

適正使用ガイド



抗悪性腫瘍剤
ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤

薬価基準収載

イストダックス® 点滴静注用 **10mg**

ISTODAX® Injection

ロミデプシン注射用

劇薬 処方箋医薬品*

*注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

適正使用のお願い

イストダックス点滴静注用10mg（一般名：ロミデプシン）の注意すべき有害事象には、骨髄抑制、感染症（B型肝炎ウイルス及びエプスタイン・バーウイルスの再活性化を含む）、QT間隔延長、腫瘍崩壊症候群、過敏症があります。

本ガイドでは、本剤の適正使用の推進のために、投与患者の選択、投与に際しての注意、特徴的な副作用である感染症（B型肝炎ウイルス及びエプスタイン・バーウイルスの再活性化を含む）について解説しています。

イストダックスの使用に際しては、最新の製品添付文書、本ガイドを熟読いただきますようお願い致します。

イストダックスの適正使用情報については、ホームページでも提供します。
<https://www.bmshealthcare.jp/medical/basic/phist/index>

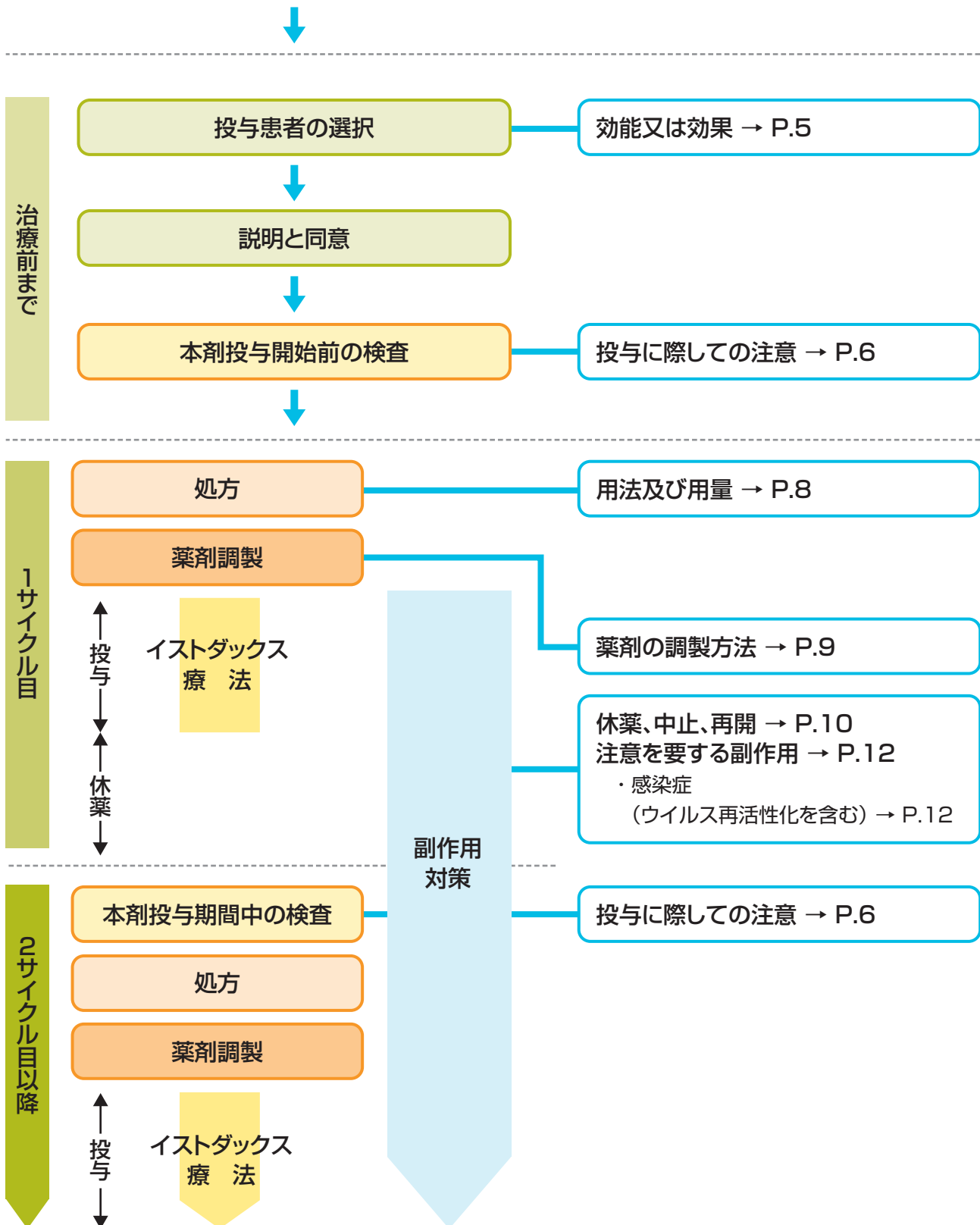
Contents

1. 適正使用のためのフロー	4
2. 効能又は効果	5
3. 投与に際しての注意	6
①血液学的検査	6
②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)	6
③ウイルス検査	6
④妊婦、産婦等への投与	6
参考1：検査スケジュールについて	7
参考2：制吐剤の予防投与について	7
参考3：肝機能障害のある患者への投与について	7
4. 用法及び用量	8
(1)用法及び用量	8
(2)薬剤の調製方法	9
①調製時の注意	9
②投与時の注意	9
(3)休薬、中止、再開	10
5. 注意を要する副作用	12
感染症(ウイルス再活性化を含む)	12
別添1：副作用一覧	14
別添2：試験概要	19
Drug Information	20

1 適正使用のためのフロー

イストダックス投与に際しては、治療上の有効性と安全性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

十分な知識・経験を持つ医師
緊急時に十分対応できる医療施設



1 適正使用のためのフロー

2 効能又は効果

3 投与に際しての注意

4 用法及び用量

5 注意を要する副作用

別添

2 効能又は効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<参考> 国内臨床試験(TCL-001)に組み入れられた患者の病理組織型

国内臨床試験(TCL-001)に参加した患者のうち、病理中央診断で末梢性T細胞リンパ腫と診断された38例における主な病理組織型は、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫18例、末梢性T細胞リンパ腫非特定型17例、ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫2例及び形質転換菌状息肉症1例でした。

3 投与に際しての注意

①血液学的検査

本剤の投与により、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ので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液学的検査を行い、必要に応じて減量、休薬、中止等の適切な処置を行ってください。

②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)

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)を行い、基準値下限(LLN)以上に補正してから、投与してください。

③ウイルス検査

- ・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型肝炎ウイルス等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行ってください。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等、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してください。
- ・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ます。本剤の投与中は、定期的に肝機能検査を実施する等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

④妊婦、産婦等への投与

- ・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でください。
- ・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してください。

<参考：避妊期間について>

- ・妊娠する可能性のある女性の避妊期間については、本剤の血中消失半減期及び女性の排卵周期等を考慮してください。
- ・パートナーが妊娠する可能性のある男性の避妊期間については、本剤の血中消失半減期及び男性の精子形成に要する時間等を考慮してください。

