

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

抗腫瘍性抗生物質結合抗CD22モノクローナル抗体

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

生物由来製品

毒薬

処方箋医薬品[※]

注意－医師等の処方箋により使用すること

剤	形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製 剤 の 規 制 区 分		生物由来製品、毒薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量		1バイアル中 イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）1mg
一 般 名		和名：イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination) (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日		製造販売承認年月日：2018年1月19日 薬価基準収載年月日：2018年4月18日 販売開始年月日：2018年4月18日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名		製造販売：ファイザー株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口		ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2021 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	7
5. 化学名（命名法）又は本質	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7
III. 有効成分に関する項目	8
1. 物理化学的性質	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形	9
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	17
5. 臨床成績	21
VI. 薬効薬理に関する項目	40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	40
2. 薬理作用	40
VII. 薬物動態に関する項目	51
1. 血中濃度の推移	51
2. 薬物速度論的パラメータ	56
3. 母集団（ポピュレーション）解析	57
4. 吸収	57
5. 分布	57
6. 代謝	59
7. 排泄	60
8. トランスポーターに関する情報	61
9. 透析等による除去率	61
10. 特定の背景を有する患者	61
11. その他	62

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	63
1. 警告内容とその理由	63
2. 禁忌内容とその理由	64
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	64
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	64
5. 重要な基本的注意とその理由	65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	68
7. 相互作用	72
8. 副作用	72
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	79
10. 過量投与	79
11. 適用上の注意	80
12. その他の注意	82
IX. 非臨床試験に関する項目	85
1. 薬理試験	85
2. 毒性試験	85
X. 管理的事項に関する項目	89
1. 規制区分	89
2. 有効期間	89
3. 包装状態での貯法	89
4. 取扱い上の注意	89
5. 患者向け資材	89
6. 同一成分・同効薬	89
7. 国際誕生年月日	89
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	90
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	90
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	90
11. 再審査期間	90
12. 投薬期間制限に関する情報	90
13. 各種コード	90
14. 保険給付上の注意	90
XI. 文献	91
1. 引用文献	91
2. その他の参考文献	92
XII. 参考資料	93
1. 主な外国での発売状況	93
2. 海外における臨床支援情報	95
XIII. 備考	97
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	97
2. その他の関連資料	97

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベスポンサ〔一般名：イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）〕は、細胞傷害性抗腫瘍性抗生物質であるカリケアマイシン誘導体を、ヒト化抗 CD22 モノクローナル抗体（イノツズマブ）にリンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）として開発された。抗体医薬品と低分子医薬品を組み合わせることで殺腫瘍細胞効果を抗原特異的に発揮するよう設計された医薬品である。

初発急性リンパ性白血病（ALL）では多剤併用の寛解導入療法により 80%以上は寛解するものの、半数以上の患者は再発し、20%弱は初回治療に抵抗性を示す。こうした再発又は難治性 ALL の予後は不良であり、長期生存を目指すサルベージ療法による寛解率は 30～50%程度¹⁾である。第 2 寛解期以降で長期生存が望める治療法のひとつは造血幹細胞移植（HSCT）²⁾で、良好な治療成績を得るためには HSCT 施行前に微小残存病変（MRD）陰性を達成することが重要³⁾とされている。

しかし現在、再発又は難治性 ALL に対する標準的なサルベージ療法は確立されておらず、複数のサルベージ療法が用いられているものの、それらの治療レジメンによる寛解率は低く、大部分の患者が長期生存を達成していない¹⁾。したがって、HSCT の施行と施行後の治癒を得るために、寛解と MRD 陰性を達成できる新たなサルベージ療法が求められている。

ALL の約 80%は B 細胞由来であり、かつ B 細胞由来 ALL の 99%は CD22 陽性である⁴⁾。ベスポンサはこの CD22 陽性細胞に特異的に送達され、細胞内に放出されたカリケアマイシン誘導体が DNA の 2 本鎖を切断して^{5)、6)、7)} CD22 陽性細胞のアポトーシスを誘導することで^{8)、9)}、より高い血液学的完全寛解〔完全寛解（CR）及び血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）〕と MRD 陰性の達成を目指すものである。

ベスポンサは、再発又は難治性の CD22 陽性 B 細胞性 ALL 患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）において、治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して有意に高い血液学的完全寛解率※を示した。この結果からベスポンサは再発又は難治性 ALL 治療に有用と考えられたため、ファイザー株式会社は 2017 年 4 月、ベスポンサを「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」を適応症として申請し、2018 年 1 月に承認された。

※血液学的完全寛解率：片側 $p < 0.0001$ （有意水準 0.0125）、 χ^2 検定

2. 製品の治療学的特性

- (1) ベスポンサは、ヒト化抗 CD22 モノクローナル抗体（イノツズマブ）に、オゾガマイシン（細胞傷害性抗腫瘍性抗生物質カリケアマイシン誘導体+リンカー）のリンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (2) CD22 陽性細胞に特異的に送達され、細胞内に取り込まれた後にカリケアマイシン誘導体を遊離し、CD22 陽性細胞のアポトーシスを誘導する。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (3) 単剤で週に 1 回、1 時間以上かけて投与する点滴静注用製剤である。

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 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）、8 及び 15 日目は $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ （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 HSCT 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。

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

- (4) 再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者に対して、ベスポンサの有効性が認められた〔国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）〕。

1) 血液学的完全寛解（CR+CRi）率※は、ベスポンサ群で 80.7%、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 29.4% [片側 $p < 0.0001$ （有意水準 0.0125）、 χ^2 検定] であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群に対するベスポンサ群の優越性が検証された。

※CR、CRi は評価項目判定委員会（EAC）判定による。

2) 全生存（OS）期間の中央値は、ベスポンサ群で 7.7 ヶ月、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6.7 ヶ月であった。ハザード比は 0.770 [片側 $p = 0.0203$ （有意水準 0.0104）、層別 log-rank 検定] であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群に対するベスポンサ群の優越性は示されなかった。

（「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

- (5) 特に注意すべき有害事象として、HSCT 施行後の静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）の発現が報告されている〔国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）〕。

ベスポンサとの因果関係を問わない VOD/SOS^{a)} は 164 例中 22 例（13.4%）に発現した。そのうち 5 例（3.0%）は HSCT 施行（前処置開始）までに発現し、17 例は HSCT を施行した 77 例において発現した（HSCT 施行例 77 例における発現率 22.1%）。また、17 例中 5 例に死亡が認められた。

a) 試験薬との因果関係を問わない、無作為割り付け後 2 年間に発現したすべての VOD/SOS。

（「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」及び「VIII-1. 警告内容とその理由」の項参照）

- (6) 安全性〔国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）〕

ベスポンサ群において、安全性解析対象 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（GGT）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）

重大な副作用として、VOD/SOS を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、肺炎が報告されている。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド (「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

＜希少疾病用医薬品の指定について＞

本剤は、「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」を予定効能又は効果として2017年3月24日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受けている〔指定番号：（29薬）第401号〕。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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) 流通・使用上の制限事項

本剤の処方元の情報を確認の上、施設要件や全例調査の契約状況に応じて納品されるよう納入管理を行う。

6. RMP の概要

(令和 4 年 11 月 30 日提出)

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 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】
静脈閉塞性肝疾患／類洞閉塞症候群を含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、腫瘍崩壊症候群、Infusion Reaction、肺炎	間質性肺疾患、炎症性消化管事象、生殖発生毒性、QTc 間隔延長	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
・ 該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベスポンサ点滴静注用 1mg

(2) 洋名

BESPONSA Injection 1mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination) (JAN)

inotuzumab ozogamicin (INN)

(3) ステム（stem）

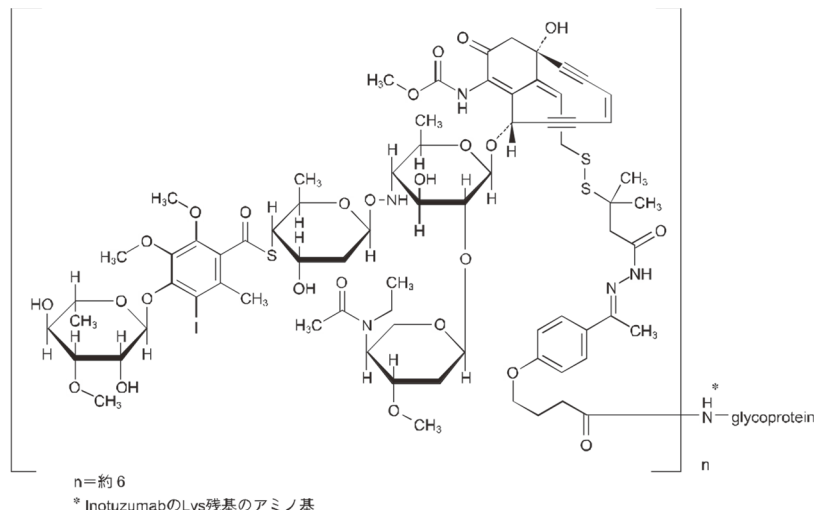
モノクローナル抗体：-mab

ヒト化起源：-zumab

腫瘍：-t(u)zumab

3. 構造式又は示性式

イノツズマブ オゾガマイシンは、抗体薬物複合体であり、イノツズマブ（遺伝子組換えモノクローナル抗体）の平均 6 個の Lys 残基に、オゾガマイシンが結合している。



