

再審査報告書

令和 8 年 6 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ヨンデリス点滴静注用 0.25mg ヨンデリス点滴静注用 1mg
有 効 成 分 名	トラベクテジン
申 請 者 名	大鵬薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	悪性軟部腫瘍
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2mg/m ² （体表面積）を 24 時間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
承 認 年 月 日	平成 27 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	10 年（平成 27 年 9 月 28 日～令和 7 年 9 月 27 日）
承 認 条 件 ※	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※全例調査に係る承認条件については、実施された使用成績調査の結果が厚生労働省医薬・生活衛生局（現医薬局）医薬品審査管理課に提出され、満たされたものと判断されている（令和 2 年 2 月）

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ヨンデリス点滴静注用 0.25mg 及び同点滴静注用 1mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中の平成 28 年 4 月に重要な特定されたリスクとして「心機能障害」が追加され、令和 2 年 7 月に「肝機能障害患者への投与」が重要な不足情報から重要な潜在的リスクへ移行された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 肝不全・肝機能障害 - 骨髄抑制・発熱性好中球減少症・感染症 - 横紋筋融解症 - 血管外漏出による組織障害 - 心機能障害	- 二次性悪性腫瘍 - 脾炎 - 重篤な過敏症 - 肝機能障害患者への投与	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
特定使用成績調査（全例調査）	特定使用成績調査（全例調査）	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（全例調査）	
目的	本調査は、本剤による肝機能障害及び骨髄抑制の発現に関するリスク因子を検討することを主な目的とし、あわせて使用実態下における本剤の安全性等を検討するための情報収集を本剤が投与された全症例を対象に行う。
安全性検討事項	肝不全・肝機能障害、骨髄抑制・発熱性好中球減少症・感染症、横紋筋融解症
有効性に関する検討事項	なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された全症例
実施期間	平成 27 年 12 月～平成 30 年 9 月
目標症例数	140 例
観察期間	症例毎の観察期間は投与開始より 24 週間とするが、24 週未満で投与中止した場合は中止時点までとする。
実施施設数	199 施設
収集症例数	425 例
安全性解析対象症例数	404 例
有効性解析対象症例数	344 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	安全性検討事項の発現状況及び適切な診断・治療のための情報、並びに臨床試験の内容を基に本剤の適正使用に際して参考となる情報を提供する。
安全性検討事項	肝不全・肝機能障害、骨髄抑制・発熱性好中球減少症・感染症、横紋筋融解症、血管外漏出による組織障害、心機能障害、肝機能障害患者への投与
具体的な方法	・納入時等にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・PMDAホームページに掲載する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 27 年 9 月 28 日から継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査（以下、「本調査」）における副作用の発現割合は 91.3%（369/404 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅰ相試験：10045020 試験、国内第Ⅱ相試験：10045030 試験、10045040 試験）における副作用発現割合 98.7%（77/78 例）を上回るものではなかった。発現した主な副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 50.0%（202/404 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 49.3%（199/404 例）、好中球数減少 45.5%（184/404 例）、白血球数減少 44.1%（178/404 例）等であった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、本調査における発現状況は表 5 のとおりであった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤性について臨床上の懸念となる事項はなかった。その他の検討事項については、再審査期間中に収集した副作用を踏まえ検討した結果、症例の集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな安全対策は不要と考える。

また、安全性に影響を与える要因¹⁾について検討した結果、本剤の初回投与量等で副作用発現割合に有意差が認められたが、新たな対応が必要となる特段の懸念は認められなかった。

表 5 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	404	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
肝不全、肝機能障害 ^{※1}	30（7.4）	281（69.6）
骨髄抑制・発熱性好中球減少症・感染症 ^{※2}	77（19.1）	195（48.3）
横紋筋融解症 ^{※3}	17（4.2）	37（9.2）

MedDRA/J version（21.0）

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、器官別大分類を SOC、基本語を PT と略す。

※1 SMQ：非感染性肝炎（狭域）、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）に包含される PT

※2 SMQ：造血障害による 2 種以上の血球減少症（広域）、造血障害による赤血球減少症（広域）、造血障害による白血球減少症（広域）、造血障害による血小板減少症（広域）に包含される PT

¹⁾ 性別、年齢、Performance Status（PS）、悪性軟部腫瘍の組織型、原発巣、転移、既往歴、合併症、アレルギー歴、肝機能・腎機能障害、放射線治療・化学療法（前治療・併用）、本剤の投与状況等

SOC：感染症および寄生虫症に包含される PT
 ※3 SMQ：横紋筋融解症／ミオパチー（狭域）に包含される PT
 PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ異常