本剤の血中消失半減期の平均値は約9時間です(イストダックス添付文書、「薬物動態」「血漿中濃度」の項参照)。

また、女性の排卵周期はおよそ30日、男性の精子形成に要する時間はおよそ90日と考えられています(UK MHRA, Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials. Advisory non-binding guidance supported by national competent authorities represented at the CTFG-meeting in Rome 2014-09-15 2014.)。

〈参考1：検査スケジュールについて〉

国内臨床試験 (TCL-001) で規定された検査スケジュール (一部抜粋) を下表に示します。

検査項目	スクリーニング	治療期間中									
		第1サイクル				第2サイクル			その後のサイクル		
		1日目	8日目	15日目	22日目	1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目
血液学的検査	○	○ ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生化学的検査 ^b	○	○ ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ウイルス検査 ^c	○										
CD4 陽性 T リンパ球 ^d		○ ^a				○			○		
12-誘導 ECG	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○

a: スクリーニング時の検査を C1 D1 の 1 週間より前に実施した場合にのみ実施する

b: カリウム (K) 及びマグネシウム (Mg) に関しては、投与当日もしくは前日に K 値及び Mg 値が LLN 以上であることを確認してから投与する

c: HBV に関しては「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策」を参考にして、観察・検査を実施する

d: 200/ μ L 以下であることが確認された際は、ST 台剤又はアシクロビル等の予防的な投与を積極的に検討する

〈参考2：制吐剤の予防投与について〉

国内臨床試験 (TCL-001) では、制吐剤の予防投与が強く推奨され、全例で制吐剤が予防投与されました。なお当該試験では、本剤との因果関係が否定されない悪心が 26 例 (54.2%)、嘔吐が 19 例 (39.6%) 認められました。

〈参考3：肝機能障害のある患者への投与について〉

外国における肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験 (NCI-9008) では、肝機能が正常な患者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者に対して、それぞれ本剤 14、14、7 及び 5mg/m² を 1 日 1 回、第 1、8 及び 15 日目に 4 時間かけて静脈内投与しました。下表に示すように、肝機能が正常な患者及び軽度の肝機能障害患者に本剤 14mg/m² を投与した際の曝露量は、中等度及び重度の肝機能障害患者にそれぞれ 7 及び 5mg/m² を投与した際の曝露量と同程度でした。

本剤を肝機能障害のある患者に投与する場合は、本剤の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、有害事象の発現に注意してください。

肝機能障害	用量	評価患者数	AUC _{inf} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)
正常	14 mg/m ²	12	1,692 ^a (38.6)	428 (35.3)
軽度	14 mg/m ²	8	2,443 ^b (30.2)	494 (40.1)
中等度	7 mg/m ²	5	1,921 (54.1)	411 (55.9)
重度	5 mg/m ²	6	1,957 (44.8)	405 (28.6)

幾何平均 (幾何 CV%)、a: 評価患者数 10 例、b: 評価患者数 7 例

4 用法及び用量

(1) 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m² (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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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

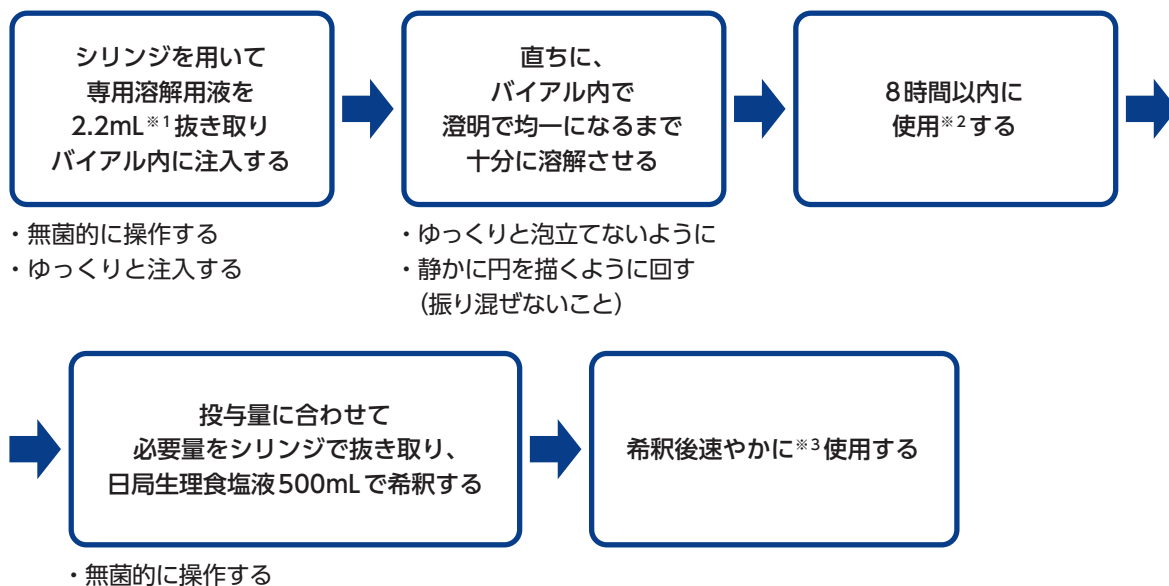
副作用		処置
血小板減少	血小板数が50,000/ μ L未満に減少	血小板数が75,000/ μ L以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後は同一用量で再開してもよい。
	血小板数が50,000/ μ L未満に再び減少又は 25,000/ μ L未満に減少し、血小板輸血が必要	血小板数が75,000/ μ L以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は10mg/m ² とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
好中球減少	好中球数が1,000/ μ L未満に減少	好中球数が1,500/ μ L以上又はベースラインに回復す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/ μ L未満に再び減少又は 500/ μ L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/ μ L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10mg/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10mg/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	500ms 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10mg/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10mg/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