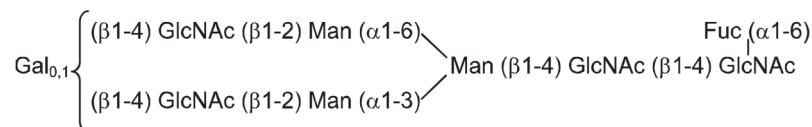
イノツズマブのアミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖 DVQVTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSLA NSYGNTFLSW YLHKPGKAPQ
LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCLOQTHQP
YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYRFT NYWIHWVRQA PGQGLEWIGG
INPGNNYATY RRKFQGRVTM TADTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCTREG
YGNYGAWFAY WGQCTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK
TYTCNVDHKP SNTKVDKRV E SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPVLD
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLISLSLGK

H鎖 N298：糖鎖結合；K247、K291、K335、K393：薬物結合可能部位；K448：部分的プロセッシング；L鎖 C219－H鎖 C135、H鎖 C227－H鎖 C227、H鎖 C230－H鎖 C230：ジスルフィド結合

イノツズマブの主な糖鎖の推定構造：



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

4. 分子式及び分子量

イノツズマブ

分子式： $\text{C}_{6518}\text{H}_{10002}\text{N}_{1738}\text{O}_{2036}\text{S}_{42}$ （タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 $\text{C}_{2206}\text{H}_{3381}\text{N}_{585}\text{O}_{676}\text{S}_{16}$ 、L鎖 $\text{C}_{1053}\text{H}_{1624}\text{N}_{284}\text{O}_{342}\text{S}_5$

分子量：約 149,000

オゾガマイシン

分子式： $\text{C}_{73}\text{H}_{97}\text{IN}_6\text{O}_{25}\text{S}_3$

分子量：1,681.68

イノツズマブ オゾガマイシン

分子式：—

分子量：約 159,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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{(1*R*, 4*Z*, 8*S*, 13*E*)-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*-トレオ-ペントピラノシル]- 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-オキソブタン-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-ジイン-10-イル}カルバミン酸 ($\text{C}_{73}\text{H}_{97}\text{IN}_6\text{O}_{25}\text{S}_3$; 分子量: 1,681.68)) が結合している。抗体部分は、ヒト化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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（治験番号）：CMC-544、PF-05208773

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明〜わずかに濁った液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点 (pI) : 7.0〜8.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-55±10℃	エチレン酢酸ビニル製袋	60 ヲ月	規格内
加速試験	-20±5℃	エチレン酢酸ビニル製袋	4 週間	規格内

測定項目：性状（外観）、確認試験、pH、純度試験、総カリケアマイシン誘導体、生物活性、定量 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

非開示

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時調製して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

1 バイアル中

販売名	ベスポンサ点滴静注用 1mg
外観	
バイアル	褐色ガラス製バイアル
バイアル容量	20mL
性状	凍結乾燥製剤：白色～類白色の粉末又は塊 溶解後の液（調製後溶液）：無色澄明～わずかに濁っている

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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.4～8.6（0.25mg/mL 注射用水）

浸透圧：165～245mOsm/kg（0.25mg/mL 注射用水）

比重：1.02g/mL（20℃）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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 （注射用水 4mL で溶解した後の有効成分の濃度は 0.25mg/mL）	
添加剤	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	2.3mg
	塩酸	適量

本剤は保存剤を含有していない。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

非結合カリケアマイシン誘導体、非結合抗体及び凝集体

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	60 ヶ月	褐色バイアル 密栓	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH	12 ヶ月	褐色バイアル 密栓	規格内
保存温度変換 試験	-20±5℃で1 ヶ月保存後、 25±2℃/60±5%RH で12 ヶ月保存		褐色バイアル 密栓	規格内
光安定性試験	25℃ 白色蛍光灯 及び 近紫外蛍光ランプ	総照度： 120 万 lux・hr 以上 及び 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ²	褐色バイアル 密栓 + 紙箱	規格内
			褐色バイアル 密栓	非結合カリケアマイ シシ誘導体に増加が認められた(規 格外)。

測定項目：性状（外観）、確認試験、pH、純度試験、水分*、不溶性異物*、不溶性微粒子、
総カリケアマイシシ誘導体、生物活性、定量 等

*：光安定性試験では未実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

薬剤調製時の注意

本剤は光の影響を受けやすいため、調製時は光（紫外線）を避けること。

本剤は、無菌的に調製を行うこと。

溶解方法

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

希釈方法

- (1) 溶解から希釈は4 時間以内に行うこと。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。

溶解後の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
溶解後の 安定性試験	5±3℃	16 時間	褐色バイアル 開放	変化なし

試験項目：性状（外観）、確認試験、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、総カリケアマイ
シン誘導体、生物活性、定量 等

試 料：長期保存試験後の試料

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

1 バイアル

（3）予備容量

該当資料なし

（4）容器の材質

バイアル：褐色ガラス（日本薬局方 7.01）

ゴム栓：ブチルゴム（日本薬局方 7.03）

クリンプシールキャップ：アルミ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、適応となる患者の選択を行うこと。

5.3 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。[7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、15.1.1 参照]

<解説>

- 5.1 本剤は、ヒト化抗 CD22 モノクローナル抗体に抗腫瘍性抗生物質であるカリケアマイシンの誘導体を結合させた抗体薬物複合体で、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、遊離したカリケアマイシン誘導体が殺細胞活性を発揮して抗腫瘍作用を示す。本剤が適性に使用されるために CD22 抗原が陽性であることが重要であることから、設定した。

（「VI-2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

[参考]

CD22 は、B 細胞に特異的な I 型膜貫通型糖タンパク質である。Siglec (Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins) ファミリーに属する細胞表面受容体であり、その細胞ドメインは細胞内シグナル伝達を負に制御すると考えられている¹⁰⁾。CD22 は、B 細胞性急性リンパ性白血病の 99%以上に発現しているといわれている。

- 5.2 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11)、12)} で本剤が投与された患者のうち、放射線療法の既往歴がある患者の割合は 22.0%、HSCT 施行歴のある患者は 17.7%、1 次治療施行歴のある患者は 67.7%、2 次治療施行歴のある患者は 31.1%であった。これらの患者におけるベースラインでの血小板数の中央値は 54,000/ μ L（範囲：2,000～319,000）であった。ベースラインでの血小板数の範囲の広さは、骨髄における様々な程度の白血病浸潤の影響とともに、HSCT の前処置を含めた広範な細胞傷害性の前治療の影響を大きく反映していると考えられる。本剤の重大な副作用として骨髄抑制があるので、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が重要であると考え、設定した。

（「V-5.（2）5）国際共同第Ⅲ相試験 [B1931022 試験]」及び
「V-5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

5.3 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11）、12）}では、本剤群 164 例中 77 例、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 162 例中 33 例で治験薬投与終了後に HSCT が施行された。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で、治験担当医師が選択した標準化学療法群（33 例）に対する本剤群（77 例）のハザード比は 1.376 [97.5%CI : 0.729、2.596]）であった。本剤群では 46 例（59.7%）、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 19 例（57.6%）で移植後の死亡が認められ、原疾患の再発以外での死亡は、それぞれ 30 例（39.0%）と 9 例（27.3%）であった。移植後 100 日までの死亡率は、本剤群で 20.8%、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 6.1%であり、原疾患の再発以外での死亡率は、それぞれ 20.1%と 6.1%であった。本剤が投与された患者での移植後 100 日までの再発以外の死亡率の上昇は静脈閉塞性肝疾患（VOD）の発現頻度増加及び移植後に発現した他の合併症によるものと考えられ、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慎重に判断することが重要であると考え、設定した（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、
「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6.（1）合併症・既往歴等のある患者」、
「Ⅷ-6.（8）高齢者」及び「Ⅷ-12.（1）臨床使用に基づく情報」の項参照）

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）、8 及び 15 日目は $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

総投与量

再発又は難治性非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者を対象とした単剤投与試験 (B1931002 試験)¹³⁾ で本剤の最大耐量 (MTD) と判定された用量 (4 週間に 1 回 1.8mg/m² 投与) に基づき、総投与量を 1.8mg/m²/cycle に設定した。日本人の再発又は難治性 B 細胞性 NHL 患者を対象とした国内第 I 相試験 [B1931016 試験 (3129K1-103-JA)]¹⁴⁾ の結果、日本人患者でも 1.8mg/m²/cycle は忍容可能であると判断された。なお、再発又は難治性の ALL 患者では、1.8mg/m²/cycle を超える用量は検討しておらず、MTD は確立されていない。

