

薬生薬審発 0119 第 1 号
薬生安発 0119 第 1 号
平成 30 年 1 月 19 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
(公 印 省 略)

イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤の使用に当たっての
留意事項について

イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤（販売名：ベスポンサ点滴静注用 1 mg、以下「本剤」という。）については、本日、「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」を効能又は効果として承認したところですが、静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されていることから、その使用に当たっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記

1. 本剤の適正使用について

(1) 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全

症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

- (2) 本剤の警告、効能又は効果、用法及び用量、慎重投与、重要な基本的注意並びに高齢者への投与は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、添付文書を参照されたいこと。

【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症例についてのみ行うこと。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説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、定期的に肝機能検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、VOD/SOS を含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。

【効能・効果】

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22 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。
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に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。
3. 本剤投与による造血幹細胞移植（HSCT）施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、HSCT の施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。

【用法・用量】

通常、成人にはイノツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m²（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した

後、休薬する。1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。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. 1 サイクル目の期間は原則 21 日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28 日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2 サイクル目以降の 1 日目の投与量は、イノズブマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）として 0.5 mg/m²（体表面積）とすること。なお、骨髄中の芽球が 5%未満で、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。
2. 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。
 - (1) HSCT の施行を予定している場合
投与サイクル数の増加に応じて HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3 サイクル終了までに投与を中止すること。
 - (2) HSCT の施行を予定していない場合
6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3 サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には、投与を中止すること。
3. 本剤を 7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
4. 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

[血液毒性]

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000/ μ L 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が 1,000/ μ L 以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/ μ L ^{注)} 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が 50,000/ μ L 以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000/ μ L 未満又は血小板数 50,000/ μ L ^{注)} 未満	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対

	数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本剤の投与を開始できる。 ● 好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上 ● 好中球絶対数が 1,000/ μ L 以上、かつ血小板数が 50,000/ μ L 以上
--	--

注：次サイクル開始の判断に用いる血小板数は、輸血の影響を受けない値を用いること。

[非血液毒性]

副作用	処置
VOD/SOS 又は他の重篤な肝障害	投与を中止する。
総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍超又は AST (GOT) /ALT (GPT) が施設基準値上限の 2.5 倍超 ^{注1)}	投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下又は AST (GOT) /ALT (GPT) が施設基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。 重症度に応じ、投与を再開できる。 重篤な infusion reaction の場合は、投与を中止する。
グレード 2 ^{注2)} 以上の非血液毒性	投与前に、グレード 1 又は本剤による治療開始前のグレードになるまで休薬する。

注 1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

注 2：グレードは CTCAE version 3.0 に準じる。

[用量調節基準]

副作用による休薬期間	用量調節
7 日未満	同一サイクル内で、次回の投与を延期する。(投与間隔は 6 日間以上あけること)
7 日以上	同一サイクル内で、次回の投与を行わない。
14 日以上	<ul style="list-style-type: none"> - 初回発現：次サイクルの各投与量を 25%減量する。 - 1 サイクルの各投与量を 25%減量した後の発現：次の 1 サイクルあたりの投与回数を 2 回にする。 - 1 サイクルの投与回数を 2 回とした後の発現：投与を中止する。
28 日超	投与中止を考慮する。

5. infusion reaction を軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。
6. 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。

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- (1) 肝疾患のある又は VOD/SOS の既往歴のある患者 [肝疾患が増悪する又は VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。]
 - (2) HSCT 施行歴のある患者 [VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。]
- (略)

【重要な基本的注意】

- (1) VOD/SOS 等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与開始後は、定期的に肝機能検査を実施し、VOD/SOS を含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察すること。本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合は、HSCT の施行について慎重に判断すること。また、本剤投与後の HSCT において、前処置として 2 種類のアルキル化剤は避け、HSCT 施行後は頻回に肝機能検査を行うこと。

(略)

【高齢者への投与】

高齢者では HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

本剤については、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（昭和 35 年法律第 145 号）第 79 条に基づき、承認取得者である製造販売業者に対し、「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