(2) 薬剤の調製方法

① 調製時の注意

専用溶解用液は過量充填されているので、必ず 2.2mL を抜き取ってください。



※1：本剤を専用溶解用液 2.2mL で溶解したときの濃度は 5mg/mL となります。

※2：未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄してください。

※3：やむを得ず保存を必要とする場合でも、24時間以内に使用してください。

② 投与時の注意

本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないでください。

本剤は 4 時間かけて点滴静注してください。

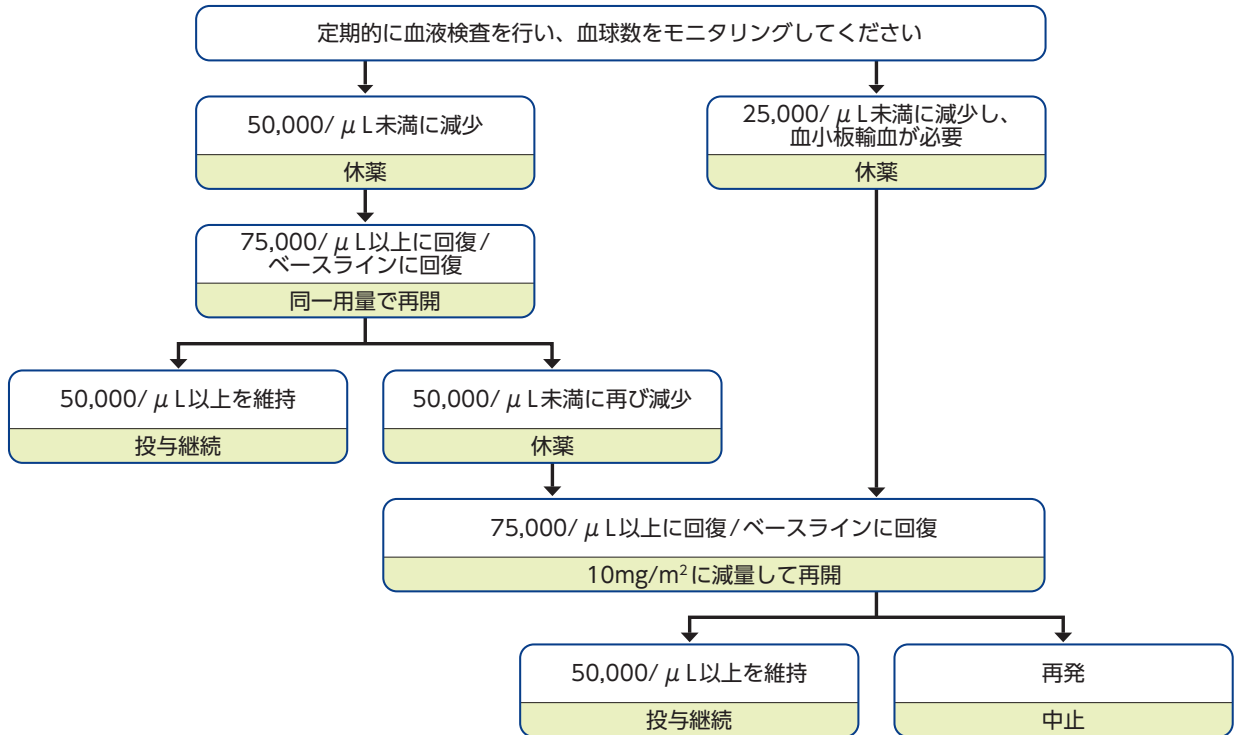
(3) 休薬、中止、再開

本剤の国内臨床試験(TCL-001)及び外国臨床試験(GPI-06-0002)で、血小板減少、好中球減少、非血液毒性、QTc間隔延長、不整脈に関する減量・休薬基準が設定されていました。

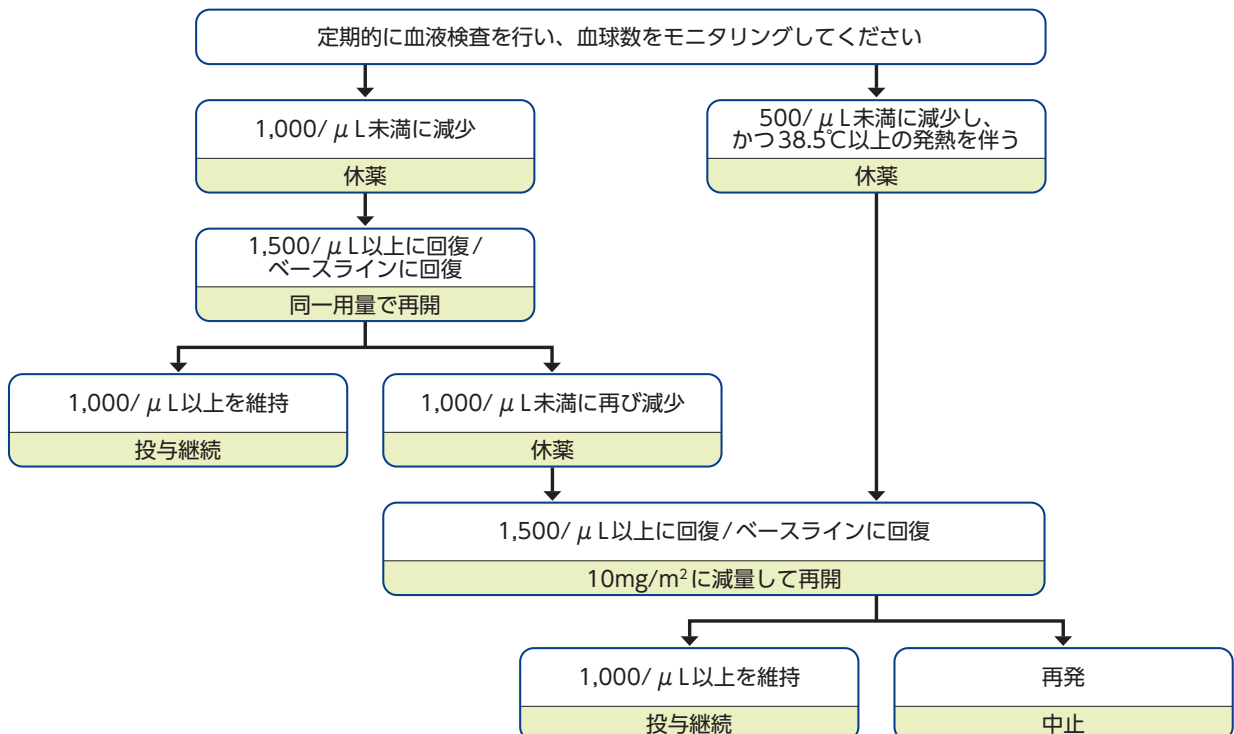
本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与を中止してください。