分割投与

分割投与レジメン (21～28 日間を 1 サイクルとして 1 日目、8 日目、15 日目に投与) は、非臨床試験¹⁵⁾ の成績をもとに設定した。

B 細胞性 ALL 細胞株は、B 細胞性 NHL 細胞株と比較してカリケアマイシン及び本剤に対する感受性が高く、分割投与による曝露でも十分に ALL 細胞株の細胞死を誘導することが可能であったことが示されている¹⁵⁾。また、分割投与により投与期間中の腫瘍細胞の薬剤曝露が維持されることが期待できる。さらに、分割投与により 1 回の投与量が減るため、本剤に関連する毒性を軽減させることが可能であると考えられる。

サイクルごとの用量

海外第 I / II 相試験 (B1931010 試験)¹⁶⁾ の第 I 相用量漸増コホートで、1.2mg/m²/cycle 用量群 (1 日目に 0.8mg/m²、15 日目に 0.4mg/m² を投与)、1.6mg/m²/cycle 用量群 (1 日目に 0.8mg/m²、8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.4mg/m² を投与)、及び 1.8mg/m²/cycle 用量群 (1 日目に 0.8mg/m²、8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5mg/m² を投与) について検討した。1.8mg/m²/cycle 用量群 9 例中 1 例に用量制限毒性であるリパーゼ増加が認められた。また、グレード 3 以上の肝臓関連の有害事象^{a)} (ALT 増加) は 1.6mg/m²/cycle 用量群及び 1.8mg/m²/cycle 用量群でそれぞれ 1 例報告された。これら 3 用量群のすべてで寛解達成率が認められたが、1.8mg/m²/cycle 用量群では寛解率が最も高く、寛解達成例全例が MRD 陰性を達成した。1.8mg/m²/cycle 用量群で寛解率及び MRD 陰性率が最も高かったこと、また速やかに寛解導入する効果を考慮して、本剤の用量を 1.8mg/m²/cycle と設定した。

国際共同第 III 相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} では、1 サイクル目は 21 日間、1.8mg/m²/cycle (1 日目に 0.8mg/m²、8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5mg/m² を投与、寛解を達成した患者又は毒性からの回復が必要な患者は 28 日間に延期可能)、2 サイクル目以降は 1 サイクル 28 日間とし、寛解を達成しなかった場合は 1.8mg/m²/cycle の投与量を維持した。寛解が得られた場合は標的を介したクリアランスによる消失を上乗せした用量 (1 日目 0.8mg/m²) は必要ないと考え、投与量を 1.5mg/m²/cycle (1 日目、8 日目及び 15 日目にそれぞれ 0.5mg/m² を投与) に減量した。その結果、治験担当医師が選択した標準化学療法に対する優越性が寛解率及び MRD 陰性率にて検証されている。

なお、日本人 ALL 患者に対して本剤の分割投与 (1 日目に 0.8mg/m²、8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5mg/m² を投与) の経験がなかったため、国際共同第 III 相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} で本剤群に割り付けられた最初の日本人 6 例で分割投与レジメンの安全性と忍容性が確認された。その結果、1 件の用量制限毒性 [DLT (VOD/SOS)] 発現が認められたものの、その発現率は 16.7% (1/6 例) と事前に規定した 33% を超えていなかったため、日本人患者に対しても本剤の分割投与は忍容可能であると判断された。

a) 初回投与から最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS (データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日)。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

投与期間：

再発又は難治性非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした臨床試験（B1931007 試験）¹⁷⁾ で本剤の投与サイクル数の増加と血清ビリルビン増加の関連性が示唆された。そこで、薬剤の蓄積による肝毒性のリスクを低減するために、国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11)、12)} では投与は最大 6 サイクルまで可能としたが、HSCT 施行前の本剤の投与は 2 サイクルもしくは CR/CRi を達成するための最小限のサイクル数に限定することを推奨した。

B1931022 試験で認められたグレード 3 以上の有害事象^{a)} の多くは、投与サイクルに伴う発現頻度の増加傾向は認められなかった。しかしながら、本剤の最も重要で重篤な有害事象^{a)} である VOD/SOS については、HSCT の施行なしで発現した VOD/SOS は 5/164 例（3.0%）、HSCT の施行後に発現した VOD/SOS は 18/79 例（22.8%）であり、HSCT を施行しなかった患者と比較して、HSCT を施行した患者で VOD/SOS のリスクが高くなる傾向が認められた。さらに、HSCT を施行した患者では、HSCT 施行後の VOD/SOS 発現との関連性を検討した単変量解析の結果、HSCT 施行前の投与サイクル数が多いほど HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクが高まる可能性が示唆された〔治験薬投与サイクル数（連続）：オッズ比：1.558、95%CI：1.005、2.418、 $p=0.048$ 〕。また、多変量解析の結果からは、統計的有意差は認められなかったものの HSCT 施行前の投与サイクル数（4 サイクル以上）が HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクを増加させる可能性が示唆された。そのため、HSCT を施行する場合、HSCT 施行前の本剤の投与サイクル数は少ないほうが望ましいと考える。

HSCT を施行しない場合は、安全性の観点からは大きな懸念はなく、また、HSCT 施行例と比べて VOD/SOS のリスクは高くなかった。B1931022 試験で、HSCT の施行なしで VOD/SOS を発現した 5 例の投与サイクル数の内訳は、1 サイクルが 3 例、3 サイクル及び 6 サイクルが各 1 例であり、HSCT を施行しない場合には投与サイクル数の増加による VOD 発現頻度の増加は認められなかった。したがって、HSCT の施行予定の有無により、本剤の投与サイクル数を設定することが望ましいと考え、設定した。

なお、B1931022 試験^{11)、12)} 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1931010 試験）¹⁶⁾ を併合した母集団薬物動態解析、並びに B1931022 試験^{11)、12)} における本剤の濃度の実測値の比較から、再発又は難治性 ALL 患者における薬物動態に日本人と外国人の間に明確な差はないことが示されている。

a) 初回投与から最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）とすること。なお、骨髓中の芽球が 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。

7.2 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。

7.2.1 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。[1.2、5.3、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1 参照]

7.2.2 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。

7.3 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。

7.4 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/ μL 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/ μL 以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/ μL ^{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/ μL 以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000/ μL 未満 又は血小板数 50,000/ μL ^{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/μL 以上、かつ血小板数が 50,000/μL 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/ALT 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/ALT 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	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。

7.5 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。[11.1.5 参照]
7.6 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。

<解説>

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11)、12)} では、1 サイクル目は 21 日間（寛解を達成した患者又は毒性からの回復が必要な患者は 28 日間に延長可能）として、1.8mg/m²/cycle（1 日目に 0.8mg/m²、8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5mg/m²を投与）、2 サイクル目以降は 1 サイクル 28 日間として、寛解を達成しなかった場合は 1.8mg/m² の投与量を維持し、寛解が得られた場合は 1.5mg/m²/cycle（1 日目、8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5mg/m²を投与）に減量したところ、治験担当医師が選択した標準化学療法に対する優越性が認められた。なお、寛解の定義は、改変 Cheson 基準¹⁸⁾に基づいて設定した。

B1931022 試験でのサイクルごとの投与量

	投与量 mg/m ² （体表面積）		
	1 日目	8 日目 ^{a)}	15 日目 ^{a)}
1 サイクル目 21～28 日間 ^{b)}	0.8	0.5	0.5
2 サイクル目以降 28 日間 ^{c)}	CR 又は CRi が得られた場合		
	0.5	0.5	0.5
	CR 又は CRi が得られなかった場合		
	0.8	0.5	0.5

a) ±2 日（投与間隔は少なくとも 6 日間おくこと）

b) 寛解〔完全寛解（CR）又は血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）〕を達成した場合又は毒性からの回復が必要な場合は、1 サイクル目を 28 日間まで延ばすことができる。

c) 21～28 日目は休薬する。

（「V-5.（4）2）有効性検証試験」の項参照）

7.2 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11)、12)} では、HSCT 施行後の VOD/SOS 発現との関連性を検討した単変量解析の結果、HSCT 施行前の投与サイクル数が多いほど HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクが高まる可能性が示唆された〔治験薬投与サイクル数（連続）：オッズ比：1.558、95%CI：1.005、2.418、p=0.048〕。また、多変量解析の結果からは、統計的有意差は認められなかったものの HSCT 施行前の投与サイクル数（4 サイクル以上）が HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクを増加させる可能性が示唆された。したがって、HSCT 施行を予定している場合の本剤の投与サイクル数は少ない方が望ましいと考え、投与サイクル数の上限を 3 サイクルと設定した。なお、3 サイクルまでに寛解を達成した場合には、HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクを最小限に抑えるという観点から、その後も本剤の投与を継続するのではなく、速やかに HSCT を施行することが適切であると考えられる。