添付文書（案）

抗悪性腫瘍剤

抗腫瘍性抗生物質結合抗CD22モノクローナル抗体

生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品^注

ベスポンサ点滴静注用1mg

BESPONSA[®] Injection 1mg

イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤

2018年1月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87423

貯法：2～8℃で保存、遮光保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2016年6月

【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症例についてのみ行うこと。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説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、定期的な肝機能検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、VOD/SOSを含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。〔**効能・効果**に関連する使用上の注意〕、〔**用法・用量**に関連する使用上の注意〕、〔**慎重投与**〕、〔**重要な基本的注意**〕、〔**副作用**〕、〔**高齢者への投与**〕及び〔**その他の注意**〕の項参照

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1 バイアル中：

成分	販売名	ベスポンサ点滴静注用1mg
有効成分		イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え） 1mg
添加物	トロメタモール	10mg
	精製白糖	201mg
	ポリソルベート80	0.4mg
	塩化ナトリウム	23mg
	塩酸	適量

2. 性状

本剤は白色～類白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）である。

pH	7.4～8.6 [0.25 mg/mL注射用水]
浸透圧	165～245 mOsm/kg [0.25 mg/mL注射用水]

本剤は製造工程で、チャイニーズハムスター卵巣細胞を使用している。

【効能・効果】

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22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。
- 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に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。

- 本剤投与による造血幹細胞移植（HSCT）施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、HSCTの施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。〔**警告**〕、〔**用法・用量**に関連する使用上の注意〕、〔**慎重投与**〕、〔**重要な基本的注意**〕、〔**副作用**〕、〔**高齢者への投与**〕及び〔**その他の注意**〕の項参照

【用法・用量】

通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8 mg/m²（体表面積）、8及び15日目は0.5 mg/m²（体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。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サイクル目の期間は原則21日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2サイクル目以降の1日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として0.5 mg/m²（体表面積）とすること。なお、骨髄中の芽球が5%未満で、末梢血中の白血病芽球及び髓外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。
- 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。

（1）HSCTの施行を予定している場合

投与サイクル数の増加に応じてHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル終了までに投与を中止すること。〔**警告**〕、〔**効能・効果**に関連する使用上の注意〕、〔**慎重投与**〕、〔**重要な基本的注意**〕、〔**副作用**〕、〔**高齢者への投与**〕及び〔**その他の注意**〕の項参照

（2）HSCTの施行を予定していない場合

6サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には、投与を中止すること。

- 本剤を7サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

血液毒性

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000/ μ L以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が1,000/ μ L以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/ μ L ⁽³⁾ 以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が50,000/ μ L以上になるまで休薬する。
好中球絶対数1,000/ μ L未 満又は血小板数 50,000/ μ L ⁽³⁾ 未 満	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髓検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本剤の投与を開始できる。 ・好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上 ・好中球絶対数が1,000/ μ L以上、かつ血小板数が50,000/ μ L以上

注：次サイクル開始の判断に用いる血小板数は、輸血の影響を受けない値を用いること。

非血液毒性

副作用	処置
VOD/SOS又は他の重篤な肝障害	投与を中止する。
総ビリルビン値が施設基準値上限の1.5倍超又はAST (GOT) /ALT (GPT) が施設基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。	投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の1.5倍以下又はAST (GOT) /ALT (GPT) が施設基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。 重症度に応じ、投与を再開できる。 重篤なinfusion reactionの場合は、投与を中止する。
グレード2 ^(注2) 以上 の非血液毒性	投与前に、グレード1又は本剤による治療開始前のグレードになるまで休薬する。

注1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

注2：グレードはCTCAE version 3.0に準じる。

用量調節基準

副作用による休薬期間	用量調節
7日未満	同一サイクル内で、次の投与を延期する。(投与間隔は6日間以上あけること)
7日以上	同一サイクル内で、次の投与を行わない。
14日以上	初回発現：次サイクルの各投与量を25%減量する。 1サイクルの各投与量を25%減量した後の発現：次の1サイクルあたりの投与回数を2回にする。 1サイクルの投与回数を2回とした後の発現：投与を中止する。
28日超	投与中止を考慮する。

5. infusion reactionを軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。[「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照]

