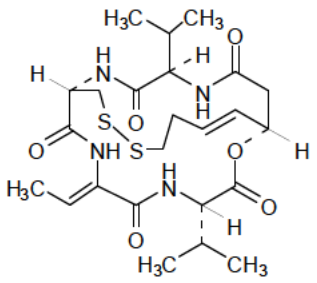
4-アミノ-2-[(3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2*H*-イソインドール-1,3-ジオン

4-Amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione

登録番号　24-1-B10

JAN（日本名）：ロミデプシン

JAN（英名）： Romidepsin



$C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$

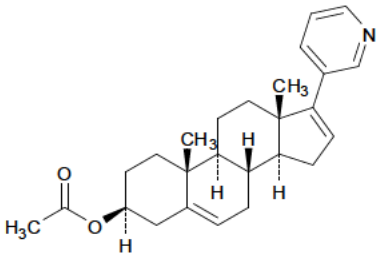
(1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-エチリデン]-4,21-ビス(1-メチルエチル)-2-オキサ-12,13-ジチア-5,8,20,23-テトラアザビシクロ[8.7.6]トリコス-16-エン-3,6,9,19,22-ペンタオン

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

登録番号　24-1-B11

JAN（日本名）：アビラテロン酢酸エステル

JAN（英名）： Abiraterone Acetate

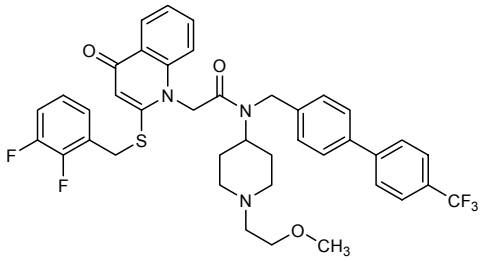


$C_{26}H_{33}NO_2$

酢酸 17-(ピリジン-3-イル)アンドロスタ-5,16-ジエン-3β-イル

17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3β-yl acetate

$C_{40}H_{38}F_5N_3O_3S$



rolipoltidum

rolipoltide — protein derived from two major allergens of *Cryptomeria japonica* pollen: Sugi basic protein (Cry j 1) and the polygalacturonase (Cry j 2):
(Cry j 1-(213-225)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 1-(108-120)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 2-(191-209)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 2-(88-107)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 1-(80-95)-peptidyl)-L-arginyl(Cry j 2-(75-89)-peptide)

rolipoltide — protéine dérivée de deux principaux allergènes de pollen du cèdre du Japon, *Cryptomeria japonica*, la protéine basique Sugi (Cry j 1) et la polygalacturonase (Cry j 2) :
(Cry j 1-(213-225)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 1-(108-120)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 2-(191-209)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 2-(88-107)-peptidyl)-L-arginyl-L-arginyl(Cry j 1-(80-95)-peptidyl)-L-arginyl(Cry j 2-(75-89)-peptide)

rolipoltida — proteína derivada de dos de los alérgenos principales del polen del cedro de Japón,*Cryptomeria japonica* : la proteína básica Sugi (Cry j 1) y la poligalacturonasa (Cry j 2) :
(Cry j 1-(213-225)-peptidil)-L-arginil-L-arginil(Cry j 1-(108-120)-peptidil)-L-arginil-L-arginil(Cry j 2-(191-209)-peptidil)-L-arginil-L-arginil(Cry j 2-(88-107)-peptidil)-L-arginil-L-arginil(Cry j 1-(80-95)-peptidil)-L-arginil(Cry j 2-(75-89)-péptido)

$C_{561}H_{887}N_{169}O_{136}S_4$

```
MKVTVAFNQF GPNRRVFIKR VSNVIIHGRR IDIFASKNFH 40
LQKNTIGTGR RWKNNRIWLQ FAKLTGFTLM GRRLKMPMYI 80
AGYKTFDGRR VDGIIAAYQN PASWK                105
```

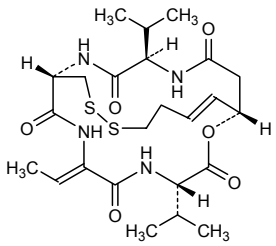
romidepsinum

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

romidepsine — (1*S*,4*S*,7*Z*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-éthylidène-4,21-bis(1-méthyléthyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tétraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ène-3,6,9,19,22-pentone

romidepsina — (1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)etilideno]-4,21-diisopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraazabiciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentona

$C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$



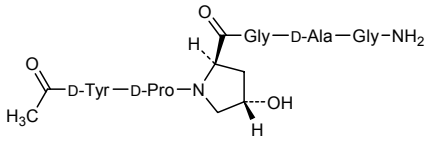
rotigaptidum

rotigaptide — *N*-acetyl-D-tyrosyl-D-prolyl-(4*S*)-4-hydroxy-D-prolylglycyl-D-alanylglycinamide

rotigaptide — acétyl-D-tyrosyl-D-prolyl-(4*S*)-4-hydroxy-D-prolylglycyl-D-alanylglycinamide

rotigaptida — acetil-D-tirosil-D-prolil-(4*S*)-4-hidroxi-D-prolilglicil-D-alanilglicinamida

$C_{28}H_{39}N_7O_9$



sapacitabinum

sapacitabine — *N*-[1-(2-cyano-2-deoxy-β-D-arabinofuranosyl]-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl}hexadecanamide

sapacitabine — *N*-[1-(2-cyano-2-désoxy-β-D-arabinofuranosyl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]hexadécanamide

sapacitabina — *N*-[1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil]-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il}hexadecanamida

$C_{26}H_{42}N_4O_5$

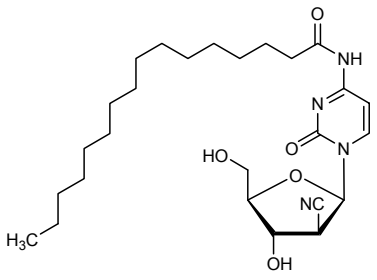
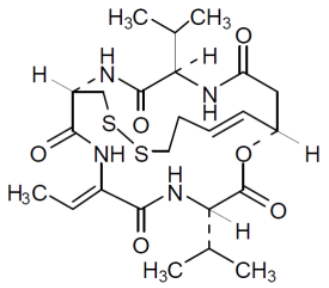


TABLE OF CONTENTS

1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめの表を次のページに示す。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(1S,4S,10S,16E,21R)-7-[(2Z)-エチリデン]-4,21-ビス(1-メチルエチル)-2-オキサ-12,13-ジチア-5,8,20,23-テトラアザビシクロ[8.7.6]トリコス-16-エン-3,6,9,19,22-ペンタオン
別名　ロミデプシン及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分･分量</td><td>原体：ロミデプシン
製剤：イストダックス点滴静注用 10mg（1 バイアル中　ロミデプシン 11mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>単回投与毒性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量
（mg/kg）</th></tr><tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>雌：55</td></tr><tr><td></td><td>静脈内</td><td>雄：2.6～3.6
雌：3.6</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>静脈内</td><td>雌雄：>1.0</td></tr></table>反復投与毒性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与経路・期間
投与量(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>静脈内・3 週間（4 時間持続注入、週 1 回×3(投与 1、8、15 日)）0, 0.1, 0.3, 1.0</td><td>< 0.1</td><td>投与部位の炎症、リンパ節及び骨髄の萎縮性変化、脾臓及び胸腺並びに生殖器官／生殖系の萎縮性変化</td></tr><tr><td>ラット</td><td>静脈内・26 週間（月 3 回）（ボーラス；5mL/kg）0, 0.1, 0.33, 0.67/1.0（3 回目の投与から 1 mg/kg に変更）</td><td><0.1</td><td>投与部位の炎症、リンパ節及び骨髄の萎縮性変化、脾臓及び胸腺並びに生殖器官／生殖系の萎縮性変化</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>静脈内・3 週間（4 時間持続；2mL/kg/h）0, 0.3, 1.0</td><td><0.3</td><td>投与部位の炎症、リンパ節及び骨髄の萎縮性変化、脾臓及び胸腺並びに生殖器官／生殖系の萎縮性変化に加え、消化管の炎症性変化</td></tr></table></td></tr>
</table>