●副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準

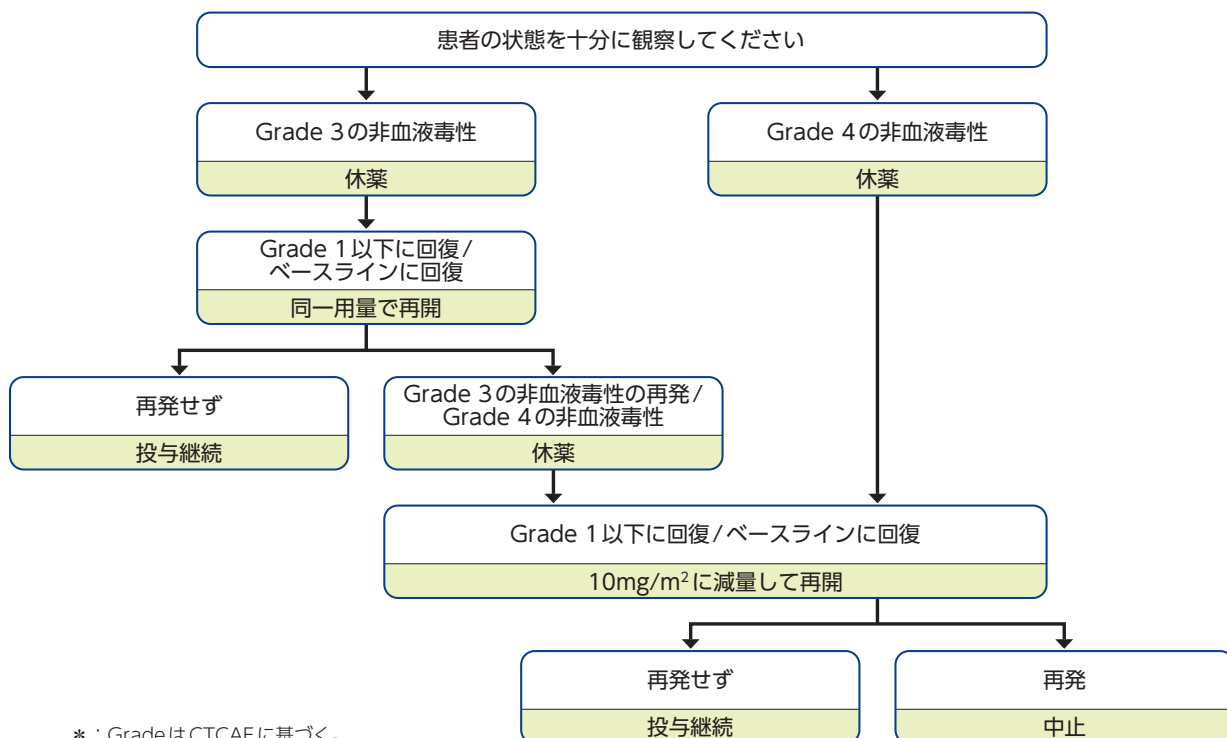
《血小板減少》



《好中球減少》



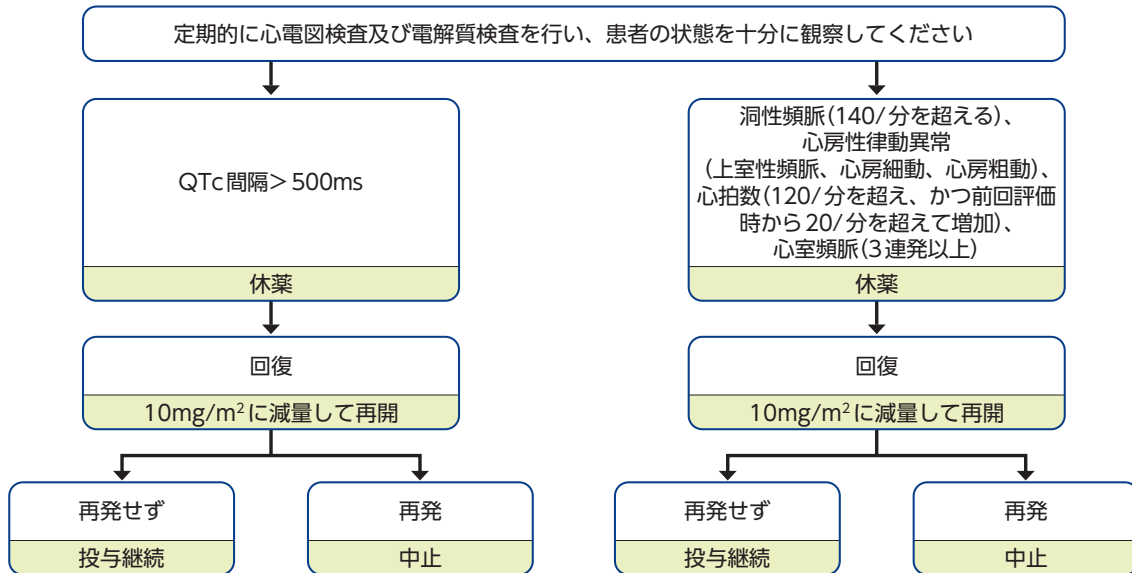
《非血液毒性*》



* : GradeはCTCAEに基づく。

《QTc間隔》

《不整脈》



5 注意を要する副作用

感染症(ウイルス再活性化を含む)

- 肺炎、敗血症、サイトメガロウイルス感染、B型肝炎ウイルス及びエプスタイン・バー (EB) ウイルスの再活性化を含む重篤な感染症があらわれることがあります。
- 敗血症により死亡に至った例も報告されています。
- 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、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ます。
- 血液学的検査、画像検査及び定期的に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください。
- 発熱、咳嗽等がみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。
- 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) では、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してください。
また、日本肝臓学会の最新の「B型肝炎治療ガイドライン」等を参考にして、異常が認められた場合には、肝臓専門医に相談することをご考慮ください。

1) 発現状況(副作用)

国内臨床試験 (TCL-001) において、感染症は Grade 3 以上が 6 例 (12.5%)、Grade 3 未満が 5 例 (10.4%) 認められ、ウイルス再活性化として B型肝炎ウイルスが 1 例認められました。

外国臨床試験 (GPI-06-0002) において、感染症は Grade 3 以上が 8 例 (6.1%)、Grade 3 未満が 19 例 (14.5%) 認められました。

外国において EBウイルスの再活性化が 1 例報告されています。

なお、国内臨床試験 (TCL-001) では、臨床的に重大な活動性感染症を合併した患者は除外され、スクリーニング時に肝炎ウイルス検査を必須としました。HBc 抗体又は HBs 抗体が陽性の場合、HBV DNA を定期的にモニタリングすることとしており、HBc 抗体及び HBs 抗体が陽性であった 1 例の患者では、エンテカビルの予防投与が行われました。また、CD4 陽性 Tリンパ球のモニタリングが実施され、CD4 陽性 Tリンパ球が $200/\mu\text{L}$ 以下のときには ST 合剤又はアシクロビル等の予防的な投与が推奨されました。

感染症の発現状況(副作用)

	国内臨床試験 (TCL-001) (n=48)		外国臨床試験 (GPI-06-0002) (n=131)	
	Grade 3未満	Grade 3以上	Grade 3未満	Grade 3以上
感染症	5 (10.4)	6 (12.5)	19 (14.5)	8 (6.1)
サイトメガロウイルス感染	0	2 (4.2)	0	0
細菌感染	0	1 (2.1)	0	0
結膜炎	1 (2.1)	0	0	0
膀胱炎	1 (2.1)	0	0	0
サイトメガロウイルス血症	1 (2.1)	0	0	0
B型肝炎	0	1 (2.1)	0	0
鼻咽頭炎	1 (2.1)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (2.1)	0	1 (0.8)	0
肺炎	0	1 (2.1)	0	2 (1.5)
敗血症	0	1 (2.1)	0	2 (1.5)
上気道感染	1 (2.1)	0	4 (3.1)	2 (1.5)
尿路感染	0	1 (2.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
適用部位感染	0	0	1 (0.8)	0
気管支炎	0	0	2 (1.5)	0
蜂巣炎	0	0	0	3 (2.3)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.8)	0
真菌感染	0	0	1 (0.8)	0
胃腸炎	0	0	2 (1.5)	0
陰部ヘルペス	0	0	2 (1.5)	0
感染	0	0	1 (0.8)	0
下気道感染	0	0	1 (0.8)	0
口腔カンジダ症	0	0	4 (3.1)	0
口腔感染	0	0	1 (0.8)	0
咽頭炎	0	0	2 (1.5)	0
気道感染	0	0	2 (1.5)	0
皮膚感染	0	0	1 (0.8)	0