6. 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。

【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) 肝疾患のある又はVOD/SOSの既往歴のある患者 [肝疾患が増悪する又はVOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]
- (2) HSCT施行歴のある患者 [VOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]
- (3) 感染症を合併している患者 [骨髓抑制により感染症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」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) VOD/SOS等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与開始後は、定期的に肝機能検査を実施し、VOD/SOSを含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察すること。本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合は、HSCTの施行について慎重に判断すること。また、本剤投与後のHSCTにおいて、前処置として2種類のアルキル化剤は避け、HSCT施行後は頻回に肝機能検査を行うこと。[「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]
- (2) 骨髓抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「副作用」の項参照]
- (3) infusion reactionがあらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照]
- (4) QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は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すること。
- (5) 肺炎があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的な腭酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「副作用」の項参照]
- (6) 本剤による治療前に末梢血芽球数が10,000/ μ Lを超える場合には、ヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン等を投与し、末梢血芽球数を10,000/ μ L以下にすることが望ましい。

3. 副作用

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された164例中（日本人13例を含む）140例（85.4%）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、好中球減少64例（39.0%）、血小板減少57例（34.8%）、白血球減少40例（24.4%）、貧血37例（22.6%）、infusion reaction 28例（17.1%）、悪心25例（15.2%）、発熱性好中球減少症23例（14.0%）、疲労23例（14.0%）、リンパ球減少21例（12.8%）、 γ -GTP増加21例（12.8%）、AST (GOT) 増加17例（10.4%）、高ビリルビン血症17例（10.4%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 肝障害

VOD/SOS (2.4%)、 γ -GTP増加 (12.8%)、AST (GOT) 増加 (10.4%)、高ビリルビン血症 (10.4%)、ALT (GPT) 増加 (8.5%)、血中アルカリホスファターゼ増加 (5.5%) 等があらわれることがあるので、VOD/SOSを含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察し、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。[「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎

重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]

2) 骨髄抑制

好中球減少 (39.0%)、血小板減少 (34.8%)、白血球減少 (24.4%)、貧血 (22.6%)、発熱性好中球減少症 (14.0%)、リンパ球減少 (12.8%)、汎血球減少症 (0.6%) 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には休薬、減量、投与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」及び「重要な基本的注意」の項参照]

3) 感染症

肺炎 (2.4%)、敗血症 (1.8%)、敗血症性ショック (1.2%) 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には休薬、減量、投与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」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

4) 出血

鼻出血 (3.7%)、消化管出血 (1.2%) 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には休薬、減量、投与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」、「重要な基本的注意」の項参照]

5) infusion reaction

発熱、発疹、悪寒、低血圧等を含むinfusion reaction (17.1%) 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投与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」及び「重要な基本的注意」の項参照]

6) 腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群 (1.8%) 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等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察し、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) 腭炎

腭炎 (頻度不明)、リパーゼ増加 (6.1%)、アミラーゼ増加 (2.4%) 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には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2) その他の副作用

	5%以上	2~5%未満
消化器	悪心、嘔吐、下痢、腹痛	便秘
代謝	食欲減退	低カリウム血症、低アルブミン血症、高尿酸血症
精神・神経		不眠症、味覚異常
皮膚		そう痒症
その他	疲労、頭痛、発熱	無力症

副作用の頻度は、再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の2016年9月までの集計に基づく。

4. 高齢者への投与

高齢者ではHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。[「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「その他の注意」の項参照]

5. 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女性には、本剤を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こと。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物試験(ラット)において、臨床曝露量の1.0倍の曝露量で胚・胎児毒性(胚・胎児の死亡、上腕骨

肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形)が認められ、1.4倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている。]

(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。[本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお、ヒトIgGは母乳中へ移行することが知られている。]

6. 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及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 適用上の注意

本剤は、光の影響を受けやすいため、調製時、投与時は光(紫外線)を避けること。溶解から投与終了迄は8時間以内とすること。未使用の調製後溶液及び投与後の残液等は適切に廃棄すること。

(1)調製時

本剤は、無菌的に調製を行うこと。

1)溶解方法

1バイアルに日局注射用水4mLを加え、ゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。

溶解後に粒子や変色がないことを目視により確認すること。溶解後の液(調製後溶液:濃度0.25mg/mL)は無色澄明〜わずかに濁っており、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。