副作用	1.　国内第 1/2 相臨床試験（ROMI-TCL-001） 副作用発現率　48/48 例（100%） 副作用の種類　例数（%） 血小板減少症　47 例（97.9%） リンパ球減少症　40 例（83.3%） 白血球減少症　39 例（81.3%） 好中球減少症　39 例（81.3%） 味覚異常　29 例（60.4%） 臨床検査値異常の種類　例数（%） ヘモグロビン減少　9 例（18.8%） アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　8 例（16.7%） アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　8 例（16.7%） 体重減少　3 例（6.3%） 心電図 QT 延長　2 例（4.2%） 2.　外国第 2 相臨床試験（GPI-06-0002） 副作用発現率　121/131 例（92.4%） 副作用の種類　例数（%） 悪心　71 例（54.2%） 血小板減少症　52 例（39.7%） 疲労　51 例（38.9%） 嘔吐　44 例（33.6%） 食欲減退　43 例（32.8%） 臨床検査値異常の種類　例数（%） 体重減少　10 例（7.6%） アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　4 例（3.1%） アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　4 例（3.1%） 心電図 QT 延長　3 例（2.3%） 心電図 T 波振幅減少　1 例（0.8%）
会　社	セルジーン株式会社　　製剤：輸入

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬（ロミデプシン、[redacted]）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.1　一般情報（ロミデプシン、[redacted]）							
3.2.S.1.1	NOMENCLATURE	—		[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	STRUCTURE	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	GENERAL PROPERTIES	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2　製造（ロミデプシン、[redacted]）							
3.2.S.2.1	MANUFACTURER(S)	—		[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	CONTROL OF MATERIALS	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.3　特性（ロミデプシン、[redacted]）							
3.2.S.3.1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	—		[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	IMPURITIES	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.4　原薬の管理（ロミデプシン、[redacted]）							
3.2.S.4.1	SPECIFICATION	—	—	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES Appearance	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
	ANALYTICAL PROCEDURES Identification by IR, Specific Rotation, Heavy Metals, Karl Fischer, Residue on Ignition, Microbial Count, Bacterial Endotoxins	—					
	ANALYTICAL PROCEDURES Related Impurities Determination	—					
	ANALYTICAL PROCEDURES Residual Solvent Determination	—					
	ANALYTICAL PROCEDURES Assay Determination	—					
3.2.S.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	BATCH ANALYSES	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.5　標準品又は標準物質（ロミデプシン、[redacted]）							
3.2.S.5	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	—	—	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.6　容器及び施栓系（ロミデプシン、[redacted]）							
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	—		[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.7　安定性（ロミデプシン、[redacted]）							
3.2.S.7.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	—	—	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	STABILITY DATA Lot [redacted]	—	20[redacted]～20[redacted]		海外	セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA Lot [redacted]	—	20[redacted]～20[redacted]		海外	セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA Lot [redacted]	—	20[redacted]～20[redacted]		海外	セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA Photostability	—	20[redacted]		海外	セルジーン社内資料	評価資料

3.2.P　製剤（イストダックス点滴静注用、注射剤）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.1　製剤及び処方（イストダックス点滴静注用、注射剤）							
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	—	—	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.2 製剤開発の経緯（イストダックス点滴静注用、注射剤）							
3.2.P.2.1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	—	—	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	DRUG PRODUCT	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	COMPATIBILITY	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.3 製造（イストダックス点滴静注用、注射剤）							
3.2.P.3.1	MANUFACTURERS	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	BATCH FORMULA	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理（イストダックス点滴静注用、注射剤）							
3.2.P.4.1	SPECIFICATIONS	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.4.6	NOVEL EXCIPIENTS	－		[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理（イストダックス点滴静注用、注射剤）							
3.2.P.5.1	SPECIFICATIONS	－	－	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	ANALYTICAL PROCEDURES Appearance	－	－	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
	ANALYTICAL PROCEDURES Identification, Assay, and Impurities Determination						
	ANALYTICAL PROCEDURES Quantitation of Residual Tertiary Butanol						
	ANALYTICAL PROCEDURES Completeness of Solution, Clarity, Color of Solution, Particulate Matter (Visual) and Reconstitution Time						
	ANALYTICAL PROCEDURES Moisture, Bacterial Endotoxin, Uniformity of Dosage Units, Particulate Matter, Sterility and Foreign Insoluble Matter						
3.2.P.5.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	－	－		海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.5.4	BATCH ANALYSES	—	—	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	CHARACTERISATION OF IMPURITIES	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質（イストダックス点滴静注用、注射剤）							
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系（イストダックス点滴静注用、注射剤）							
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性（イストダックス点滴静注用、注射剤）							
3.2.P.8.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.8.3	STABILITY DATA [redacted] Lot [redacted]	—	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [redacted] Lot [redacted]	—	20[redacted]～20[redacted]		海外	セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [redacted] Lot [redacted]	—	20[redacted]～20[redacted]		海外	セルジーン社内資料	評価資料

3.2.P　製剤（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.1　製剤及び処方（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）							
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	—	—	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2　製剤開発の経緯（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）							
3.2.P.2.1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	—	—	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	DRUG PRODUCT	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.2.4	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	—	—	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	COMPATIBILITY	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）							
3.2.P.3.1	MANUFACTURERS	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	BATCH FORMULA	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.4 添加剤の管理（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）							
3.2.P.4.1	SPECIFICATIONS	—		[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	NOVEL EXCIPIENTS	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）							
3.2.P.5.1	SPECIFICATIONS	—	—		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	ANALYTICAL PROCEDURES Apperance	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
	ANALYTICAL PROCEDURES Bacterial Endotoxin, Foreign Insoluble Matter, Particulate Matter, Sterility and Volume in Container	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料
	ANALYTICAL PROCEDURES Identification and Assay	—			海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.5.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	－	－	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	BATCH ANALYSES	－	－		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	CHARACTERISATION OF IMPURITIES	－	－		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	－	－		海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）							
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	－		[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）							
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	－		[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）							
3.2.P.8.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	－	－	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.8.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	－	－	[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	STABILITY DATA [redacted] Lot [redacted]	－	20[redacted]～ 20[redacted]		海外	セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [redacted] Lot [redacted]	－	20[redacted]～ 20[redacted]		海外	セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [redacted] Lot [redacted]	－	20[redacted]～ 20[redacted]		海外	セルジーン社内資料	評価資料

3.2.A　その他（イストダックス点滴静注用、注射剤）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.A.1	FACILITIES AND EQUIPMENT	－	－	－	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.A.2	ADVENTITIOUS AGENT SAFETY EVALUATION	－	－	－	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.A.3	NOVEL EXCIPIENTS	－		[redacted]	海外	セルジーン社内資料	評価資料

3.2.A　その他（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.A.1	FACILITIES AND EQUIPMENT	－	－	－	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.A.2	ADVENTITIOUS AGENT SAFETY EVALUATION	－	－	－	海外	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.A.3	NOVEL EXCIPIENTS	－	－	－	海外	セルジーン社内資料	評価資料

3.2.R　各極の要求資料（イストダックス点滴静注用、注射剤）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.R	REGIONAL INFORMATION	－	－	－	海外	セルジーン社内資料	評価資料

3.2.R　各極の要求資料（イストダックス点滴静注用専用溶解用液、注射剤）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.R	REGIONAL INFORMATION	－	－	－	海外	セルジーン社内資料	評価資料