HSCT を施行しなかった患者では、初回～3 サイクル投与された患者と比較して、4～6 サイクル投与された患者の方が、DoR（中央値：2.5 カ月 vs 4.2 カ月、ハザード比：4.726、95%CI：2.310、9.667）及び OS（中央値：5.3 カ月 vs 8.0 カ月、ハザード比：1.750、95%CI：0.829、3.695）ともに長い傾向が認められた。また、少数例だが、本剤の投与で寛解を達成し、HSCT を施行しなかった患者のうち、18 カ月時点で生存していた 5 例中 3 例は、4 サイクル以降も投与を継続していた。したがって、有効性の観点から HSCT を施行しない場合で 3 サイクルに寛解を達成した場合は、寛解を維持し生存期間を延長することを目的として、最大サイクル数を 6 サイクルと設定した。

B1931022 試験の intent-to-treat (ITT) 集団で、本剤の投与により CR/CRi を達成した 120 例のうち、Cycle 1 で最初に CR/CRi を達成した患者は 70.8% (85/120 例)、Cycle 2 では 25.8% (31/120 例)、Cycle 3 では 3.3% (4/120 例) であり、全例が 3 サイクルまでに CR/CRi を達成していた。4 サイクル以降に CR/CRi を達成した患者はいなかった。したがって、1~3 サイクルで CR/CRi が得られなかった患者に本剤の投与を継続しても、CR/CRi を達成する可能性は低いと考えられる。さらに、本剤の投与により CR/CRi を達成した患者が、MRD 陰性を達成するのに必要な投与サイクル数は、1~3 サイクルであることも示唆された。したがって、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と設定した。

なお、本剤の臨床試験では最大で 6 サイクルまで投与可能としており、7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立されていないため、最大サイクル数を 6 サイクルと設定した。

(「V-2. 効能又は効果に関連する注意」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、
「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、
「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」、「VIII-6. (8) 高齢者」、
「VIII-8. 副作用」及び「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照)

7.3 本剤の臨床試験では最大で 6 サイクルまで投与可能としており、7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立されていないため設定した。

7.4 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} では、本剤の投与中止・休薬・減量の基準を設定し、当該基準に従うことにより本剤は忍容可能であったことから設定した。

7.5 infusion reaction は、モノクローナル抗体製剤を点滴静注する際に発現する可能性があるため、infusion reaction を軽減させるために、一般的に、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与する¹⁹⁾。本剤でもこれらの薬剤の前投与が望ましいと考えられるため設定した。なお、これらの薬剤を用いた予防投与は日本では承認されていない。投与に際しては各薬剤の最新の添付文書を確認すること。

なお、ALL 又は NHL 患者を対象とした本剤のすべての臨床試験で、治験実施計画書で infusion reaction を軽減させるための前投与を規定していた。そのため、前投与を行わなかった場合の本剤投与による infusion reaction の発現状況に関する情報は得られていない。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

7.6 本剤の ALL 患者を対象とした臨床試験では他の抗悪性腫瘍剤との併用について検討しておらず、その有効性及び安全性が確立されていないため設定した。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は、再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病で承認を取得した。

本剤の製造取得販売承認申請には、再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした国際共同試験及び外国試験の 2 試験の成績を評価資料とし、主にこれらの試験より有効性及び安全性を評価した。

再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした国内試験、国際共同試験及び外国試験を含む 9 試験の成績を主に安全性データとして、さらに再発又は難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象とした医師主導臨床試験（ⅡR）の成績を有効性及び安全性データとして参考資料とした。

日本における臨床データパッケージ

国内	外国
<u>評価資料</u>	外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1931010） イノツズマブ オゾガマイシン 72例
	国際共同第Ⅲ相試験（B1931022） 全体で 326例（日本人 20例） （CR+CRi 率の解析：全体 218例、日本人 17例） ・被験薬：イノツズマブ オゾガマイシン ・対照薬：FLAG、ミトキサントロンとシタラビン、高用量シタラビン

参考資料

第Ⅰ相 B1931016: NHL、単剤 13例 B1931005: NHL、R 併用 10例	MDACC 医師主導第Ⅱ相：ALL、単剤/R 併用*
	第Ⅰ相 B1931002: NHL、単剤 79例 第Ⅰ/Ⅱ相 B1931004: NHL、R 併用 119例 第Ⅱ相 B1931001: NHL、R 併用 63例 第Ⅲ相 B1931006: NHL、R 併用 29例
第Ⅰ相 B1931003: NHL、R+化学療法併用 103例（日本人 31例） 第Ⅱ相 B1931007: NHL、単剤 81例（日本人 24例） 第Ⅲ相 B1931008: NHL、R 併用 338例（日本人 73例）	

CR+CRi：完全寛解＋血球数の回復を伴わない完全寛解、MDACC：MD Anderson Cancer Center、
 FLAG：フルダラビン＋シタラビン＋顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、ALL：急性リンパ性白血病、
 NHL：非ホジキンリンパ腫、R：リツキサン

*：MDACC 医師主導第Ⅱ相試験は公表論文のみ

評価資料

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数)	用法及び用量	安全性	有効性	薬物動態
第Ⅰ/Ⅱ相試験 (用量漸増) B1931010 [米国]	非盲検、単 群、多施設 共同	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血 病患者 <u>第Ⅰ相部分</u> ・用量漸増コホート (24/24) ・拡大コホート (13/13) <u>第Ⅱ相部分</u> (35/35)	静脈内投与 1 サイクル (28 日間) あたり 2 回 又は 3 回に分割して週 1 回投与 <u>第Ⅰ相部分</u> ・用量漸増コホート： 本剤 1.2、1.6 又は 1.8mg/m ² ・拡大コホート： 本剤 1.8mg/m ² 、CR 又は CRi 達成後 は 1.6mg/m ² に減量 <u>第Ⅱ相部分</u> ： 本剤 1.8mg/m ² 、CR 又は CRi 達成後 は 1.6mg/m ² に減量	○	○	○
第Ⅲ相試験 (比較) B1931022 [日本、米国等 19 カ国]	無作為化、 非盲検、実 薬対照、国 際共同	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血 病患者 (307/326)	静脈内投与 <u>本剤群</u> ： 1 サイクル (21～28 日間) あたり 本剤 1.8mg/m ² (CR 又は CRi 達成後 1.5mg/m ² に減量) を 3 回に分割し て週 1 回投与 <u>治験担当医師が選択した標準化学 療法群</u> ： FLAG ^{a)} 、MXN/Ara-C ^{b)} 又は HIDAC ^{c)}	○	○	○

CR：完全寛解、CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解

a) 1 サイクル 28 日間、シタラビン (1～6 日目、2g/m²/日) + フルダラビン^{*1} (2～6 日目、30mg/m²/日) + G-CSF 製剤^{*2} (5 μg/kg/日又は各施設の標準治療)

b) 1 サイクル 15～20 日間、ミトキサントロン^{*2} (1～3 日目、12mg/m²/日) + シタラビン^{*2} (1 日目、200mg/m²/日)

c) シタラビン^{*2} (1～6 日目、3g/m²) を 12 時間ごとに 1 サイクルに最大 12 回

*1：急性リンパ性白血病は未承認

*2：国内における承認された用法及び用量とは異なる。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、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 0.8mg/m² (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5mg/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。