本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避け、2~8℃で遮光保存し、4時間以内に使用すること。

2)希釈方法

溶解から希釈は4時間以内に行うこと。

患者の体表面積より計算した必要量をバイアル(調製後溶液:濃度0.25mg/mL)から抜きとり、総液量約50mLとなるように点滴容器(日局生理食塩液)に加える。ゆっくりと転倒混和し、振とうは避けること。バイアル内の残液は適切に廃棄すること。

点滴容器は、ポリ塩化ビニル(PVC)製、ポリオレフィン製又はエチレン酢酸ビニル(EVA)製が望ましい。

希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、室温又は、凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

(2)投与時

1)投与経路

本剤は点滴静注とし、急速静注しないこと。

2)投与前

希釈液が2~8℃で保存されている場合は、投与約1時間前に室温に戻しておくこと。

ろ過する場合は、ポリエーテルスルホン(PES)製、ポリフッ化ビニリデン(PVDF)製又は親水性ポリスルホン(HPS)製のフィルターが望ましい。ナイロン製又は合成繊維素エステル(MCE)製のフィルターは使用しないこと。

3)投与時

室温で、50mL/時間の投与速度で1時間かけて点滴静注すること。

点滴ラインは、ポリ塩化ビニル(PVC)製、ポリオレフィン製又はポリブタジエン製が望ましい。

他剤との混注はしないこと。

8. その他の注意

(1)再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした非盲検無作為化比較試験において、全生存期間の部分集団解析の結果、HSCTが施行された患者集団において、対照(化学療法)群(n=33)に対する本剤群(n=77)のハザード比は1.376[97.5%信頼区間:0.729, 2.596]であった。また、HSCT施行100日後までの死亡は、本剤群で20/77例(26.0%)、対照群で2/33例(6.1%)であった。[「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照]

- (2)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。
- (3)ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の0.2倍以上の曝露量で精子減少ならびに前立腺及び精囊の萎縮を伴う精巣変性が認められた。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において卵巣、子宮、膣又は乳腺の萎縮が認められた²⁾。
- (4)マウスを用いた小核試験において本剤は染色体異常を誘発した。また、本剤から遊離する細胞毒性物質であるN-Ac- γ -カリケアマイシン ジメチルヒドラジド (DMH) は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を示した³⁾。
- (5)本剤のがん原性試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の0.2倍以上の曝露量で肝臓にオーバル細胞の過形成、変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。また、サルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の2.9倍の曝露量で1例に変異肝細胞巣が認められた⁴⁾。

【薬物動態】

1. 血清中濃度⁵⁾

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者に本剤を1サイクル28日(初回サイクルのみ21日)とし、1日目は0.8 mg/m²、8及び15日目は0.5 mg/m²で点滴静注したとき、162例の薬物動態解析対象集団(日本人患者13例)の血清中濃度を以下に示す。

イノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度

サイクル	第1日目の投与量 (mg/m ²)	測定日 (日)	濃度 ^{注1, 注2)} (ng/mL)			
			n	投与前	n	投与終了時
1	0.8	1	-	-	128	211 (110)
		8	151	6.84 (276)	126	194 (117)
		15	147	21.3 (168)	117	170 (46)
2	0.8	1	27	11.5 (145)	27	231 (43)
		8	24	46.8 (79)	0	NA
	0.5	1	94	38.2 (134)	80	222 (56)
		8	91	65.9 (75)	0	NA
4	0.8	1	2	78.2, 109	1	330
		8	2	164, 190	0	NA
	0.5	1	42	58.2 (49)	34	316 (119)
		8	36	89.3 (35)	0	NA

注1: 平均値 (%変動係数) (n = 1又は2の場合は個別値)、-: 測定せず、NA: データなし

注2: 濃度は1.8 mg/m²投与(1サイクルを21~28日間として0.8 mg/m²、0.5 mg/m²及び0.5 mg/m²を分割投与)したときの実測値であり、観測値が定量下限(1 ng/mL)未満の場合は0 ng/mLとして計算した。