3.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
3.3.1	Toxicokinetics of methyl tert-butyl ether and its metabolites in humans after oral exposure.	Amberg A, Rosner E, Dekant W	Toxicol Sci. 2001;61(1):62-67.	参考資料
3.3.2	Amended final report of the safety assessment of t-butyl alcohol as used in cosmetics.	Chen M	Int J Toxicol. 2005;24 Suppl 2:1-20.	参考資料
3.3.3	Renal histopathology in toxicity and carcinogenicity studies with tert-butyl alcohol administered in drinking water to F344 rats: A pathology working group review and re-evaluation.	Hard GC, Bruner RH, Cohen SM, Pletcher JM, Regan KS	Regul Toxicol Pharmacol. 2011;59(3):430-436.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
3.3.4	Toxicokinetics and acute effects of MTBE and ETBE in male volunteers.	Johanson G, Nihlen A, Lof A	Toxicol Lett. 1995;82-83:713-718.	参考資料
3.3.5	Tertiary-butanol: A toxicological review.	McGregor D	Crit Rev Toxicol. 2010;40(8):697-727.	参考資料
3.3.6	Rat urinary bladder hyperplasia induced by oral administration of carbonic anhydrase inhibitors.	Molon-Noblot S, Boussiquet-Leroux C, Owen RA, et al.	Toxicol Pathol. 1992;20(1):93-102.	参考資料
3.3.7	Toxicology and carcinogenesis studies of t-butyl alcohol (CAS No. 75-65-0) In F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies).	National Toxicology Program (NTP)	1995:NTP TR-436 (NIH publication 95-3167). Research Triangle Park, NC.	参考資料
3.3.8	Pharmacokinetics of tertiary butyl alcohol in male and female Fischer 344 rats.	Poet TS, Valentine JL, Borghoff SJ	Toxicol Lett. 92 (1997) 179-186.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1.1	Prediction of antitumor effects of histone deacetylase inhibitor by the gene expression profile	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.（日本）	国内	CRE040010		参考資料
4.2.1.1.2	Effects of FK228, a novel histone deacetylase inhibitor, on human lymphoma U-937 in vitro and in vivo		19[redacted]～20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.（日本）	国内	CRE040013		参考資料
4.2.1.1.3	Cytotoxic activity of FK228 to human cell lines		19[redacted]～20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.（日本）	国内	CRE010130		参考資料
4.2.1.1.4	Antitumor Effects and Toxicity of FR901228 in animals		不明	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.（日本）	国内	CRR910025		参考資料
4.2.1.1.5	Prediction of antitumor effects of FK228 by the gene expression		20[redacted]～20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.（日本）	国内	CRE010158		参考資料
4.2.1.1.6	Effect of FK228 on mRNA expression and secretion of prostate-specific antigen in human prostate carcinoma LNCaP cells		20[redacted]～20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.（日本）	国内	CRE020081		参考資料

＊（ ）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.1.1.7	Antitumor efficacy of FK228, a novel histone deacetylase inhibitor, depends on the effect on expression of angiogenesis factors	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. （日本）	国内	CRE040012		参考資料
4.2.1.1.8	Antitumor activity of FK228 against human tumor xenografts (NCI study)		不明	[redacted] （米国）	海外	CRE000198		参考資料
4.2.1.1.9	Antitumor avtivity of FK228 against human tumor xenografts in nude mice		20[redacted] ～ 20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. （日本）	国内	CRE010131		参考資料
4.2.1.2　副次的薬理試験								
	該当なし							
4.2.1.3　安全性薬理試験								
4.2.1.3.1	FR901228の安全性薬理試験 －ラットにおける中枢神経系試験－	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] （日本）	国内	[redacted] (GLR030774)	GLP	評価資料
4.2.1.3.2	FR901228の安全性薬理試験 －イヌにおける中枢神経系、心血管系および呼吸系試験－		20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] （日本）	国内	[redacted] (GLR030775)	GLP	評価資料
4.2.1.3.3	FR901228の安全性薬理試験 － hERG assay		20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] （日本）	国内	[redacted] (GLR030533)	GLP	評価資料
4.2.1.3.4	FR901228の安全性薬理試験(2)： 微小電極法による活動電位測定		20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] （日本）	国内	[redacted] (GLR030460)	GLP	評価資料

＊（　）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.1.3.5	In Vitro Investigation of the Interaction Potential of Dithiothreitol Reduced Romidepsin for Potassium Channels	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（台湾）	海外	DVRS-003		評価資料
4.2.1.3.6	FR901228の各種受容体に対する結合性の検討		20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	[redacted]（GLR030404）		評価資料
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験								
4.2.1.4.1	Cytotoxic effect of FK228, a histone deacetylase inhibitor, in combination with various anticancer drugs		20[redacted]～20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.（日本）	国内	CRE040062		参考資料
4.2.1.4.2	Combination effect of FK228 with various antitumor drugs against L1210		20[redacted]～20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.（日本）	国内	CRE040011		参考資料
4.2.1.4.3	In Vivo Evaluation of Depsipeptide (FK228) as a Single Agent or in Combination with Gemcitabine in the PANC-1 or BxPC-3 Human Pancreas Tumor Xenograft Models in Athymic *nu/nu* Mice		20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	vvglou0501.v2		参考資料

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1.1	Cyclic Peptide in Plasma: HPLC Analysis	[redacted]	19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	ACD-3234A		評価資料

＊（　）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.2.1.2	Analytical Method Validation for the Determination of FK228 in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/ Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	[redacted]066391		評価資料
4.2.2.1.3	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるイヌ血漿中FR901228濃度測定法のバリデーション		20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	[redacted]036481		評価資料
4.2.2.1.4	Partial Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Romidepsin Concentrations in Rat Plasma		20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]10252 (ROMI-DMPK-003)	GLP	評価資料
4.2.2.1.5 (4.2.2.4.1と同一)	FR901228の動態試験：ラットに^{14}C標識FR901228を投与した後の血漿及び排泄物中代謝物比率		20[redacted]～20[redacted]	藤沢テクニス株式会社（日本）	国内	CRD040008 (CRD040010)		参考資料
4.2.2.1.6 (4.2.2.4.3と同一)	DRUG METABOLISM: IDENTIFICATION OF IN VITRO AND IN VIVO METABOLITES OF FR901228 BY LIQUID CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY		20[redacted]～20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., （日本）	国内	CRD040013		参考資料
4.2.2.2　吸収								
4.2.2.2.1 (4.2.2.3.3及び4.2.2.5.1と同一)	FR901228の動態試験　ラットにおける単回静脈内投与後の分布および排泄	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	藤沢テクニス株式会社（日本）	国内	CRD040007 (CRD040009)		参考資料
4.2.2.2.2 (4.2.3.2.6 のTK部分)	FK228: A 26-Week Intravenous Injection Toxicity Study in the Albino Rat	[redacted] (TK report)	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（カナダ）	海外	501650	GLP	評価資料
4.2.2.2.3	FR901228のビーグル犬を用いた4時間持続静脈内投与による血漿中薬物濃度測定		20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	[redacted] (GLR040231)	GLP	評価資料

＊（　）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.2.2.4（4.2.3.2.11と同一）	Pharmacokinetics and Dose Range-Finding of Cyclic Peptide (NSC-630176D) in Beagle Dogs	[redacted]	19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]2-6464-XCV		参考資料
4.2.2.2.5（4.2.3.2.12と同一）	Pharmacokinetics and Dose Range-Finding of Cyclic Peptide (NSC-630176D) by One Hour Infusion in Beagle Dogs		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]3-6464-XCVI	GLP	評価資料
4.2.2.3　分布								
4.2.2.3.1	非臨床薬物動態：ラット、イヌ及びヒト血清並びにヒト血漿におけるFR901228の*in vitro* 蛋白結合		20[redacted]～20[redacted]	藤沢薬品工業株式会社（日本）	国内	CRD030197（CRD040011）		参考資料
4.2.2.3.2	非臨床薬物動態：ラット、イヌ及びヒトにおけるFR901228の*in vitro* 血球移行性		20[redacted]～20[redacted]	藤沢薬品工業株式会社（日本）	国内	CRD030211（CRD040012）		参考資料
4.2.2.3.3（4.2.2.2.1及び4.2.2.5.1と同一）	FR901228の動態試験　ラットにおける単回静脈内投与後の分布および排泄		20[redacted]～20[redacted]	藤沢テクニス株式会社（日本）	国内	CRD040007（CRD040009）		参考資料
4.2.2.4　代謝								
4.2.2.4.1（4.2.2.1.5と同一）	FR901228の動態試験：ラットに^{14}C標識FR901228を投与した後の血漿及び排泄物中代謝物比率		20[redacted]～20[redacted]	藤沢テクニス株式会社（日本）	国内	CRD040008（CRD040010）		参考資料
4.2.2.4.2	薬物代謝：FR901228の肝代謝における種差		20[redacted]～20[redacted]	藤沢薬品工業株式会社（日本）	国内	CRD030193（CRD030200）		参考資料
4.2.2.4.3（4.2.2.1.6と同一）	DRUG METABOLISM: IDENTIFICATION OF IN VITRO AND IN VIVO METABOLITES OF FR901228 BY LIQUID CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY		20[redacted]～20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.（日本）	国内	CRD040013		参考資料