参考資料

試験の種類 治験番号 [実施国]	試験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数)	用法及び用量	安全 性	有効 性	薬物 動態
第 I 相試験 (用量漸増) B1931002 [米国、ドイツ 等 7 カ国]	非盲検、国 際共同	B 細胞性非ホジキンリン パ腫患者 <u>パート 1</u> (36/36) <u>パート 2</u> (43/43)	静脈内投与 <u>パート 1</u> (用量漸増コホート) : 1 サイクル (21 日間) 本剤 0.4、0.8、1.34、1.8 又は 2.4mg/m ² (MTD 導入コホート) : 1 サイクル (28 日間)、本剤 1.8mg/m ² <u>パート 2</u> (MTD 拡大コホート) : 1 サイクル (28 日間)、本剤 1.8mg/m ²	○	—	○
第 I 相試験 B1931003 [日本、米国等 9 カ国]	非盲検、国 際共同	CD22 陽性非ホジキンリ ンパ腫患者 <u>第 1 群</u> (48/48) <u>第 2 群</u> (55/55)	静脈内投与 1 サイクル (21 日間) <u>第 1 群</u> : 本剤 0.8 又は 1.3mg/m ² (2 日目) + R-CVP ^{a)} <u>第 2 群</u> : 本剤 0.8mg/m ² (2 日目) + R-GDP ^{b)}	○	—	○
第 I 相試験 B1931005 [日本]	非盲検、多 施設共同	B 細胞性非ホジキンリン パ腫患者 (10/10)	静脈内投与 1 サイクル (28 日間) リツキシマブ ^{c)} 375mg/m ² (1 日目) + 本剤 1.8mg/m ² (2 日目)	○	—	○
第 I 相試験 B1931016 [日本]	非盲検、多 施設共同	B 細胞性非ホジキンリン パ腫患者 (13/13)	静脈内投与 1 サイクル (28 日間) 本剤 1.3 又は 1.8mg/m ²	○	—	○
第 I / II 相試験 B1931004 [米国、英国等 12 カ国]	非盲検、国 際共同	濾胞性リンパ腫又はびま ん性大細胞型 B 細胞非ホ ジキンリンパ腫患者 <u>パート 1</u> (15/15) <u>パート 2</u> (103/104)	静脈内投与 1 サイクル (28 日間) <u>パート 1</u> (用量漸増パート) : リツキシマブ ^{c)} 375mg/m ² (1 日目) + 本剤 0.8、1.3 又は 1.8mg/m ² (2 日目) <u>パート 2</u> (用量拡大パート) : リツキシマブ ^{c)} 375mg/m ² (1 日目) + 本剤 1.8mg/m ² (2 日目)	○	—	○
第 II 相試験 B1931001 [日本、米国等 8 カ国]	非盲検、国 際共同	再発又は難治性の CD22 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者 (63/63)	静脈内投与 1 サイクル (21 日間) リツキシマブ ^{c)} 375mg/m ² (1 日目) + 本剤 1.8mg/m ² (2 日目)	○	—	○
第 II 相試験 B1931007 [日本、米国等 9 カ国]	非盲検、国 際共同	リツキシマブと化学療法 又は抗 CD20 放射免疫療法 不応の再発又は難治性の 低悪性度非ホジキンリン パ腫患者 (81/81)	静脈内投与 1 サイクル (28 日間) 本剤 1.8mg/m ²	○	—	○

参考資料（続き）

試験の種類 治験番号 [実施国]	試験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数)	用法及び用量	安全 性	有効 性	薬 物 動 態
第Ⅲ相試験 B1931006 ^{d)} [米国、スペイン 等9カ国]	無作為化、 非盲検、実 薬対照、国 際共同	再発又は難治性の CD22 陽性濾胞性 B 細胞性非ホ ジキンリンパ腫患者 第1群 (15/15) 第2群 (13/14)	静脈内投与 第1群：1 サイクル (28 日間) リツキシマブ ^{c)} 375mg/m ² (1 日目) ＋本剤 1.8mg/m ² (2 日目) 第2群：1 サイクル (21 日間) R-CVP ^{e)} 又は R-FND ^{f)}	○	－	○
第Ⅲ相試験 B1931008 ^{d)} [日本、米国等 22 カ国]	無作為化、 非盲検、実 薬対照、国 際共同	大量化学療法の適応とな らない再発又は難治性の CD22 陽性中悪性度非ホ ジキンリンパ腫患者 第1群 (165/166) 第2群 (167/172)	静脈内投与 第1群：1 サイクル (28 日間) リツキシマブ ^{c)} 375mg/m ² (1 日目) ＋本剤 1.8mg/m ² (2 日目) 第2群：1 サイクル (28 日間) リツキシマブ ^{c)} 375mg/m ² (1 日目) ＋ベンダムスチン ^{h)} 120mg/m ² (1、2 日目) 又はリツキシマブ ^{c)} 375mg/m ² (1 サイクル目：1、8、15、22 日 目、2 サイクル目～：1 日目) ＋ゲ ムシタビン 1000mg/m ² (1、8、15 日 目)	○	－	○

a) リツキシマブ^{c)} 375mg/m² (1 日目) ＋シクロホスファミド 375～750mg/m² (1 日目) ＋ビンクリスチン^{*1} 1.4mg/m² (1 日目) ＋prednisone^{*2} 40mg/m² (1～5 日目)

b) リツキシマブ^{c)} 375mg/m² (1 日目) ＋ゲムシタビン 500～1000mg/m² (1 日目) 又はシスプラチン 0～75mg/m² (1 日目) ＋デキサメタゾン^{*1} 40mg (1～4 日目)

c) 国内における承認された効能又は効果とは異なる。

d) 患者登録状況を検討した結果、予定患者数に達する可能性が低いと判断され、早期中止となった。

e) リツキシマブ^{c)} 375mg/m² (1 日目) ＋シクロホスファミド 750mg/m² (1 日目) ＋ビンクリスチン^{*1} 1.4mg/m² (1 日目) ＋prednisone^{*2} 又はプレドニゾロン 40mg/m²/日 (1～5 日目)

f) リツキシマブ^{c)} 375mg/m² (1 日目) ＋フルダラビン 25mg/m² (2～4 日目) ＋ミトキサントロン 10mg/m² (2 日目) ＋デキサメタゾン^{*1} 20mg/日 (1～5 日目)

g) 事前に計画されていた中間解析の結果、主目的を達成できないとの結論に至り、中止となった。

h) 中悪性度非ホジキンリンパ腫は未承認

*1：国内における承認された用法及び用量とは異なる。

*2：本邦未承認

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、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 0.8mg/m²（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/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。

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相反復投与試験 [B1931002 (3129K1-100-WW) 試験] (外国人データ)¹³⁾

CD22 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者 79 例 [用量漸増コホート : 30 例 (0.4mg/m² 群 : 2 例、0.8mg/m² 群 : 5 例、1.34mg/m² 群 : 11 例、1.8mg/m² 群 : 6 例、2.4mg/m² 群 : 6 例)、MTD 導入コホート : 6 例、MTD 拡大コホート : 43 例] を対象に、本剤を反復投与したとき (最大 4 サイクル) の安全性及び忍容性を評価した。

用量漸増コホートでは、本剤 0.4mg/m² から開始し、0.8、1.34、1.8 及び 2.4mg/m² まで漸増し、3 週に 1 回投与した。初回投与 3 週後の用量制限毒性 (DLT) は、0.4mg/m² 群及び 0.8mg/m² 群では認められず、1.34mg/m² 群では 2 例にグレード 4 の血小板減少症、1.8mg/m² 群では 1 例に血小板減少症の随伴により血小板輸血を要する出血、2.4mg/m² 群ではグレード 4 の血小板減少症及びグレード 4 の好中球減少症が各 1 例に認められた。2.4mg/m² 群の 1/3 以上に DLT が認められたため、本剤の最大耐量 (MTD) は 1.8mg/m² と決定した。

さらに、血小板減少症により本剤の 4 回目の投与を受ける前に休薬及び投与中止に至る患者がみられ、本剤の曝露量が投与回数の増加に伴い増大することが限定的な薬物動態評価の結果から得られたため、投与頻度を 3 週間に 1 回から 4 週間に 1 回に変更した。

MTD 導入コホートでは、本剤 1.8mg/m² (MTD) を 4 週間に 1 回投与した。初回投与 4 週後に DLT は認められず安全性を評価した結果、MTD 拡大コホートの用法用量として、本剤 1.8mg/m² の 4 週に 1 回投与が選択された。

用量漸増コホート 30 例に発現した本剤と関連があると判断された主な有害事象は、血小板減少症 23 例 (76.7%)、無力症 17 例 (56.7%)、悪心 14 例 (46.7%)、AST 増加 10 例 (33.3%)、好中球減少症 9 例 (30.0%) であった。本剤と関連があると判断された重篤な有害事象は 9 例 (30.0%) に認められ、そのうち 2 例以上に発現した事象は血小板減少症 5 例、発熱及び肺炎各 2 例であった。

MTD 導入及び拡大コホート (本剤 1.8mg/m² を 4 週間に 1 回投与) 49 例に発現した本剤と関連があると判断された主な有害事象は、血小板減少症 44 例 (89.8%)、無力症 29 例 (59.2%)、好中球減少症 25 例 (51.0%)、AST 増加 19 例 (38.8%) 及び悪心 18 例 (36.7%) であった。本剤と関連があると判断された重篤な有害事象は 7 例 (14.3%) に認められ、そのうち 2 例以上に発現した事象は血小板減少症 3 例、肝機能検査値異常 2 例であった。

試験全体で本剤と関連があると判断された死亡例が 3 例 [肺炎 : 1.34mg/m² を 3 週に 1 回投与、静脈閉塞性肝疾患 (VOD) : 1.8mg/m² を 4 週に 1 回投与、死亡 (グレード 5 の有害事象として報告された) : 1.8mg/m² を 4 週に 1 回投与] 認められた。

以上より、CD22 陽性 B 細胞性 NHL 患者に対する本剤の忍容性が確認された。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量 : 再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、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 0.8mg/m² (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5mg/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。