MedDRA/J (ver.18.1)

例数 (%)

注) 同一症例で複数の事象が発現した場合は1例として集計しました。

1 適正使用のためのフロー

2 効能又は効果

3 投与に際しての注意

4 用法及び用量

5 注意を要する副作用

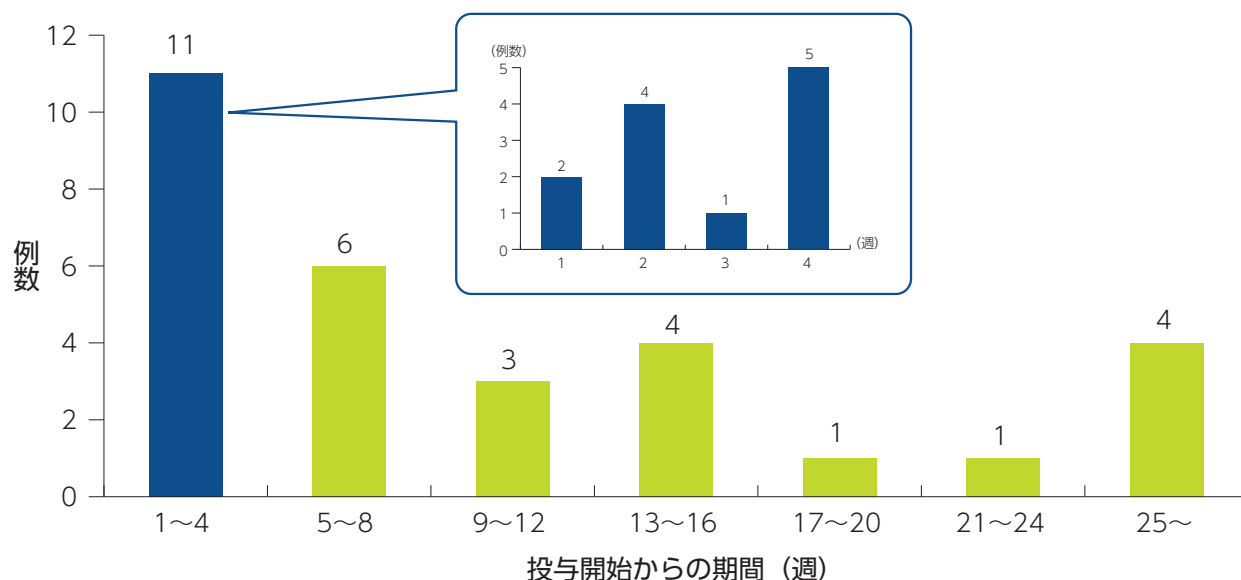
別添

2) 発現時期

国内臨床試験 (TCL-001) において、全Gradeの感染症 11 例のうち 5 例 (45.5%) が本剤投与開始後 8 週以内に発現し、その他の発現時期は 9 ~ 12 週で 1 例、13 ~ 16 週で 1 例、21 ~ 24 週で 2 例、25 週以降で 2 例でした。

外国臨床試験 (GPI-06-0002) において、全Gradeの感染症 24 例のうち 17 例 (70.8%) が本剤投与開始後 8 週以内に発現しました。

外国臨床試験 (GPI-06-0002) で認められた全Gradeの感染症の発現時期 (n=24)



注) 感染症が同一症例で異なる時期に複数回発現している場合は、それぞれの時期で感染症が発現した症例として集計しました。

別添1：副作用一覧

国内臨床試験 (TCL-001)におけるイストダックスの副作用(臨床検査値異常を含む)発現状況

(n=48)

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	Grade*3以上	全Grade
副作用の発現症例数	44	48(100.0)
副作用の発現件数	275(91.7)	1,874
血液及びリンパ系障害	43(89.6)	48(100.0)
血小板減少症	18(37.5)	47(97.9)
リンパ球減少症	32(66.7)	40(83.3)
白血球減少症	23(47.9)	39(81.3)
好中球減少症	26(54.2)	39(81.3)
貧血	6(12.5)	16(33.3)
胃腸障害	1(2.1)	41(85.4)
悪心		26(54.2)
嘔吐		19(39.6)
便秘	1(2.1)	14(29.2)
下痢		13(27.1)
口内炎		7(14.6)
腹部不快感		2(4.2)
口唇乾燥		2(4.2)
口内乾燥		1(2.1)
血便排泄		1(2.1)
歯周病		1(2.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	5(10.4)	38(79.2)
発熱	3(6.3)	22(45.8)
疲労	1(2.1)	15(31.3)
倦怠感	1(2.1)	13(27.1)
注射部位反応		6(12.5)
悪寒		2(4.2)
顔面浮腫		2(4.2)
注入部位血管外漏出		1(2.1)
注射部位漏出		1(2.1)
粘膜の炎症		1(2.1)
多臓器不全	1(2.1)	1(2.1)
浮腫		1(2.1)
末梢性浮腫		1(2.1)
代謝及び栄養障害	8(16.7)	33(68.8)
食欲減退	3(6.3)	23(47.9)
低リン酸血症	5(10.4)	9(18.8)
低カリウム血症		7(14.6)
低カルシウム血症		5(10.4)
低ナトリウム血症		4(8.3)
低アルブミン血症		3(6.3)
低マグネシウム血症		3(6.3)
腫瘍崩壊症候群	1(2.1)	3(6.3)
高カリウム血症	1(2.1)	2(4.2)
高尿酸血症	1(2.1)	2(4.2)
脱水	1(2.1)	1(2.1)
高カルシウム血症		1(2.1)
高マグネシウム血症		1(2.1)