＊（　）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.2.4.4	Metabolite Profiling and Identification for ROMIADVM-002: A phase 1 open-label, 2-period study to evaluate the influence of multiple oral doses of rifampin on the single dose pharmacokinetics of romidepsin in subjects with advanced cancer	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	Celgene Corporation DMPK Laboratories（米国）	海外	ROMI-DMPK-1510		評価資料
4.2.2.4.5	薬物代謝：FR901228の代謝に関与するヒトP450分子種の同定		20[redacted] ～ 20[redacted]	藤沢薬品工業株式会社（日本）	国内	CRD030192（CRD030201）		参考資料
4.2.2.5　排泄								
4.2.2.5.1（4.2.2.2.1及び4.2.2.3.3 と同一）	FR901228の動態試験　ラットにおける単回静脈内投与後の分布および排泄		20[redacted] ～ 20[redacted]	藤沢テクニス株式会社（日本）	国内	CRD040007（CRD040009）		参考資料
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
4.2.2.6.1	In Vitro Evaluation of Romidepsin as an Inhibitor of CYP2B6 and CYP2C8 in Human Liver Microsomes		20[redacted] ～ 20[redacted]	Celgene Corporation DMPK Laboratories（米国）	海外	ROMI-DMPK-1479		評価資料
4.2.2.6.2	Evaluation of Romidepsin Interaction with Uptake and Efflux Drug Transporters		20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	ROMI-DMPK-1442		評価資料
4.2.2.6.3	FR901228のヒトCYP阻害作用の検討試験		20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	[redacted]（CRD030209）		評価資料
4.2.2.6.4	*In Vitro* Assessment of the Induction Potential of Romidepsin in Primary Cultures of Human Hepatocytes		20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	ROMI-DMPK-001		評価資料
4.2.2.7　その他の薬物動態試験								
	該当なし							

＊（　）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

4.2.3　毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験								
4.2.3.1.1	FR901228のラットにおける静脈内投与による急性毒性試験	[redacted]	19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（日本）	国内	GLR9100100（GLR910291）	GLP	評価資料
4.2.3.1.2	FR901228のイヌにおける静脈内投与による単回投与毒性試験		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（日本）	国内	GLR900274（GLR910294）	GLP	評価資料
4.2.3.2　反復投与毒性試験								
4.2.3.2.1	FR901228のラットでの2週間静脈内投与試験（予備毒性試験）		19[redacted]～19[redacted]	藤沢薬品工業株式会社（日本）	国内	GLR880413（GLR910292）		参考資料
4.2.3.2.2	FR901228のラットにおける4週間静脈内投与による反復投与毒性試験および4週間回復性試験		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（日本）	国内	GLR910163（GLR910293）	GLP	参考資料
4.2.3.2.3	Multiple Intravenous Infusion Toxicity of the Cyclic Peptide (NSC-630176) in Fischer-344 Rats (Dose Range-Finding Study)		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]183-8000-XCI	GLP	評価資料
4.2.3.2.4	Multiple Intravenous Infusion Toxicity of the Cyclic Peptide (NSC-630176) in Fischer-344 Rats (Toxicity study)		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]184-8000-XCII	GLP	評価資料
4.2.3.2.5	FR901228のラットを用いた4時間持続静脈内投与による3週間間欠投与毒性試験および2週間回復試験		20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	[redacted]（GRL030561）	GLP	評価資料
4.2.3.2.6（4.2.2.2.2と同一）	FK228: A 26-Week Intravenous Injection Toxicity Study in the Albino Rat		20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（カナダ）	海外	501650	GLP	評価資料
4.2.3.2.7	FR901228のイヌでの静脈内投与による2週間反復投与毒性試験（予備試験）		19[redacted]～19[redacted]	藤沢薬品工業株式会社（日本）	国内	GLR900115（GLR910295）		参考資料

＊（　）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.3.2.8	FR901228のイヌにおける4週間静脈内投与による反復投与毒性試験および4週間回復性試験	[redacted]	19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（日本）	国内	GLR910159（GLR910296）		参考資料
4.2.3.2.9	FR901228をイヌに4週間間歇静脈内投与した検討試験		19[redacted]～19[redacted]	藤沢薬品工業株式会社（日本）	国内	GLR900173（GLR910297）		参考資料
4.2.3.2.10	FR901228をイヌに4週間間歇静脈内投与した検討試験（追加試験）		19[redacted]～19[redacted]	藤沢薬品工業株式会社（日本）	国内	GLR900342（GLR910298）		参考資料
4.2.3.2.11（4.2.2.2.4 と同一）	Pharmacokinetics and Dose Range-Finding of Cyclic Peptide (NSC-630176D) in Beagle Dogs		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]2-6464-XCV		参考資料
4.2.3.2.12（4.2.2.2.5 と同一）	Pharmacokinetics and Dose Range-Finding of Cyclic Peptide (NSC-630176D) by One Hour Infusion in Beagle Dogs		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]3-6464-XCVI	GLP	評価資料
4.2.3.2.13	The Effect of Infusion Length on the Toxicity of Multiple Courses of the Cyclic Peptide (NSC-630176) in Beagle Dogs		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]318-8000-XXXVIII	GLP	評価資料
4.2.3.2.14	The Effect of Multiple Intravenous Infusions of the Cyclic Peptide (NSC-630176) in Beagle Dogs		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]63-8000-LX	GLP	評価資料
4.2.3.2.15	Multiple Intravenous Infusion Toxicity of the Cyclic Peptide (NSC-630176) in Beagle Dogs		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]660-8000-LXXVIII	GLP	評価資料

＊（ ）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.3.2.16	FR901228のイヌでの静脈内持続注入による間歇投与毒性試験（週1回、3回投与）	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	藤沢薬品工業株式会社（日本）	国内	GLR030476 （GLR030590）	GLP	評価資料
4.2.3.3　遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1　*In vitro* 試験								
4.2.3.3.1.1	FK228 Testing for Mutagenic Activity with Salmonella typhimurium TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and Escherichia coli WP2uvrA	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]（英国）	海外	25107	GLP	評価資料
4.2.3.3.1.2	FK228 Mouse Lymphoma Cell Mutation Assay		20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]（英国）	海外	25590	GLP	評価資料
4.2.3.3.2　*In vivo* 試験								
4.2.3.3.2.1	FK228 Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of CD Rats 0 h Intravenous Dosing and 24 h and 48 h Sampling		20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]（英国）	海外	25561	GLP	評価資料
4.2.3.4　がん原性試験								
4.2.3.4.1　長期がん原性試験								
該当なし								
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験								
該当なし								
4.2.3.4.3　その他の試験								
該当なし								
4.2.3.5　生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
該当なし								