2. 分布⁶⁻⁸⁾

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者234例(日本人13例及び外国人221例)の定常状態(4サイクル目)における総分布容積は約12Lであった。

*in vitro*試験では、N-アセチル- γ -カリケアマイシン ジメチルヒドラジド(DMH)のヒト血漿蛋白に対する結合率は約97%である。

*in vitro*試験では、N-アセチル- γ -カリケアマイシンDMHは、P-糖タンパク質の基質であることが示されている。

3. 代謝^{9, 10)}

*in vitro*試験では、N-アセチル- γ -カリケアマイシンDMHは主に非酵素的な還元で代謝されると考えられる。N-アセチル- γ -カリケアマイシンDMHはヒト血清中にはほとんど検出されない。

再発又は難治性のCD22陽性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1.8 mg/m²を1時間かけて静脈内投与^(注)した後の尿中には、N-アセチル- γ -カリケアマイシンDMH、N-アセチル- ϵ -カリケアマイシン、脱グリコシル化カリケアマイシンの四糖部分、N-アセチル- ϵ -カリケアマイシンの一酸化体及びN-アセチル- ϵ -カリケアマイシンの還元体が検出された。

注: 本剤の承認用法: 用量は1日目は0.8 mg/m²(体表面積)、8及び15日目は0.5 mg/m²(体表面積)を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。[[用法・用量]の項参照]

4. 排泄⁶⁾

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者234例(日本人13例及び外国人221例)の定常状態(4サイクル目)におけるクリアランスは0.0333 L/hrであり、終末相の半減期は12.3日であった。

【臨床成績】

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験¹⁾

1又は2レジメンの化学療法歴がある再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者^(注1)を対象として、本剤群又は対照(化学療法^(注2))群に無作為化し、有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目であるCR又はCRiを達成した患者の割合(CR+CRi率^(注3))の解析の結果は下表のとおりであり、対照群に対する本剤群の優越性が示された。

注1: フィラデルフィア染色体陽性の場合は、前治療歴としてイマチニブメシル酸塩を除く少なくとも1つのチロシンキナーゼ阻害剤に治療抵抗性又は不耐容である患者が組入れ対象とされた。また、末梢血芽球数が10,000/ μ L以下の患者が組入れ対象とされた。

注2: 「フルダラビン+シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)(FLAG)」、「シタラビン+ミトキサントロン」又は「高用量シタラビン(HIDAC)」から選択

注3: 以下の条件をすべて満たすことをCRとした。また、CRのうち血小板数又は好中球絶対数の回復(血小板数100,000/ μ L以上又は好中球絶対数1,000/ μ L以上)を伴わない場合をCRiとした。

- ・骨髄中の芽球が5%未満
- ・末梢血中の白血病芽球及び髄外病変の消失
- ・末梢血の血小板数が100,000/ μ L以上、かつ好中球絶対数が1,000/ μ L以上

寛解(CR+CRi)率の結果(2014年10月2日データカットオフ)

	本剤群 (109例)	対照群 (109例)
CR又はCRiを達成した被験者数	88/109例	32/109例
CR+CRi率% (95%信頼区間)	80.7 (72.1, 87.7)	29.4 (21.0, 38.8)
p値 ^(注4)	p<0.0001	

注4: χ^2 検定(有意水準片側0.0125)

また、全生存期間(中央値 [97.5%信頼区間])の最終解析時の結果は本剤群で7.7 [6.0, 9.2] カ月、対照群で6.7 [4.9, 8.3] カ月であり、対照群に対する本剤群の優越性は示されなかった(ハザード比0.770 [97.5%信頼区間: 0.578, 1.026]、[層別log-rank検定p=0.0203 (有意水準片側0.0104)]、2016年3月8日データカットオフ)。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

(1) *in vitro*試験¹²⁾

CD22陽性の急性リンパ性白血病細胞由来Reh、RS4;11及びSUP-B15細胞株に対して増殖抑制作用を示した。

(2) *in vivo*試験¹³⁾

Reh細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、Reh細胞株を静脈内移植した重症複合型免疫不全(SCID)マウスにおいて、がんの進展による後肢麻痺発症の抑制を示した。