2) 国内第 I 相反復投与用量漸増試験 [B1931016 (3129K1-103) 試験] ¹⁴⁾

日本人 CD22 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者 13 例 (1.3mg/m² 群 : 3 例、1.8mg/m² 群 : 10 例) を対象に、本剤を 28 日ごとに 1 回、1.3mg/m² 及び 1.8mg/m² の用量で反復投与したとき (最大 4 サイクル) の安全性及び忍容性を評価した。

本試験では用量制限毒性 (DLT) は認められなかった。1.3mg/m² 群及び 1.8mg/m² 群の 13 例すべてに少なくとも 1 件の本剤と関連がある有害事象が発現し、その主な有害事象は、血小板減少症 13 例 (100%)、白血球減少症 12 例 (92.3%)、リンパ球減少症、好中球減少症、AST 増加、食欲不振各 11 例 (84.6%)、悪心 10 例 (76.9%) であった。

重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

以上より、日本人の NHL 患者に対する本剤の忍容性は良好で、安全性は管理可能であった。

3) 海外第 I / II 相反復投与用量漸増試験 [B1931010 試験] (外国人データ) ¹⁶⁾

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4) 国際共同第 II 相試験 [B1931007 (3129K7-2001-WW) 試験] (外国人データ含む) ¹⁷⁾

リツキシマブと化学療法又は抗 CD20 放射免疫療法不応の再発又は難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者 81 例を対象に、本剤を 28 日ごとに 1 回、1.8mg/m² の用量で反復投与したとき (最大 8 サイクル) の安全性及び忍容性を評価した。

本試験 75 例 (92.6%) に発現した本剤と関連があると判断された主な有害事象は、血小板減少症 59 例 (72.8%)、好中球減少症 44 例 (54.3%)、悪心 37 例 (45.7%) であった。本剤と関連があると判断された重篤な有害事象は 10 例 (12.3%) に認められ、そのうち 2 例以上に発現した事象は、肺炎 4 例 (4.9%)、発熱 2 例 (2.5%) であった。

以上より、リツキシマブと化学療法又は抗 CD20 放射免疫療法不応の再発又は難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者に対する本剤の忍容性は良好であった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量 : 再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、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 0.8mg/m² (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5mg/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。

5) 国際共同第Ⅲ相試験 [B1931022 試験] (日本人データ一部抜粋) ^{11)、12)}

本剤群に最初に割り付けられた日本人再発又は難治性の CD22 陽性 B 細胞性成人急性リンパ性白血病 (ALL) 患者 6 例を対象に、本剤の分割投与レジメンの安全性及び忍容性を確認した。21～28 日間を 1 サイクルとし、1 サイクルあたり本剤 1.5～1.8mg/m² を 3 回に分割して、1 週間に 1 回、最大 6 サイクルまで静脈内投与した結果、用量制限毒性 (DLT) が 1 件 [静脈閉塞性肝疾患 (VOD) / 類洞閉塞症候群 (SOS)] 発現したものの、その発現率は事前に規定した数値 (1/3) を超えていなかった。また、有害事象の発現プロファイルは全体集団と同様の傾向であった。以上より、DLT を含む安全性データ及び忍容性を総合的に判断すると、日本人患者への分割投与は忍容可能であった。

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、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 0.8mg/m² (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5mg/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。

(3) 用量反応探索試験

再発又は難治性の CD22 陽性 B 細胞性成人急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした
海外第 I / II 相試験 [B1931010 試験]（外国人データ）¹⁶⁾

データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日

目的	<第 I 相部分> <u>用量漸増コホート</u> 本剤を漸増投与したときの安全性、忍容性及び予備的な有効性を評価し、第 II 相部分の推奨用量及び投与スケジュールを決定する。 <u>拡大コホート</u> 第 II 相推奨用量及び投与スケジュールでの安全性及び有効性をさらに評価する。 <第 II 相部分> 2 次以上のサルベージ療法の適応となる患者を対象として、完全寛解（CR）及び血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）の判定により本剤の有効性を評価する。
試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同
対象	再発又は難治性の CD22 陽性 B 細胞性成人 ALL 患者 72 例 <第 I 相部分> <u>用量漸増コホート</u> 1.2mg/m² 群；3 例、1.6mg/m² 群；12 例、1.8mg/m² 群；9 例 <u>拡大コホート</u> 13 例 <第 II 相部分> 2 次以上のサルベージ療法の適応となる患者 35 例
主な登録基準	・ CD22 陽性 B 細胞性 ALL（芽球の割合が 20%以上）の診断を受け、難治性の原疾患又は再発原疾患を有する 18 歳以上の患者 ・ フィラデルフィア染色体陽性 ALL 患者の場合は、1 種類以上のチロシンキナーゼ阻害薬による標準治療で効果が認められなかった患者 ・ ECOG PS^{a)} が 0～3 の患者 ・ 十分な肝機能を有する患者 [血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下（腫瘍が原因の場合 2 倍以下）で、AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以下である等] ・ 十分な腎機能を有する患者（血清クレアチニンが ULN の 2 倍以下又は推定クレアチニンクリアランスが 40mL/分以上である等） ・ 第 II 相部分では、2 次以上のサルベージ療法の適応となる患者。リンパ芽球細胞が 5%以上の骨髓病変を認めるリンパ芽球性リンパ腫を有する患者。等
主な除外基準	・ 髄外単独再発の患者 ・ 中枢神経系白血病を有する患者 ・ 初回投与前 4 ヶ月以内に同種造血幹細胞移植（HSCT）、又はその他の抗 CD22 抗体に対する治療を受けた患者 ・ 初回投与前 6 週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者 ・ 初回投与前 2 週間以内に化学療法を受けた患者 ・ 末梢血の絶対リンパ芽球数が 25,000/μL を超える患者 ・ 静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）の既往がある患者 ・ 慢性肝疾患（肝硬変等）又はアルコール乱用疑いの既往のある患者 等

試験方法	28 日間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクル ^{b)} まで繰り返した。 <第 I 相部分> <u>用量漸増コホート</u> 1 サイクルあたり、本剤 1.2mg/m ² を 2 回に、1.6mg/m ² 及び 1.8mg/m ² を 3 回に分割して、1 時間かけて静脈内投与した。 <u>拡大コホート</u> 1 サイクルあたり、本剤 1.8mg/m ² (開始用量) を 3 回に分割して 1 時間 (±15 分) かけて静脈内投与し、CR 又は CRi を達成した患者に対しては、その後 1.6mg/m ² (1 日目 : 0.8mg/m ² 、8 及び 15 日目 : 0.4mg/m ² 投与) に減量した。 <第 II 相部分> 拡大コホートと同様
評価項目	<u>有効性</u> : CR+CRi 率、微小残存病変 (MRD) 陰性患者数、全生存 (OS)、無増悪生存 (PFS)、寛解持続期間 (DoR : CR+CRi の持続期間) 等 <u>安全性</u> : 用量制限毒性 (DLT)、有害事象 等

a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

b) HSCT の施行を予定する患者には、本剤の投与を 2 サイクル、もしくは 2 サイクルで CR 又は CRi 未達成の場合は CR 又は CRi 達成に必要な最小サイクル数に制限することを推奨した。

結果

有効性

CR+CRi 率は、第 I 相用量拡大コホートで 46.2% (6/13 例、95%CI : 19.2、74.9)、第 II 相部分で 68.6% (24/35 例、95%CI : 50.7、83.2)、試験全体で 68.1% (49/72 例、95%CI : 56.0、78.6) であった。

	第 I 相拡大コホート (N=13) 1.8mg/m ² →1.6mg/m ²	第 II 相部分 (N=35) 1.8mg/m ² →1.6mg/m ²	試験全体 (N=72) 全用量
CR+CRi 達成者数 (%) [95%CI]	6 (46.2) [19.2, 74.9]	24 (68.6) [50.7, 83.2]	49 (68.1) [56.0, 78.6]
CR 達成者数 (%)	2 (15.4)	10 (28.6)	23 (31.9)
CRi 達成者数 (%)	4 (30.8)	14 (40.0)	26 (36.1)
CR+CRi 達成までの期間 の中央値 (週) (範囲)	3.9 (3.0-12.1)	3.6 (2.1-13.0)	3.9 (2.1-13.0)

第 II 相部分で CR+CRi を達成した 24 例のうち 18 例 (75%) は MRD が陰性であり、MRD 陰性までの期間の中央値は 25.5 日 (範囲 : 21~80 日) であった。OS の中央値は 27.9 週 (95%CI : 19.6、34.3)、PFS の中央値は 16.0 週 (95%CI : 11.3、20.6)、DoR の中央値は 16.6 週 (95%CI : 9.4、25.1) であった。

試験全体で CR+CRi を達成した 49 例のうち 41 例 (83.7%) は MRD が陰性で、MRD 陰性までの期間の中央値は 29 日 (範囲 : 21~141 日) であった。OS の中央値は 32.0 週 (95%CI : 24.7、40.0)、PFS の中央値は 17.0 週 (95%CI : 12.4、23.6)、DoR の中央値は 20.1 週 (95%CI : 16.6、28.7) であった。