＊（　）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2.1	FK228 Preliminary Developmental Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]～	[redacted] (英国)	海外	[redacted]25115		参考資料
4.2.3.5.2.2	FK228 Developmental Toxicity Study in Rats		20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (英国)	海外	[redacted]25501	GLP	評価資料
4.2.3.5.2.3	Intravenous Developmental Toxicity Study of Romidepsin in Rats		20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (米国)	海外	ROMI-TOX-005	GLP	評価資料
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
	該当なし							
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験								
	該当なし							
4.2.3.6　局所刺激性試験								
4.2.3.6.1	FK228 Acute Dermal Irritation Test in Rabbits		20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (英国)	海外	25564	GLP	参考資料
4.2.3.6.2	FK228 Local Lymph Node Assay		20[redacted]～20[redacted]	[redacted] (英国)	海外	25565	GLP	参考資料
4.2.3.7　その他の毒性試験								
4.2.3.7.1　抗原性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.2　免疫毒性試験								
	該当なし							

＊（　）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験								
	該当なし							
4.2.3.7.4　依存毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験								
4.2.3.7.6.1	An Acute Intravenous Injection Toxicity Study of Tert-butanol Anhydrous in the Albino Rat	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（カナダ）	海外	ROMI-TOX-001		参考資料
4.2.3.7.6.2	A 15-day Intravenous Injection Toxicity Study of *tert*-Butyl Alcohol in the Albino Rat		20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（カナダ）	海外	ROMI-TOX-002	GLP	評価資料
4.2.3.7.7　その他の試験								
4.2.3.7.7.1	FK228 Acute Oral Toxicity (Up-and-Down Procedure) Test in Rats		20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（英国）	海外	[redacted]25566	GLP	参考資料
4.2.3.7.7.2	Acute Multiple Dose Toxicity Study of Cyclic Peptide (NSC-630176D) in Male Mice		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]653-6464-LXXXIX		参考資料
4.2.3.7.7.3	Cardiotoxicity Study of NSC-630176D in Female Nude Mice		19[redacted]～19[redacted]	[redacted]（米国）	海外	[redacted]1145-6464-LXXX		参考資料

＊（　）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価／参考資料の別
4.2.3.7.7.4	*In Vitro* Study of Cyclic Peptide (NSC-630176) Induced Toxicity in Cardiac Myocyte Cultures Derived from Fetal Rat, Newborn Dog, and an Immortalized Human Cell Line	[redacted]	19[redacted]～19[redacted]	[redacted]米国)	海外	[redacted]362-8000-XLI		参考資料
4.2.3.7.7.5	Myelotoxicity of Cyclic Peptide (NSC-630176) to Human, Canine, and Murine CFU-GM Progenitor Cells		19[redacted]	[redacted](米国)	海外	[redacted]		参考資料
4.2.3.7.7.6	Intravenous Uterotrophic Assay of Romidepsin in Immature Female Rats		20[redacted]～20[redacted]	[redacted](米国)	海外	ROMI-TOX-003	GLP	評価資料
4.2.3.7.7.7	Information of toxixicological data Kollidon K17(BASF's reports)				海外			参考資料
4.2.3.7.7.8	Safety Assessment of Kollidon 17 Pf in Romidepsin for Injection	[redacted]			海外			参考資料

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
4.3.1	Superior activity of the combination of histone deacetylase inhibitor LAQ824 and the FLT-3 kinase inhibitor PKC412 against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3	Bali P, George P, Cohen P, et al.	Clin Cancer Res. 2004;10:4991-4997.	参考資料
4.3.2	Inhibition of histone deacetylase 6 acetylates and disrupts the chaperone function of heat shock protein 90: a novel basis for antileukemia activity of histone deacetylase inhibitors	Bali P, Pranpat M, Bradner J, et al.	J Biol Chem. 2005;280:26729-26734.	参考資料
4.3.3	Chemical phylogenetics of histone deacetylases	Bradner J, West N, Grachan M, et al.	Nat Chem Biol. 2010; 6 238-251.	参考資料

＊（ ）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
4.3.4	An analysis of the time-relations of electrocardiograms	Bazett HC	Heart. 1920;7:353‑370.	参考資料
4.3.5	Post-translational modification of p53 in tumorigenesis	Bode AM, Dong Z	Nat Rev Cancer. 2004;4:793-805.	参考資料
4.3.6	Depsipeptide (FR901228): a novel therapeutic agent with selective, in vitro activity against human B-cell chronic lymphocytic leukemia cells	Byrd JC, Shinn C, Ravi R, et al.	Blood. 1999;94:1401-1408.	参考資料
4.3.7	FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide, has significant *in vitro* activity against human B-chronic lymphocytic leukemia (B-CLL)	Byrd JC, Waselenko JK, Shinn CA, et al.	Blood. 1997;90(10)(suppl 1):532a.	参考資料
4.3.8	Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium	Carlos TM, Harlan JM	Immunol Rev. 1990;114:5-28.	参考資料
4.3.9	Induction and superinduction of growth arrest and DNA damage gene 45 (GADD45) α and β messenger RNAs by histone deacetylase inhibitors trichostatin A (TSA) and butyrate in SW620 human colon carcinoma cells	Chen Z, Clark S, Birkeland M, et al.	Cancer Lett. 2002;188:127-140.	参考資料
4.3.10	Human mononuclear phagocyte differentiation antigens. I. Patterns of antigenic expression on the surface of human monocytes and macrophages defined by monoclonal antibodies	Dimitriu-Bona A, Burmester GR, Waters SJ, et al.	J Immunol. 1983;130:145-152.	参考資料
4.3.11	Histone deacetylase-targeted treatment restores retinoic acid signaling and differentiation in acute myeloid leukemia	Ferrara FF, Fazi F, Bianchini A, et al.	Cancer Res. 2001;61:2-7.	参考資料
4.3.12	The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease	Fridericia LS	Acta Med Scand. 1920;53:469-486.	参考資料
4.3.13	FK228 (depsipeptide) as a natural prodrug that inhibits class I histone deacetylases	Furumai R, Matsuyama A, Kobashi N, et al.	Cancer Res. 2002;62:4916-4921.	参考資料
4.3.14	Gene expression profiling of multiple histone deacetylase (HDAC) inhibitors: defining a common gene set produced by HDAC inhibition in T24 and MDA carcinoma cell lines	Glaser KB, Staver MJ, Waring JF, et al.	Mol Cancer Ther. 2003;2(2):151-163.	参考資料

＊（ ）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
4.3.15	Hybrid polar histone deacetylase inhibitor induces apoptosis and CD95/CD95 ligand expression in human neuroblastoma	Glick RD, Swendeman SL, Coffey DC, et al.	Cancer Res. 1999;59:4392-4399.	参考資料
4.3.16	Gene expression profiling induced by histone deacetylase inhibitor, FK228, in human esophageal squamous cancer cells	Hoshino I, Matsubara H, Akutsu Y, et al.	Oncol Rep. 2007;18(3):585-592.	参考資料
4.3.17	FR901228 induces tumor regression associated with induction of Fas ligand and activation of Fas signaling in human osteosarcoma cells	Imai T, Adachi S, Nishijo K, et al.	Oncogene. 2003;22:9231-9242.	参考資料
4.3.18	Inhibitors of histone deacetylases induce tumor-selective apoptosis through activation of the death receptor pathway	Insinga A, Monestiroli S, Ronzoni S, et al.	Nat Med. 2005;11:71-76.	参考資料
4.3.19	Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse	Irwin S	Psychopharmacologia. 1968;13:222-257.	参考資料
4.3.20	MS-27-275, an inhibitor of histone deacetylase, has marked in vitro and in vivo antitumor activity against pediatric solid tumors	Jaboin J, Wild J, Hamidi H, et al.	Cancer Res. 2002;62(21):6108-6115.	参考資料
4.3.21	Histone deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer	Johnstone RW	Nature Rev Drug Discov. 2002;1:287-299.	参考資料
4.3.22	Analysis of histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), effect on multiple myeloma	Khan SB, Maududi T, Barton K, et al.	Br J Haematol. 2004;125:156-161.	参考資料
4.3.23	Oxamflatin is a novel antitumor compound that inhibits mammalian histone deacetylase	Kim YB, Lee KH, Sugita K, et al.	Oncogene. 1999;18:2461-2470.	参考資料
4.3.24	Depsipeptide (FR901228) inhibits proliferation and induces apoptosis in primary and metastatic human uveal melanoma cell lines	Klisovic DD, Katz SE, Effron D, et al.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:2390-2398.	参考資料
4.3.25	Histone deacetylase inhibitor FK228 inhibits tumor angiogenesis	Kwon HJ, Kim MS, Kim MJ, et al.	Int J Cancer. 2002;97:290-296.	参考資料
4.3.26	Bortezomib and depsipeptide sensitize tumors to tumor necrosis factor–related apoptosis-inducing ligand: A novel method to potentiate natural killer cell tumor cytotoxicity	Lundqvist A, Abrams SI, Schrump DS, et al.	Cancer Res 2006; 66: 7317-7325	参考資料