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	Grade*3以上	全Grade
神経系障害		30(62.5)
味覚異常		29(60.4)
頭痛		5(10.4)
末梢性感覚ニューロパチー		4(8.3)
臨床検査	4(8.3)	26(54.2)
ヘモグロビン減少	3(6.3)	9(18.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2.1)	8(16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		8(16.7)
体重減少		3(6.3)
血中アルカリホスファターゼ増加		2(4.2)
血中乳酸脱水素酵素増加		2(4.2)
心電図QT延長		2(4.2)
血中ビリルビン増加		1(2.1)
血中リン減少		1(2.1)
血中リン増加		1(2.1)
血圧上昇		1(2.1)
血中尿素増加		1(2.1)
C-反応性蛋白増加		1(2.1)
心電図ST-T変化		1(2.1)
心電図ST-T部分上昇		1(2.1)
心電図T波逆転		1(2.1)
感染症及び寄生虫症	6(12.5)	11(22.9)
サイトメガロウイルス感染	2(4.2)	2(4.2)
細菌感染	1(2.1)	1(2.1)
結膜炎		1(2.1)
膀胱炎		1(2.1)
サイトメガロウイルス血症		1(2.1)
B型肝炎	1(2.1)	1(2.1)
鼻咽頭炎		1(2.1)
口腔ヘルペス		1(2.1)
肺炎	1(2.1)	1(2.1)
敗血症	1(2.1)	1(2.1)
上気道感染		1(2.1)
尿路感染	1(2.1)	1(2.1)
皮膚及び皮下組織障害		10(20.8)
発疹		5(10.4)
皮膚乾燥		2(4.2)
脱毛症		1(2.1)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病		1(2.1)
そう痒症		1(2.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		8(16.7)
上気道の炎症		4(8.3)
低酸素症		3(6.3)
口腔咽頭不快感		1(2.1)
口腔咽頭痛		1(2.1)

1 適正使用のためのフロー

2 効能又は効果

3 投与に際しての注意

4 用法及び用量

5 注意を要する副作用

別添

(n=48)

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	Grade*3以上	全Grade
心臓障害	1(2.1)	6(12.5)
心房細動		4(8.3)
上室性期外収縮		2(4.2)
心肺停止	1(2.1)	1(2.1)
心嚢液貯留		1(2.1)
筋骨格系及び結合組織障害		6(12.5)
関節痛		2(4.2)
筋痙縮		2(4.2)
筋骨格硬直		2(4.2)
背部痛		1(2.1)
腎及び尿路障害	1(2.1)	4(8.3)
無尿	1(2.1)	1(2.1)
慢性腎臓病		1(2.1)
頻尿		1(2.1)
蛋白尿		1(2.1)
血管障害		3(6.3)
静脈炎		3(6.3)
肝胆道系障害		2(4.2)
肝機能異常		2(4.2)
耳及び迷路障害		1(2.1)
回転性めまい		1(2.1)
眼障害	1(2.1)	1(2.1)
網膜剥離	1(2.1)	1(2.1)
霧視		1(2.1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1(2.1)	1(2.1)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1(2.1)	1(2.1)
精神障害		1(2.1)
不眠症		1(2.1)

n又はn (%)

MedDRA/J (ver.18.1)

* : GradeはCTCAE ver.3.0に基づく

1 適正使用のためのフロー

2 効能又は効果

3 投与に際しての注意

4 用法及び用量

5 注意を要する副作用

別添

外国臨床試験 (GPI-06-0002) におけるイストダックスの副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現状況

(n=131)

1 適正使用のためのフロー

2 効能又は効果

3 投与に際しての注意

4 用法及び用量

5 注意を要する副作用

別添

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	Grade * 3以上	全Grade
副作用の発現症例数	68	121 (92.4)
副作用の発現件数	228 (51.9)	1,628
胃腸障害	7 (5.3)	90 (68.7)
悪心	2 (1.5)	71 (54.2)
嘔吐	5 (3.8)	44 (33.6)
下痢	2 (1.5)	30 (22.9)
便秘		19 (14.5)
口内炎		9 (6.9)
腹痛		8 (6.1)
消化不良		6 (4.6)
胃食道逆流性疾患		5 (3.8)
上腹部痛		4 (3.1)
口内乾燥		3 (2.3)
腹部不快感		1 (0.8)
大腸炎	1 (0.8)	1 (0.8)
嚥下障害		1 (0.8)
放屁		1 (0.8)
機能的胃腸障害		1 (0.8)
胃炎		1 (0.8)
胃腸障害		1 (0.8)
消化器痛		1 (0.8)
舌痛		1 (0.8)
吐血		1 (0.8)
下部消化管出血		1 (0.8)
口腔内痛		1 (0.8)
喉炎	1 (0.8)	1 (0.8)
舌潰瘍		1 (0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	15 (11.5)	86 (65.6)
疲労	6 (4.6)	51 (38.9)
発熱	6 (4.6)	23 (17.6)
無力症	1 (0.8)	19 (14.5)
悪寒		6 (4.6)
胸痛	2 (1.5)	3 (2.3)
浮腫		3 (2.3)
注射部位反応		2 (1.5)
倦怠感		2 (1.5)
粘膜の炎症		2 (1.5)
末梢性浮腫		2 (1.5)
疼痛		2 (1.5)
適用部位紅斑		1 (0.8)
胸部不快感		1 (0.8)
顔面浮腫		1 (0.8)
インフルエンザ様疾患		1 (0.8)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	Grade * 3以上	全Grade
注射部位疼痛		1 (0.8)
局所腫脹		1 (0.8)
限局性浮腫		1 (0.8)
粘膜乾燥		1 (0.8)
多臓器不全	1 (0.8)	1 (0.8)
末梢腫脹		1 (0.8)
潰瘍		1 (0.8)
血液及びリンパ系障害	46 (35.1)	72 (55.0)
血小板減少症	30 (22.9)	52 (39.7)
好中球減少症	24 (18.3)	38 (29.0)
貧血	7 (5.3)	28 (21.4)
白血球減少症	8 (6.1)	16 (12.2)
リンパ球減少症	4 (3.1)	5 (3.8)
発熱性好中球減少症	3 (2.3)	4 (3.1)
リンパ節痛		1 (0.8)
小球性貧血		1 (0.8)
代謝及び栄養障害	10 (7.6)	56 (42.7)
食欲減退	3 (2.3)	43 (32.8)
低カリウム血症	2 (1.5)	7 (5.3)
低マグネシウム血症		7 (5.3)
低ナトリウム血症	3 (2.3)	3 (2.3)
体液貯留		2 (1.5)
低カルシウム血症		2 (1.5)
過小食		2 (1.5)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.5)	2 (1.5)
食物不耐性		1 (0.8)
高血糖		1 (0.8)
高カリウム血症		1 (0.8)
神経系障害		48 (36.6)
味覚異常		27 (20.6)
頭痛		14 (10.7)
浮動性めまい		7 (5.3)
嗜眠		6 (4.6)
記憶障害		5 (3.8)
感覚鈍麻		3 (2.3)
錯感覚		3 (2.3)
味覚消失		2 (1.5)
味覚減退		2 (1.5)
片頭痛		2 (1.5)
末梢性感覚ニューロパチー		2 (1.5)
多発ニューロパチー		1 (0.8)
振戦		1 (0.8)