全体的に、第 II 相部分の集団と全集団の有効性解析の結果は類似していた。

安全性

データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日

有害事象の定義：

- ・初回投与以降、最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。
- ・初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。
- ・無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS。

●DLT 及び第Ⅱ相の開始用量の決定（第Ⅰ相部分）

用量漸増コホートで設定した用量（1 サイクルあたり 1.2、1.6 又は 1.8mg/m²）では最大耐量（MTD）に達しなかった。1.8mg/m² 群 9 例中 1 例に DLT であるリパーゼ増加が発現したが、患者は投与前から腹痛を有しており、リパーゼ増加が初回の 0.8mg/m² の投与後 2 日目に発現していることから、本事象の原因は明らかではなかった。また初回投与量はすべての用量群で同用量（0.8mg/m²）であるため、最大用量である 1.8mg/m² 群と本事象の関連性も明らかではなかった。さらに、グレード 3 以上の肝臓に関する有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）も、1.6mg/m² 群及び 1.8mg/m² 群でそれぞれ 1 例報告されたのみで、肝関連の有害事象の発現に 2 用量群間で明らかな違いは認められなかった。

3 用量のすべてで CR/CRi 達成例が認められており、CR+CRi を達成した患者数は、1.2mg/m² 群で 2/3 例、1.6mg/m² 群で 9/12 例、1.8mg/m² 群で 8/9 例であった。1.8mg/m² 群では 88.9%と最も高い CR+CRi 率が認められ、CR/CRi 達成例全例が MRD 陰性を達成した。1.2mg/m² 群及び 1.6mg/m² 群の CR+CRi 率はそれぞれ 66.7%及び 75.0%であり、1.2mg/m² 群では、CR/CRi 達成例が MRD 陰性を達成するまでの期間が長かった。限られた患者数ではあるが、MRD 陰性率の用量依存性について探索的な解析を実施した結果、用量と MRD 陰性率に関連性が示唆された。以上より、1.8mg/m² 群で CR+CRi 率及び MRD 陰性率が最も高かったこと、また速やかに寛解導入する効果を考慮して、第Ⅱ相部分の開始用量は 1.8mg/m² に決定した。

また、1.8mg/m² 群では休薬に至った有害事象が 78%の患者で報告されたため、1.8mg/m² よりも高い用量は検討しなかった。休薬に至った主な有害事象は、血球減少症（血小板減少症、好中球減少症）及び肝機能検査値上昇（AST、ALT、ALP、GGT）であった。1.8mg/m² 群で休薬に至った有害事象が多く認められていること、これまでに得られた薬物動態の試験結果にて投与サイクル数の増加に伴い本剤の曝露量が増加することが示されていることから、CR/CRi 達成後に用量を減量することとした。

注）国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、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 0.8mg/m²（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/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。

●有害事象（全体）

本剤と関連のある有害事象は 72 例中 61 例（84.7%）に認められ、そのうち 15%以上に認められた事象は、血小板減少症 24 例（33.3%）、AST 増加 19 例（26.4%）、悪心 15 例（20.8%）、好中球減少症 14 例（19.4%）、嘔吐 12 例（16.7%）、疲労及び発熱性好中球減少症各 11 例（15.3%）であった。

本剤と関連のある重篤な有害事象は 72 例中 23 例（31.9%）に発現し、そのうち 5%以上に認められた事象は、発熱性好中球減少症 7 例（9.7%）、腹水及び VOD 各 4 例（5.6%）であった。

本剤と関連がある死亡例は 2 例（敗血症性ショック、HSCT 施行後に発現した VOD）に認められた。

注）国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、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 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）、8 及び 15 日目は $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

再発又は難治性の CD22 陽性 B 細胞性成人急性リンパ性白血病 (ALL) 患者を対象に、本剤と治験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験 [B1931022 試験] (外国人データ含む)^{11)、12)}

試験デザイン	無作為化、非盲検、実薬対照、国際共同 (19 カ国：米国、英国、イタリア、スペイン、フランス、日本等)
対象	再発又は難治性の CD22 陽性 B 細胞性の ALL 患者 326 例
主な登録基準	・1 次又は 2 次サルベージ療法の適応となる、再発又は難治性の CD22 陽性 B 細胞性 ALL [骨髄中の芽球が 5%以上：FAB^{a)} 分類で M2 (分化型) 又は M3 (前骨髄球性)] 患者で、無作為割り付けされるいずれの治療群も適切な治療選択肢となると治験担当医師が判断した 18 歳以上の患者 ・フィラデルフィア染色体陽性 ALL 患者については、第二世代もしくは第三世代のチロシンキナーゼ阻害薬及び標準的な多剤寛解導入化学療法による前治療を少なくとも 1 回受け、治療抵抗性又は不耐容である患者 ・末梢血芽球数が 10,000/μL 以下の患者 ・リンパ芽球細胞が 5%以上の骨髄病変を有するリンパ芽球性リンパ腫の患者 ・ECOG PS^{b)} が 0～2 の患者 ・十分な肝機能を有する患者 [血清総ビリルビンが基準値上限 (ULN) の 1.5 倍以下 (腫瘍が原因の場合 2 倍以下)、AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以下] ・血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下の患者 (クレアチニンクリアランスの測定値又は計算値が 40mL/min 以上の場合、血清クレアチニン値は問わない。) 等
主な除外基準	・髄外単独再発 (精巣又は中枢神経系での再発) が認められた患者 ・バーキット白血病又は混合表現型急性白血病の患者 ・中枢神経白血病患者。予防目的の髄腔内投与は除外基準に抵触しない。 ・無作為割り付け前 4 カ月以内に同種造血幹細胞移植 (HSCT)、又は他の抗 CD22 抗体による治療を受けた患者。無作為割り付け前までに移植片対宿主病 (GVHD) の免疫抑制治療を完了していること。 ・無作為割り付け前 6 週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者 ・無作為割り付け前 2 週間以内に化学療法を受けた患者 ・末梢血の絶対リンパ芽球数が 10,000/μL 以上の患者 ・慢性肝疾患 (肝硬変等) 又はアルコール乱用の疑いの既往のある患者 ・静脈閉塞性肝疾患 (VOD) / 類洞閉塞症候群 (SOS) の既往のある患者 等
試験方法	患者を本剤群又は治験担当医師が選択した標準化学療法群のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。 本剤群：第 1 サイクルは、1 サイクル 21 日間とし、本剤 1.8mg/m² (開始用量) を 3 回に分割して^{c)} (1 日目：0.8mg/m²、8 及び 15 日目：0.5mg/m²)、1 時間 (±15 分) かけて静脈内投与した。CR 又は CRi を達成した患者又は毒性からの回復が必要な患者は、28 日間への延期を可能とした (21 日目より 1 週間休薬)。 第 2 サイクル以降 (最大 6 サイクル)^{d)} は、1 サイクル 28 日間とし、CR 又は CRi を達成した患者は、本剤 1.5mg/m² (1、8 及び 15 日目：0.5mg/m²) に減量した。 治験担当医師が選択した標準化学療法群：以下の 3 レジメンから 1 レジメンを選択した。 ・FLAG：シタラビン (1～6 日目、2g/m²/日)、フルダラビン^{e)、f)} (2～6 日目、30mg/m²/日) 及び顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF 製剤)^{g)} (5 μg/kg/日又は各施設の標準治療) を 28 日間を 1 サイクルとし、最大 4 サイクルまで静脈内投与した。 ・MXN/Ara-C：ミトキサントロン^{h)} (1～3 日目、12mg/m²/日) 及びシタラビンⁱ⁾ (1 日目、200mg/m²/日) を 15～20 日間を 1 サイクルとし、最大 4 サイクルまで静脈内投与した。 ・HIDAC：高用量シタラビン^{j)} (1～6 日目、3g/m²) を 12 時間ごとに 1～3 時間かけて 1 サイクルに最大 12 回まで、最大 2 サイクルまで静脈内投与した。

評価項目	<u>有効性</u>： 主要評価項目；CR^{g)} + CRi^{h)} 率、OSⁱ⁾ 副次評価項目；微小残存病変（MRD）陰性率、寛解持続期間（DoR：CR^{g)} + CRi^{h)} の持続期間）、無増悪生存期間（PFS） 等 <u>安全性</u>：有害事象、用量制限毒性（DLT、日本人のみ） 等
解析対象集団	<u>ITT 集団</u> 無作為に割り付けられたすべての患者で構成される。実際に投与された治験薬にかかわらず、患者が割り付けられた治験薬に基づいて構成される。 326 例 [本剤群 164 例（日本人 13 例）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 162 例（日本人 7 例）] <u>ITT218 集団</u> ITT 集団の部分集団であり、最初は無作為割り付けした 218 例の患者で構成される。 218 例 [本剤群 109 例（日本人 11 例）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 109 例（日本人 6 例）] CR^{g)} + CRi^{h)} 率、DoR 及び MRD 陰性率の主要な解析対象集団である。 <u>安全性解析対象集団</u> 無作為割り付けし、治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての患者で構成される。 307 例 [本剤群 164 例（日本人 13 例）、治験担当医師が選択した標準化学療法群 143 例（日本人 6 例）]