＊（ ）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
4.3.27	Histone deacetylases	Marks PA, Miller T, Richon VM	Curr Opin Pharmacol. 2003;3:344-351.	参考資料
4.3.28	QT corrected for heart rate and relation between QT and RR intervals in beagle dogs	Matsunaga T, Mitsui T, Harada T, et al.	J Pharmacol Toxicol Meth. 1997;38:201-209.	参考資料
4.3.29	Valproic acid inhibits angiogenesis in vitro and in vivo	Michaelis M, Michaelis UR, Fleming I, et al.	Mol Pharmacol. 2004;65:520-527.	参考資料
4.3.30	Histone deacetylase inhibitors	Miller TA, Witter DJ, Belvedere S	J Med Chem. 2003;46(24):5097-5116.	参考資料
4.3.31	Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer	Minucci S, Pelicci PG	Nat Rev Cancer. 2006;6:38-51.	参考資料
4.3.32	The histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid induces differentiation of human breast cancer cells.	Munster PN, Troso-Sandoval T, Rosen N, et al.	Cancer Res. 2001;61:8492-8497.	参考資料
4.3.33	FR901228, a potent antitumor antibiotic, is a novel histone deacetylase inhibitor	Nakajima H, Kim YB, Terano H, et al.	Exp Cell Res. 1998;241(1):126–133.	参考資料
4.3.34	Characterisation of the novel apoptotic and therapeutic activities of the histone deacetylase inhibitor romidepsin	Newbold A, Lindemann RK, Cluse LA, et al.	Mol Cancer Ther. 2008;7(5):1066-1079.	参考資料
4.3.35	Enhancement of depsipeptide-mediated apoptosis of lung or esophageal cancer cells by flavopiridol: activation of the mitochondria-dependent death-signaling pathway	Nguyen DM, Schrump WD, Tsai WS, et al.	J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:1132-1142.	参考資料
4.3.36	Histone deacetylase inhibitor LAQ824 both lowers expression and promotes proteasomal degradation of Bcr-Abl and induces apoptosis of imatinib mesylate-sensitive or -refractory chronic myelogenous leukemia-blast crisis cells	Nimmanapalli R, Fuino L, Bali P, et al.	Cancer Res. 2003;63:5126-5135.	参考資料
4.3.37	The human macrophage cell line U937 as an in vitro model for selective evaluation of mycobacterial antigen-specific cytotoxic T-cell function	Passmore JS, Lukey PT, Ress SR	Immunology. 2001;102:146-156.	参考資料
4.3.38	Identification and functional significance of genes regulated by structurally different histone deacetylase inhibitors	Peart MJ, Smyth GK, van Laar RK, et al.	Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:3697-3702.	参考資料

＊（ ）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
4.3.39	Novel mechanisms of apoptosis induced by histone deacetylase inhibitors	Peart MJ, Tainton KM, Ruefli AA, et al.	Cancer Res. 2003;63:4460-4471.	参考資料
4.3.40	Terminal differentiation surface antigens of myelomonocytic cells are expressed in human promyelocytic leukemia cells (HL60) treated with chemical inducers	Perussia B, Lebman D, Ip SH, et al.	Blood. 1981;58:836-843.	参考資料
4.3.41	T-cell lymphoma as a model for the use of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: impact of depsipeptide on molecular markers, therapeutic targets, and mechanisms of resistance	Piekarz RL, Robey RW, Zhan Z, et al.	Blood. 2004;103:4636-4643.	参考資料
4.3.42	Targeting tumor angiogenesis with histone deacetylase inhibitors: the hydroxamic acid derivative LBH589	Qian DZ, Kato Y, Shabbeer S, et al.	Clin Cancer Res. 2006;12:634-642.	参考資料
4.3.43	Histone deacetylase inhibitors trigger a G2 checkpoint in normal cells that is defective in tumor cells	Qiu L, Burgess A, Fairlie DP, et al.	Mol Biol Cell. 2000;11(6):2069-2083.	参考資料
4.3.44	Effects of a novel antitumor depsipeptide FR901228, on human breast cancer cells	Rajgolikar G, Chan KK, Wang HCR	Breast Cancer Res Treat. 1998;51(1):29-38.	参考資料
4.3.45	Histone deacetylase inhibitors in lymphoma and solid malignancies	Rasheed W, Bishton M, Johnstone RW, et al.	Expert Review of Anticancer Therapy. 2008;8(3):413-432.	参考資料
4.3.46	Histone deacetylase inhibitor selectively induces $p21^{WAF1}$ expression and gene-associated histone acetylation	Richon VM, Sandhoff TW, Rifkind RA, et al.	Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(18):10014-10019.	参考資料
4.3.47	Inhibition of P-glycoprotein (ABCB1)- and multidrug resistance-associated protein 1 (ABCC1)-mediated transport by the orally administered inhibitor, CBT-1®	Robey RW, Shukla S, Finley EM, et al.	Biochem Pharmacol. 2008;75(6):1302-12.	参考資料
4.3.48	Inhibitors of histone deacetylation downregulate the expression of endothelial nitric oxide synthase and compromise endothelial cell function in vasorelaxation and angiogenesis	Roessig L, Li H, Fisslthaler B, et al.	Circ Res. 2002;91:837-844.	参考資料
4.3.49	The histone deacetylase inhibitor and chemotherapeutic agent suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) induces a cell death pathway characterized by cleavage of Bid and production of reactive oxygen species	Ruefli AA, Ausserlechner MJ, Bernhard D, et al.	Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:10833-10838.	参考資料

＊（ ）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
4.3.50	P21-dependent G_1 arrest with downregulation of cyclin D1 and upregulation of cyclin E by the histone deacetylase inhibitor FR901228	Sandor V, Senderowicz A, Mertins S, et al.	Br J Cancer. 2000;83:817-825.	参考資料
4.3.51	Marker genes to predict sensitivity to FK228, a histone deacetylase inhibitor	Sasakawa Y, Naoe Y, Sogo NS, et al.	Biochem Pharmacol. 2005;69(4):603-16.	参考資料
4.3.52	FR901228, a novel histone deacetylase inhibitor, induces cell cycle arrest and subsequent apoptosis in refractory human pancreatic cancer cells	Sato N, Ohta T, Kitagawa H, et al.	Int J Oncol. 2004;24:679-685.	参考資料
4.3.53	Action of FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by *Chromobacterium violaceum* , No. 968, on ha-ras transformed NIH3T3 cells	Ueda H, Nakajima H, Hori Y, et al.	Biosci Biotech Biochem. 1994a;58:1579-1583.	参考資料
4.3.54	FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by *Chromobacterium violaceum* , No. 968, III. Antitumor activities on experimental tumors in mice	Ueda H, Manda T, Matsumoto S, et al.	J Antibiot. 1994b;47:315-323.	参考資料
4.3.55	FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by *Chromobacterium violaceum,* No. 968. I. taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties and antitumor activity	Ueda H, Nakajima H, Hori Y, et al.	J Antibiotic. 1994c;47:301-310.	参考資料
4.3.56	Flavopiridol, UCN-01, FR901228 and gemcitabine have significant in vitro activity in de novo B-cell prolymphocytic leukemia with aberrant p53 function	Waselenko JK, Przygodzki R, Grever MR, et al.	Blood. 1997;90:532a [ASH abstract 2369].	参考資料
4.3.57	Sensitization of osteosarcoma cells to death receptor-mediated apoptosis by HDAC inhibitors through downregulation of cellular FLIP	Watanabe K, Okamoto K, Yonehara S	Cell Death Differ. 2005;12:10-18.	参考資料
4.3.58	HSP90 and the chaperoning of cancer	Whitesell L, Lindquist SL	Nat Rev Cancer. 2005;5:761-772.	参考資料
4.3.59	Butyrate-induced erythroid differentiation of human K562 leukemia cells involves inhibition of ERK and activation of p38 MAP kinase pathways	Witt O, Sand K, Pekrun A	Blood. 2000;95:2391-2396.	参考資料
4.3.60	Efflux of depsipeptide FK228 (FR901228, NSC-630176) is mediated by P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 1	Xiao JJ, Foraker AB, Swaan PW, et al.	J Pharmacol Exp Ther. 2005;313:268-276.	参考資料