(n=131)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	Grade*3以上	全Grade
臨床検査	4(3.1)	26(19.8)
体重減少		10(7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	4(3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	4(3.1)
血中クレアチニン増加		4(3.1)
心電図QT延長		3(2.3)
肝機能検査異常	1(0.8)	2(1.5)
血中乳酸脱水素酵素増加		1(0.8)
心電図T波振幅減少		1(0.8)
心電図T波逆転		1(0.8)
心電図再分極異常		1(0.8)
肝酵素上昇	1(0.8)	1(0.8)
QOL低下	1(0.8)	1(0.8)
体重増加		1(0.8)
筋骨格系及び結合組織障害	5(3.8)	26(19.8)
筋痙縮		9(6.9)
筋肉痛	1(0.8)	7(5.3)
関節痛	2(1.5)	4(3.1)
背部痛	1(0.8)	3(2.3)
筋力低下	1(0.8)	2(1.5)
筋骨格痛		2(1.5)
頸部痛		2(1.5)
四肢痛		2(1.5)
骨痛		1(0.8)
関節周囲炎		1(0.8)
脊椎痛		1(0.8)
腱障害		1(0.8)
感染症及び寄生虫症	8(6.1)	24(18.3)
上気道感染	2(1.5)	6(4.6)
口腔カンジダ症		4(3.1)
蜂巣炎	3(2.3)	3(2.3)
気管支炎		2(1.5)
胃腸炎		2(1.5)
陰部ヘルペス		2(1.5)
咽頭炎		2(1.5)
肺炎	2(1.5)	2(1.5)
気道感染		2(1.5)
敗血症	2(1.5)	2(1.5)
尿路感染	1(0.8)	2(1.5)
適用部位感染		1(0.8)
医療機器関連感染		1(0.8)
真菌感染		1(0.8)
感染		1(0.8)
下気道感染		1(0.8)
口腔ヘルペス		1(0.8)
口腔感染		1(0.8)
皮膚感染		1(0.8)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	Grade*3以上	全Grade
皮膚及び皮下組織障害		18(13.7)
発疹		7(5.3)
そう痒症		4(3.1)
寝汗		3(2.3)
紅斑		2(1.5)
皮膚乾燥		1(0.8)
多汗症		1(0.8)
爪の障害		1(0.8)
全身性そう痒症		1(0.8)
紅斑性皮膚疹		1(0.8)
皮膚変色		1(0.8)
皮膚剥脱		1(0.8)
皮膚刺激		1(0.8)
皮膚腫瘍		1(0.8)
顔面腫脹		1(0.8)
蕁麻疹		1(0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3(2.3)	17(13.0)
呼吸困難	1(0.8)	7(5.3)
アレルギー性鼻炎		3(2.3)
咳嗽		2(1.5)
口腔咽頭痛		2(1.5)
慢性閉塞性肺疾患		1(0.8)
鼻出血		1(0.8)
副鼻腔不快感		1(0.8)
肺臓炎		1(0.8)
湿性咳嗽		1(0.8)
肺塞栓症	1(0.8)	1(0.8)
呼吸障害		1(0.8)
呼吸不全	1(0.8)	1(0.8)
鼻漏		1(0.8)
精神障害		11(8.4)
不眠症		3(2.3)
うつ病		2(1.5)
食物嫌悪		2(1.5)
激越		1(0.8)
不安		1(0.8)
譫妄		1(0.8)
精神状態変化		1(0.8)
睡眠障害		1(0.8)
心臓障害		10(7.6)
頻脈		6(4.6)
動悸		2(1.5)
心房細動		1(0.8)
心筋症		1(0.8)
洞性頻脈		1(0.8)
心室性期外収縮		1(0.8)

* : GradeはCTCAE ver.3.0に基づく

1 適正使用のためのフロー

2 効能又は効果

3 投与に際しての注意

4 用法及び用量

5 注意を要する副作用

別添

(n=131)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	Grade*3以上	全Grade
血管障害	4 (3.1)	10 (7.6)
低血圧	1 (0.8)	6 (4.6)
深部静脈血栓症	3 (2.3)	3 (2.3)
ほてり		1 (0.8)
血栓症		1 (0.8)
眼障害	1 (0.8)	7 (5.3)
眼刺激		4 (3.1)
眼窩周囲浮腫		4 (3.1)
流涙増加		3 (2.3)
霧視		3 (2.3)
閉塞隅角緑内障	1 (0.8)	1 (0.8)
眼痛		1 (0.8)
腎及び尿路障害	2 (1.5)	4 (3.1)
蛋白尿	1 (0.8)	3 (2.3)
腎不全	2 (1.5)	2 (1.5)
傷害、中毒及び処置合併症	1 (0.8)	2 (1.5)
食道熱傷		1 (0.8)
肋骨骨折	1 (0.8)	1 (0.8)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	2 (1.5)	2 (1.5)
悪性黒色腫	1 (0.8)	1 (0.8)
腫瘍フレア	1 (0.8)	1 (0.8)
先天性、家族性及び遺伝性障害		1 (0.8)
形成不全		1 (0.8)
免疫系障害	1 (0.8)	1 (0.8)
過敏症	1 (0.8)	1 (0.8)
生殖系及び乳房障害		1 (0.8)
卵巣障害		1 (0.8)

n又はn (%)
 MedDRA/J (ver.18.1)
 * : GradeはCTCAE ver.3.0に基づく

1 適正使用のためのフロー

2 効能又は効果

3 投与に際しての注意

4 用法及び用量

5 注意を要する副作用

別添

別添2：試験概要

	国内臨床試験 (TCL-001)	外国臨床試験 (GPI-06-0002)
試験 デザイン	<p>多施設共同オープンラベル用量漸増試験</p> <p>再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者及び難治性の皮膚T細胞リンパ腫患者</p> <p><第1相試験></p> <p>コホート1：3～6例 ロミデプシン 9mg/m² 4時間点滴静注 1、8、15日目投与 (28日サイクル)</p> <p>コホート2：6例 ロミデプシン 14mg/m² 4時間点滴静注 1、8、15日目投与 (28日サイクル)</p> <p>推奨用量決定後、PDまで継続</p> <p>再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者 40例</p> <p><第2相試験></p> <p>ロミデプシン 14mg/m² 4時間点滴静注 1、8、15日目投与 (28日サイクル)</p>	<p>多施設共同単一群オープンラベル試験</p> <p>再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者 131例</p> <p>ロミデプシン 14mg/m² 4時間点滴静注 1、8、15日目投与 (28日サイクル)</p> <p>PDまで継続</p>
	対象	20歳以上の再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者及び難治性の皮膚T細胞リンパ腫患者 48例