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 109 例 163 件（重篤 72 例 105 件、非重篤 46 例 58 件）であり、予測できる重篤な副作用は 246 例 503 件であった。また、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 3 件以上）は表 6 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、合併症等の患者要因、併用薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点では、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

なお、「心機能障害」については海外第Ⅲ相試験に基づく外国措置等を踏まえ、平成 28 年 4 月に重大な副作用等に追加し、「使用上の注意」の改訂を行った。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	109	163	72	105	46	58
血液およびリンパ系障害	3	4	3	4	0	0
播種性血管内凝固	3	3	3	3	0	0
代謝および栄養障害	11	11	4	4	7	7
高尿酸血症	4	4	0	0	4	4
心臓障害	12	12	12	12	0	0
心筋症	4	4	4	4	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	20	12	13	6	7
胸水	5	5	5	5	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12	14	7	7	5	7
筋力低下	3	3	0	0	3	3
横紋筋融解症	7	7	7	7	0	0
腎および尿路障害	20	21	15	15	5	6
腎機能障害	8	8	6	6	2	2
急性腎障害	7	7	7	7	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10	13	5	8	5	5
埋込み部位壊死	3	3	3	3	0	0
注入部位溢出	3	3	3	3	0	0
臨床検査	17	23	6	10	13	13
血中ナトリウム減少	4	4	0	0	4	4
C-反応性蛋白増加	3	3	0	0	3	3
心電図 QT 延長	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J version (28.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

担当医師が「完全奏効（CR）」、「部分奏効（PR）」、「不変（SD）」、「進行（PD）」の 4 区分で判定し、本剤投与後 24 週間までの最良評価結果が CR+PR の症例割合を奏効率、CR+PR+SD の症例割合を病態制御率として算出し、結果は表 7 のとおりであった。本調査における奏効率及び病

態制御率は全体では 10.4% (34/328 例) 及び 48.2% (158/328 例)、臨床試験に組み入れられた病理組織型²⁾では 13.9% (17/122 例) 及び 60.7% (74/122 例) であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相試験）である 10045030 試験の奏効率 8.1% (3/37 例) と病態制御率 64.9% (24/37 例)、10045040 試験の奏効率 13.8% (4/29 例) と病態制御率 69.0% (20/29 例) と比較して明らかな違いはなかった。

以上から、使用実態下における一定の有効性が確認されたものと判断し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

表 7 最良評価結果が判定された症例数と奏効率

対象症例	CR	PR	SD	PD	奏効率	病態制御率
328 例 (全体)	2 例	32 例	124 例	170 例	10.4%	48.2%
122 例 ^{※1}	1 例	16 例	57 例	48 例	13.9%	60.7%
202 例 ^{※2}	1 例	16 例	67 例	118 例	8.4%	41.6%

※1 臨床試験に組み入れられた病理組織型 ※2 それ以外の病理組織型

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 8 件、研究報告はなく、その概要は表 8 のとおりであった。措置報告のうち、②を踏まえ添付文書の改訂（4.2.参照）を行った。その他については、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①非臨床試験の結果に基づく妊婦への注意喚起について、欧州製品概要（SmPC）への追記に関する報告（平成 27 年 10 月） ②海外第Ⅲ相試験の結果に基づく「心機能障害」に関する注意喚起について、SmPC と企業中核データシート（CCDS）への追記に関する報告（2 件） ③海外第Ⅲ相試験の結果に基づく「肝機能障害患者への投与」に関する注意喚起について、CCDS、米国添付文書（USPI）、SmPC への追記に関する報告（平成 28 年 2 月）※ ④溶液調製時の病原菌の曝露リスクを軽減するためのインラインフィルターの使用について、CCDS への追記に関する報告（平成 28 年 2 月）※ ⑤欧州で特定のバイアルへのガラス片の混入によるリコールに関する報告（平成 28 年 6 月） ⑥「毛細血管漏出症候群」について、CCDS、USPI、SmPC、カナダ製品情報への追記に関する報告（2 件） ⑦SmPC、欧州医薬品リスク管理計画書（EU-RMP）、豪州製品概要における避妊期間の変更に関する報告（令和 7 年 2 月）
研究報告	該当なし
備考	※重複あり

7. 機構の評価

²⁾ 特定使用成績調査では承認時の臨床試験に組み入れられた病理組織型以外の症例も含まれるため、臨床試験と同様の病理組織型の症例を抽出し、奏効率と病態制御率を算出した。

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上