＊（ ）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
4.3.61	Modulation of p53, ErbB1, ErbB2, and Raf-1 expression in lung cancer cells by depsipeptide FR901228	Yu X, Guo ZS, Marcu MG, et al.	J Natl Cancer Inst. 2002;94:504-513.	参考資料
4.3.62	Apoptosis induced by depsipeptide FK228 coincides with inhibition of survival signaling in lung cancer cells	Yu XD, Wang SY, Chen GA, et al.	Cancer J. 2007;13:105-113.	参考資料
4.3.63	Bmf is a possible mediator in histone deacetylase inhibitors FK228 and CBHA-induced apoptosis	Zhang Y, Adachi M, Kawamura R, et al.	Cell Death Differ. 2006;13:129-140.	参考資料
4.3.64	添加物評価書 ポリビニルピロリドン2013年7月 食品安全委員会（府食第630号　平成25年7月30日）			参考資料
4.3.65	Pharmacokinetic study and evaluation of the safety of taurolidine for dogs with osteosarcoma	Marley K, Helfand SC, Simpson J, Mata JE, Tracewell WG, Brownlee L, et al.	J. Exp. Clin. Cancer Res., 2013; 32:74.	参考資料
4.3.66	Elevation of plasma histamine levels in the dog following administration of muscle relaxants, opiates and macromolecular polymers	Thompson WL, Walton, RP	J Pharmacol Exp Ther. 1964 Jan;143:131-136.	参考資料
4.3.67	Re-Review Safety Assessment of PVP as Used in Cosmetics		CIR Expert Panel Meeting June 10-11, 2013.	参考資料
4.3.68	Toxicity Profile of polyvinylpyrrolodone		The Industrial Biological Research Association, 1991.	参考資料

＊（ ）内の記載はM2.4及びM2.6での試験番号を示す。

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
5.3　臨床試験報告書
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3　*In vitro* －*In vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.1.4.1	Analytical method validation for the determination of FR901228 in human plasma by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	セルジーン社内資料 試験番号：[redacted]026011	評価資料
5.3.1.4.2	Determination of the cyclic depsipeptide FK228, a histone deacetylase inhibitor, by liquid chromatography-mass spectrometry	Kyunghwa Hwang	－	National Cancer Institute（米国）	海外	J Chromatogr B. 2004;809(1):81-6.	参考資料
5.3.1.4.3	A subnanogram API LC/MS/MS quantitation method for depsipeptide FR901228 and its preclinical pharmacokinetics	Zhaoyang Li, Kenneth K. Chan	－	The Ohio State University（米国）	海外	J Pharm Biomed Anal. 2000;22(1):33-44.	参考資料
5.3.1.4.4	Determination of the antitumor agent depsipeptide in plasma by liquid chromatography on serial octadecyl stationary phases	Christophe Chassaing	－	Georgetown University（米国）	海外	J Chromatogr B. 1998;719(1-2):169-76.	参考資料
5.3.1.4.5	Partial validation of an LC-MS/MS method for the determination of romidepsin concentrations in human plasma	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	セルジーン社内資料 試験番号:ROMI-DMPK-002	評価資料
5.3.1.4.6	Quantitation of romidepsin in human plasma (sodium heparin) via HPLC with MS/MS detection	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	セルジーン社内資料 試験番号:ROMI-DMPK-1532	評価資料

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

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.2.1.1 (4.2.2.3.1)	非臨床薬物動態:ラット、イヌ及びヒト血清並びにヒト血漿におけるFR901228のin vitro蛋白結合	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	藤沢薬品工業株式会社 (日本)	国内	セルジーン社内資料 試験番号:CRD030197 (CRD040011)	参考資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.2.2.1 (4.2.2.4.5)	薬物代謝:FR901228の代謝に関与するヒトP450分子種の同定	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	藤沢薬品工業株式会社 (日本)	国内	セルジーン社内資料 試験番号:CRD030192 (CRD030201)	参考資料
5.3.2.2.2 (4.2.2.4.2)	薬物代謝:FR901228の肝代謝における種差		20[redacted]～ 20[redacted]	藤沢薬品工業株式会社 (日本)	国内	セルジーン社内資料 試験番号:CRD030193 (CRD030200)	参考資料
5.3.2.2.3 (4.2.2.6.3)	FR901228のヒトCYP阻害作用の検討試験		20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted] (日本)	国内	セルジーン社内資料 試験番号:P020922 (CRD030209)	評価資料
5.3.2.2.4 (4.2.2.6.4)	In vitro assessment of the induction potential of romidepsin in primary cultures of human hepatocytes		20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted] (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号:ROMI-DMPK-001	評価資料
5.3.2.2.5 (4.2.2.6.2)	Evaluation of romidepsin interaction with uptake and efflux drug transporters		20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted] (日本)	国内	セルジーン社内資料 試験番号:ROMI-DMPK-1442	評価資料
5.3.2.2.6 (4.2.2.6.1)	In vitro evaluation of romidepsin as an inhibitor of CYP2B6 and CYP2C8 in human liver microsomes		20[redacted]～ 20[redacted]	Celgene Corporation DMPK Laboratories (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号:ROMI-DMPK-1479	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.2.2.7 (4.2.2.4.4)	Metabolite profiling and identification for ROMI-ADVM-002: a phase 1 open-label, 2-period study to evaluate the influence of multiple oral doses of rifampin on the single dose pharmacokinetics of romidepsin in subjects with advanced cancer	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	Celgene Corporation DMPK Laboratories (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号:ROMI-DMPK-1510	評価資料
5.3.2.2.8 (4.2.2.4.3)	Drug metabolism: identification of in vitro and in vivo metabolites of FR901228 by liquid chromatography-tandem mass spectrometry		20[redacted]～ 20[redacted]	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. (日本)	国内	セルジーン社内資料 試験番号:CRD040013	参考資料
5.3.2.2.9	Efflux of depsipeptide FK228 (FR901228, NSC-630176) is mediated by P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 1	Jim J. Xiao	–	The Ohio State University (米国)	海外	J Pharmacol Exp Ther 2005;313(1):268-76.	参考資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.3.2.1	Phase 1 trial of a 4-hour infusion of depsipeptide (NSC630176) given on days 1 and 5 of a 21-day cycle in patients with refractory neoplasms	[redacted]	1997.08～ 1999.11	米国 2施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号:T-95-0077	評価資料
5.3.3.2.2	A study of depsipeptide in patients with advanced cancer		1997.02～ 1999.06	米国 1施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号:T-95-0022	評価資料
5.3.3.2.3	Development of a non-compartmental model and assessment of dose proportionality relating romidepsin		—	[redacted] (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号:AN10018a	評価資料

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.3.4.1	A phase 1 open-label, 2-period study to evaluate the influence of multiple oral doses of ketoconazole on the single dose pharmacokinetics of romidepsin in subjects with advanced cancer	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	米国、英国3施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号:ROMI-ADVM-001	評価資料
5.3.3.4.2	A phase 1 open-label, 2-period study to evaluate the influence of multiple oral doses of rifampin on the single dose pharmacokinetics of romidepsin in subjects with advanced cancer		20[redacted]～20[redacted]	米国、英国3施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号:ROMI-ADVM-002	評価資料