●外国臨床試験(GPI-06-0002)と比較して国内臨床試験(TCL-001)で発現率が高かった有害事象

- 外国臨床試験 (GPI-06-0002) と比較して国内臨床試験 (TCL-001) で発現率が20%以上高かった有害事象は、血小板減少症 [TCL-001：49/50例 (98.0%)、GPI-06-0002：53/131例 (40.5%)、以下、同様]、リンパ球減少症 [44例 (88.0%)、5例 (3.8%)]、白血球減少症 [42例 (84.0%)、16例 (12.2%)]、好中球減少症 [40例 (80.0%)、39例 (29.8%)]、発熱 [33例 (66.0%)、47例 (35.9%)]、味覚異常 [31例 (62.0%)、27例 (20.6%)]、食欲減退 [28例 (56.0%)、46例 (35.1%)]、Hb減少 [13例 (26.0%)、0例] 及び倦怠感 [13例 (26.0%)、2例 (1.5%)] でした。
- 外国臨床試験 (GPI-06-0002) と比較して国内臨床試験 (TCL-001) において発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、リンパ球減少症 [37例 (74.0%)、4例 (3.1%)]、好中球減少症 [27例 (54.0%)、26例 (19.8%)]、白血球減少症 [23例 (46.0%)、8例 (6.1%)]、血小板減少症 [19例 (38.0%)、32例 (24.4%)]、Hb減少 [6例 (12.0%)、0例]、高マグネシウム血症 [5例 (10.0%)、0例]、低リン酸血症 [5例 (10.0%)、1例 (0.8%)] 及び食欲減退 [5例 (10.0%)、3例 (2.3%)] でした。
- 外国臨床試験 (GPI-06-0002) と比較して国内臨床試験 (TCL-001) の発現率が高く、複数例に認められた重篤な有害事象は、CMV感染 [2例 (4.0%)、0例] でした。

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

ISTODAX® Injection

販売名	イストダックス® 点滴静注用 10mg (Istodax® Injection)
一般名	ロミデプシン (Romidepsin (JAN))

	点滴静注用 10mg
日本標準商品分類番号	874291
薬効分類名	抗悪性腫瘍剤
貯法	室温保存
有効期間	3年
承認番号	22900AMX00586000
薬価基準収載	2018年4月
販売開始	2018年4月
規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^(注) <small>(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること</small>

1. 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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

イストダックス点滴静注用 10mg

成分		1バイアル中の分量
有効成分	ロミデプシン	11mg ^a
添加剤	ポビドン	22mg
	pH調整剤	適量

a: イストダックス点滴静注用 10mg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 2.2mL で溶解したときに 5mg/mL となる

専用溶解用液^a

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

b: 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 2.4mL である

3.2 製剤の性状

性状	白色の固体、塊又は粉末
pH ^a	5.2~5.4
浸透圧比 ^{a, b}	1.3~1.7

a: 専用溶解用液で溶解後、生理食塩液 500mL で希釈したとき

b: 生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m² (体表面積) を 1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休業 (16~28日目) する。この28日間で1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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、休業、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休業・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業する。回復後は同一用量で再開してもよい。

副作用		処置
血小板減少	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業する。回復後に再開する場合は用量は 10mg/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業する。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℃ 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業する。回復後に再開する場合は用量は 10mg/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 ^(注)	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業する。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業する。回復後に再開する場合は用量は 10mg/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	500ms を超える	本剤を休業する。回復後に再開する場合は用量は 10mg/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)	本剤を休業する。回復後に再開する場合は用量は 10mg/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。

注) GradeはCTCAEに基づく

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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HBe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。 [9.1.2、11.1.2参照]
- 8.2 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すること。 [9.1.2、11.1.2参照]
- 8.3 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。 [9.1.1、11.1.1参照]
- 8.4 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。 [9.1.3、11.1.3参照]
- 8.5 本剤の投与により、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。 [11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

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。 [8.3、11.1.1参照]

9.1.2 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。 [8.1、8.2、11.1.2参照]

<p>9.1.3 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。[8.4、11.1.3参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者 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。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]</p> <p>9.4 生殖能を有する者 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。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。[9.5参照]</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいて、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。[2.2、9.4参照]</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。</p> <p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p>	<p>11.1.5 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。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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増加、ALT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> </tbody> </table>		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増加、ALT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
	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増加、ALT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																																															
<p style="text-align: center;">10. 相互作用</p>																																																			
<p>本剤は主にCYP3Aにより代謝される。[16.4参照]</p>																																																			
<p>10.2 併用注意(併用に注意すること)</p>																																																			
<table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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、アダザナビル硫酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル等 [16.7.1参照]</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。</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 [16.7.2参照]</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。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>抗不整脈剤 アミオダロン塩酸塩、ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ソタロール塩酸塩等 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、オンダンセトロン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、ペプリジル塩酸塩水和物、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> </tbody> </table>	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、アダザナビル硫酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル等 [16.7.1参照]	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。	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 [16.7.2参照]	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。	機序不明	抗不整脈剤 アミオダロン塩酸塩、ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ソタロール塩酸塩等 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、オンダンセトロン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、ペプリジル塩酸塩水和物、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。	<p style="text-align: center;">14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 本剤は専用溶解用液に溶解して使用すること。</p> <p>14.1.2 溶解方法 本剤は専用溶解用液2.2mLで溶解したときに5mg/mLとなる。 (1) 専用溶解用液はシリンジを用いて無菌的に必ず2.2mL抜き取り、その全量をゆっくりとバイアル内に注入する。 (2) 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十分に溶解させる(振り混ぜないこと)。 (3) 専用溶解用液で溶解後、8時間以内に使用すること。 (4) 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、日当生理食塩液500mL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。未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 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。</p> <p>14.2.2 本剤は4時間かけて点滴静注すること。</p>																																						
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、アダザナビル硫酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル等 [16.7.1参照]	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。	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 [16.7.2参照]	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。	機序不明																																																	
抗不整脈剤 アミオダロン塩酸塩、ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ソタロール塩酸塩等 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、オンダンセトロン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩、モキシフロキサシン塩酸塩、ペプリジル塩酸塩水和物、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。																																																	
<p style="text-align: center;">11. 副作用</p>																																																			
<p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>																																																			
<p>11.1 重大な副作用</p>																																																			
<p>11.1.1 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。[8.3、9.1.1参照]</p>																																																			
<p>11.1.2 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。[8.1、8.2、9.1.2参照]</p>																																																			
<p>11.1.3 QT間隔延長(4.2%) [8.4、9.1.3参照]</p>																																																			
<p>11.1.4 腫瘍崩壊症候群(6.3%) 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。[8.5参照]</p>																																																			
<p style="text-align: center;">15. その他の注意</p>																																																			
<p>15.2 非臨床試験に基づく情報 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、膈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、休業後においても回復性は認められなかった。</p>																																																			
<p style="text-align: center;">20. 取扱い上の注意</p> <p>外箱開封後は遮光して保存すること。</p>																																																			
<p style="text-align: center;">21. 承認条件</p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>																																																			
<p style="text-align: center;">22. 包装</p> <p>1 バイアル (専用溶解用液付)</p>																																																			

●その他の詳細につきましては、製品添付文書をご参照ください。また、添付文書の改訂に十分ご注意ください。

*2022年7月改訂(第2版)
2021年7月改訂

*製造販売元

 **ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 **メディカル情報グループ** TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 TEL:0120-487-200

製造販売元(輸入)



ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 TEL:0120-487-200