2. 作用機序^{14, 15)}

本剤は、CD22抗原を発現した白血病細胞に結合し細胞内に取り込まれた後に、加水分解を受けて生じたN-アセチル- γ -カリケアマイシン ジメチルヒドラジドのジスルフィド結合が還元的に開裂され活性体となり、DNA二本鎖を切断することにより腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

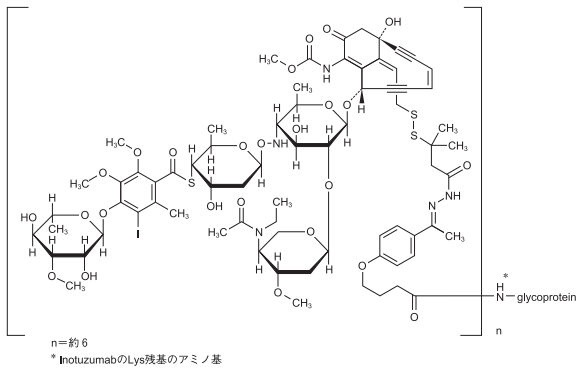
一般名: イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)

(Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)) [JAN]

本質: イノツズマブ オゾガマイシンは、抗体薬物複合体(分子量: 約159,000)であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体(分子量: 約149,000)の平均6個のLys残基に、オゾガマイシン(メチル{(1R,4Z,8S,13E)-8-(4,6-ジデオキシ-4-[[4-S]-4-[[6-デオキシ-3-O-メチル- α -L-マンノピラノシル)オキシ]-3-ヨード-5,6-ジメトキシ-2-メチルベンゾイル]-4-スルファニル- β -D-リボヘキソピラノシル)オキシ]アミノ]-2-O-[2,4-ジデオキシ-4-(N-エチルアセトアミド)-3-O-メチル- α -L-メレオペンタピラノシル]- β -D-グルコピラノシルオキシ]-13-[2-((4-[2-(1-[4-(4-アミノ-4-オキソブチル)オキシ]フェニル)エチリデン]ヒドラジニル)-2-メチル-4-オキソブチル)-2-イル]ジスルファニル)エチリデン]-1-ヒドロキシ-11-オキソビシクロ[7.3.1]トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジエン-10-イル]カルバミン酸(C₇₃H₉₇N₆O₂₅S₃; 分子量: 1,681.68)が結合している。抗体部分は、ヒトモノクローナル抗体で、マウス抗ヒトCD22抗体の相補性決定部及びヒトIgG4のフレームワーク部及び定

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、448個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4 鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

構造式：



【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ベスポンサ点滴静注用 1mg：1バイアル

【主要文献】

- | | |
|--|----------------|
| 1) 社内資料：生殖発生毒性試験 | [L20171116033] |
| 2) 社内資料：反復投与毒性試験(雌雄生殖器への影響) | [L20171116031] |
| 3) 社内資料：遺伝毒性試験 | [L20171116035] |
| 4) 社内資料：反復投与毒性試験(前腫瘍性/腫瘍性病変) | [L20171116032] |
| 5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(B1931022試験) | [L20171116016] |
| 6) 社内資料：母集団薬物動態解析 | [L20171116017] |
| 7) 社内資料：タンパク結合率に関する試験 | [L20171116018] |
| 8) 社内資料：トランスポーターに関する試験 | [L20171116020] |
| 9) 社内資料：代謝経路に関する試験(<i>in vitro</i>) | [L20171116023] |
| 10) 社内資料：代謝経路に関する試験(<i>in vivo</i>) | [L20171116024] |
| 11) Kantarjian H.M. et al. : N Engl J Med 375(8) : 740, 2016 | [L20171120061] |
| 12) 社内資料：薬効薬理試験(<i>in vitro</i>) | [L20171116028] |
| 13) 社内資料：薬効薬理試験(<i>in vivo</i>) | [L20171116029] |
| 14) 社内資料：作用機序に関する試験 | [L20171116027] |
| 15) Shor, B. et al. : Mol Immunol 67(2 Pt A) : 107, 2015 | [L20171120060] |

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7