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.3.5.1	Development and validation of an integrated population pharmacokinetics model for romidepsin	[redacted]	—	[redacted]（米国）	海外	セルジーン社内資料 試験番号：AN10022	評価資料
5.3.3.5.2	An integrated population pharmacokinetic analysis of romidepsin pharmacokinetic data incorporating drug-drug interaction studies		—	Celgene Corporation（米国）	海外	セルジーン社内資料 試験番号：ROMI-MPK-001	評価資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.4.2.1	Integrated romidepsin exposure-QTc response population analysis	[redacted]	—	[redacted]（米国）	海外	セルジーン社内資料 試験番号:AN10019	評価資料
5.3.4.2.2	A phase 1 oral bioavailability and intravenous pharmacokinetic study of romidepsin (depsipeptide) in patients with advanced malignancies		20[redacted]～ 20[redacted]	米国 1施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号：GPI-06-0005	評価資料

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

該当資料なし

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.5.2.1	A Japanese phase 1/2, multicenter, open-label study to assess the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of romidepsin in subjects with the progressive or relapsed peripheral T-cell lymphoma	[redacted]	2011.12～ 2015.07 カットオフ	日本 18施設	国内	セルジーン社内資料 試験番号：ROMI-TCL-001	評価資料
5.3.5.2.2	A phase II, multicenter, open-label trial evaluating the activity and tolerability of romidepsin (depsipeptide, FK228) in progressive or relapsed peripheral T-cell lymphoma following prior systemic therapy		2007.06～ 20[redacted]、 20[redacted] カットオフ	米国、EU、オーストラリア 48施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号:GPI-06-0002	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.5.3.1	Integrated summary of safety in Japan CTD	—	—	—	国内	セルジーン社内資料	評価資料

5.3.5.4　その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.5.4.1	Phase II trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma	[redacted]	2001.03～20[redacted] カットオフ	米国、オーストラリア 7施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号:NCI 1312	参考資料
5.3.5.4.2	Phase II trial of depsipeptide in patients with cutaneous T-cell lymphoma and relapsed peripheral T-cell lymphoma		2001.03～20[redacted] 20[redacted] カットオフ	米国、オーストラリア 12施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号:NCI 1312	参考資料

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.6.1	Periodic safety update report	―	2014.11～2015.11	―	海外	セルジーン社内資料	評価資料

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.7.1　主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1	ROMI-TCL-001症例一覧表 GPI-06-0002症例一覧表	－	－	－	－	セルジーン社内資料 試験番号: ROMI-TCL-001、 GPI-06-0002	評価資料
5.3.7.2　有害事象症例一覧表							
5.3.7.2	ROMI-TCL-001 有害事象症例一覧表 GPI-06-0002 有害事象症例一覧表	－	－	－	－	セルジーン社内資料 試験番号: ROMI-TCL-001、 GPI-06-0002	評価資料
5.3.7.3　重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3	ROMI-TCL-001 重篤な有害事象症例一覧表 GPI-06-0002 重篤な有害事象症例一覧表	－	－	－	－	セルジーン社内資料 試験番号: ROMI-TCL-001、 GPI-06-0002	評価資料
5.3.7.4　臨床検査値異常変動症例一覧表							
5.3.7.4	ROMI-TCL-001臨床検査値異常変動症例一覧表 GPI-06-0002臨床検査値異常変動症例一覧表	－	－	－	－	セルジーン社内資料 試験番号: ROMI-TCL-001、 GPI-06-0002	評価資料

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.1	造血器腫瘍診療ガイドライン　2013年版	一般社団法人 日本血液学会 編	金原出版株式会社; 2013.	参考資料
5.4.2	「アドセトリス®点滴静注用50mg」 2015年10月改訂（第3版）	武田薬品工業株式会社	医療用医薬品添付文書	参考資料
5.4.3	「ポテリジオ®点滴静注20mg」 2015年5月改訂（第5版）	協和発酵キリン株式会社	医療用医薬品添付文書	参考資料
5.4.4	平成26年患者調査 閲覧第96表 総患者数，傷病基本分類別	厚生労働省	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001141598	参考資料
5.4.5	JCOG-LSGリンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル 第1版	JCOG-LSGリンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会 編	財団法人 長寿科学振興財団; 2003.	参考資料
5.4.6	Drug-induced QT interval prolongation in cancer patients.	Becker TK	Oncol Rev 2010;4(4):223-32.	参考資料
5.4.7	Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas.	Cheson BD	J Clin Oncol 1999;17(4):1244-53.	参考資料
5.4.8	Revised response criteria for malignant lymphoma.	Cheson BD	J Clin Oncol 2007;25(5):579-86.	参考資料
5.4.9	Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.	Cockcroft DW	Nephron 1976;16:31-41.	参考資料
5.4.10	Data supplementation: a pharmacokinetic/pharmacodynamic knowledge creation approach for characterizing an unexplored region of the response surface.	Ette EI	Pharm Res 2005;22(4):523-31.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.11	Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling.	Ette EI	J Clin Pharmacol 2003;43(6):610-23.	参考資料
5.4.12	Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function - study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. 1998	Food and Drug Administration	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072127.pdf	参考資料
5.4.13	CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified.	Ishida T	Clin Cancer Res 2004;10(16):5494-500.	参考資料
5.4.14	Response assessment of aggressive non-Hodgkin’s lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.	Juweid ME	J Clin Oncol 2005;23(21):4652-61.	参考資料
5.4.15	Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors.	Mak V	J Clin Oncol 2013;31(16):1970-6.	参考資料
5.4.16	Apoptotic cytotoxic effects of a histone deacetylase inhibitor, FK228, on malignant lymphoid cells.	Murata M	Jpn J Cancer Res 2000;91(11):1154-60.	参考資料
5.4.17	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 3.2016.	National Comprehensive Cancer Network®	National Comprehensive Cancer Network 2016.	参考資料
5.4.18	Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma.	Ogura M	J Clin Oncol 2014;32(11):1157-63.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.19	Comparison of Child-Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-ODWG) criteria for hepatic dysfunction (HD): implications for chemotherapy dosing.	Patel H	J Clin Oncol 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004;22(14S):6051.	参考資料
5.4.20	Novel mechanisms of apoptosis induced by histone deacetylase inhibitors.	Peart MJ	Cancer Res 2003;63(15):4460-71.	参考資料
5.4.21	Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group.	Ramanathan RK	J Clin Oncol 2008;26(4):563-9.	参考資料
5.4.22	Inhibition of P-glycoprotein (ABCB1)- and multidrug resistance-associated protein 1 (ABCC1)-mediated transport by the orally administered inhibitor, CBT-1®.	Robey RW	Biochem Pharmacol 2008;75(6):1302-12.	参考資料
5.4.23	Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (or not otherwise specified): a review.	Rodriguez-Abreu D	Hematol Oncol 2008;26(1):8-20.	参考資料
5.4.24	Effects of FK228, a novel histone deacetylase inhibitor, on human lymphoma U-937 cells in vitro and in vivo.	Sasakawa Y	Biochem Pharmacol 2002;64(7):1079-90.	参考資料
5.4.25	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection.	Shafer SL	Anesthesiology 1991;74(1):53-63.	参考資料
5.4.26	WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed.	Swerdlow SH	Lyon: IARC; 2008.	参考資料
5.4.27	FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by Chromobacterium violaceum No. 968, I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties, and antitumor activity.	Ueda H	J Antibiot 1994;47(3):301-10.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.28	Action of FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by Chromobacterium violaceum No. 968, on Ha-ras transformed NIH3T3 cells.	Ueda H	Biosci Biotechnol Biochem 1994;58(9):1579-83.	参考資料
5.4.29	International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes.	Vose J	J Clin Oncol 2008;26(25):4124-30.	参考資料