- a) French-American-British Classification
- b) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)
- c) 日本人 ALL 患者に対する本剤の分割投与経験がなかったことから、本剤を投与した最初の日本人 6 例を対象に安全性及び忍容性を確認した（「V-5. (2) 5) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。
- d) HSCT の施行を予定する患者には、本剤の投与を 2 サイクル、もしくは 2 サイクルで CR 又は CRi 未達成の場合は CR 又は CRi 達成に必要な最小サイクル数に制限することを推奨した。
- e) 急性リンパ性白血病は未承認
- f) 国内における承認された用法及び用量とは異なる。
- g) 完全寛解（CR）：白血病が消失し（骨髄中の芽球数が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失）、造血能が回復し（好中球絶対数が 1,000/ μ L 以上でかつ血小板数が 100,000/ μ L 以上）、すべての髄外病変が消失した状態
- h) 血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）：好中球絶対数が 1,000/ μ L 未満又は血小板数が 100,000/ μ L 未満の CR
- i) 治験実施計画書では「重要な副次評価項目」と設定していたが、米国食品医薬品局（FDA）より「主要評価項目」に変更することを推奨され、統計解析計画書では「主要評価項目」に設定された。

結果

有効性

<主要評価項目>

●CR+CRi 率 (ITT218 集団)

【全体集団】 (データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日)

CR+CRi 率は本剤群 80.7% (88/109 例、95%CI：72.1、87.7)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 29.4% (32/109 例、95%CI：21.0、38.8) であり、その差は 51.4% (95%CI：38.4、64.3) であった。本剤群は治験担当医師が選択した標準化学療法群に対して優越性を示した [片側 $p < 0.0001$ (片側有意水準 0.0125)、 χ^2 検定]。

CR+CRi、CR 及び CRi 達成率 (ITT218 集団)

	本剤群 109 例	治験担当医師が選択 した標準化学療法群 109 例	本剤群と治験担当医 師が選択した標準化 学療法群との差	p 値* (片側)
CR+CRi 達成率				
% (n) 95%CI	80.7 (88 例) (72.1、87.7)	29.4 (32 例) (21.0、38.8)	51.4 (38.4、64.3)	<0.0001
CR 達成率				
% (n) 95%CI	35.8 (39 例) (26.8、45.5)	17.4 (19 例) (10.8、25.9)	18.3 (5.2、31.5)	0.0011
CRi 達成率				
% (n) 95%CI	45.0 (49 例) (35.4、54.8)	11.9 (13 例) (6.5、19.5)	33.0 (20.3、45.8)	<0.0001

*： χ^2 検定

【日本人集団】 (データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日)

CR+CRi 率は、本剤群 72.7% (8/11 例、95%CI：39.0、94.0)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 33.3% (2/6 例、95%CI：4.3、77.7) で、その差は 39.4% (95%CI：-19.0、81.6) であった。

【CR/CRi を初めて達成したサイクル数】 (データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日)

ITT 集団の本剤群 (164 例) で治験担当医師判定による CR/CRi を達成した患者は 120 例であり、このうち、Cycle 1 で最初に CR/CRi を達成した患者は 70.8% (85/120 例)、Cycle 2 では 25.8% (31/120 例)、Cycle 3 では 3.3% (4/120 例) であった。Cycle 4 以降に CR/CRi を達成した患者はいなかった。

●OS (ITT 集団)

【全体集団】 (データカットオフ日：2016年3月8日)

OSの中央値は、本剤群 7.7 ヶ月 (95%CI : 6.0、9.2)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 6.7 ヶ月 (95%CI : 4.9、8.3) であった。24 ヶ月時点の生存率は本剤群 22.6% (95%CI : 15.8、30.0)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 9.6% (95%CI : 4.8、16.3) であった。OSの層別因子 (初回寛解の DoR、サルベージ療法、年齢) を用いた層別ハザード比は 0.770 (97.5%CI : 0.578、1.026) であり、本剤群で治験担当医師が選択した標準化学療法群に対して 23%死亡リスクの低下が認められたが、統計的な有意差は認められなかった [片側 $p=0.0203$ (片側有意水準 0.0104)、層別ログランク検定]

【日本人集団】 (データカットオフ日：2016年3月8日)

OSの中央値は、本剤群 7.7 ヶ月 (95%CI : 2.7、13.4)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 5.3 ヶ月 (95%CI : 1.5、-) であり、OSの層別因子 (初回寛解の DoR、サルベージ療法、年齢) を用いた層別ハザード比は 5.071 (97.5%CI : 0.435、59.123) であった。

【HSCTの施行の有無別のOS】 (データカットオフ日：2016年3月8日)

本剤群で HSCT を施行した患者 (77 例) と HSCT を施行しなかった患者 (87 例) の OS の中央値は、HSCT を施行した患者で 11.9 ヶ月 (95%CI : 8.6、20.6)、HSCT を施行しなかった患者で 5.0 ヶ月 (95%CI : 3.6、5.8) であり、HSCT を施行した患者では、HSCT を施行しなかった患者と比較して、OS が長い傾向がみられた。層別ハザード比は 0.408 [95%CI : 0.272、0.611、層別ログランク検定 $p<0.0001$ (両側)] であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群で HSCT を施行した患者 (33 例) と HSCT を施行しなかった患者 (129 例) の OS の中央値は、HSCT を施行した患者で 16.7 ヶ月 (95%CI : 14.6、27.8)、HSCT を施行しなかった患者で 4.6 ヶ月 (95%CI : 3.6、5.6) であり、HSCT を施行した患者では、HSCT を施行しなかった患者と比較して、OS が長い傾向がみられた。層別ハザード比は 0.116 [95%CI : 0.057、0.236、層別ログランク検定 $p<0.0001$ (両側)] であった。

本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群の比較では、HSCT を施行した患者の OS の中央値は、本剤群 (77 例) で 11.9 ヶ月、治験担当医師が選択した標準化学療法群 (33 例) で 16.7 ヶ月であった。層別ハザード比は 1.376 [97.5%CI : 0.729、2.596、層別ログランク検定 $p=0.8707$ (片側)] であった。12 ヶ月生存率は、本剤群で 49.4% (95%CI : 37.8、59.9)、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 81.3% (95%CI : 63.0、91.1) であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群が本剤群を上回ったが、24 ヶ月生存率は、本剤群で 38.9% (95%CI : 27.6、50.0)、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 35.7% (95%CI : 16.3、55.8) であり、本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群で同程度であった。

HSCT を施行しなかった患者の OS の中央値は、本剤群 (87 例) で 5.0 ヶ月、治験担当医師が選択した標準化学療法群 (129 例) で 4.6 ヶ月であった。層別ハザード比は 0.890 [97.5%CI : 0.630、1.256、層別ログランク検定 $p=0.2229$ (片側)] であった。12 ヶ月生存率は、本剤群で 19.3% (95%CI : 11.7、28.4)、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 18.1% (95%CI : 11.6、25.7)、24 ヶ月生存率は、本剤群で 5.3% (95%CI : 0.7、17.4)、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 2.7% (95%CI : 0.6、7.8) であり、本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群で同程度であった。

＜副次評価項目＞

●MRD 陰性率（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）

ITT218 集団で外部評価項目判定委員会 (EAC) により CR+CRi を達成したと評価された患者の MRD 陰性率は、本剤群 78.4% (69/88 例、95%CI : 68.4、86.5)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 28.1% (9/32 例、95%CI : 13.7、46.7) であり、本剤群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して統計的に有意な MRD 陰性率の改善が認められた（片側 $p < 0.0001$ 、 χ^2 検定）。

CR 又は CRi を達成した患者ごとに解析した場合も、同様の結果が認められた。

微小残存病変（MRD）陰性率（ITT218 集団）

	MRD 陰性率% (MRD 陰性例数) [95%CI]		p 値 (片側) *
	本剤群	治験担当医師が選択した標準化学療法群	
CR+CRi を達成した患者	78.4 (69/88 例) [68.4、86.5]	28.1 (9/32 例) [13.7、46.7]	<0.0001
CR を達成した患者	89.7 (35/39 例) [75.8、97.1]	31.6 (6/19 例) [12.6、56.6]	<0.0001
CRi を達成した患者	69.4 (34/49 例) [54.6、81.7]	23.1 (3/13 例) [5.0、53.8]	0.0034
MRD 陰性となった全患者	65.1 (71/109 例) [55.4、74.0]	14.7 (16/109 例) [8.6、22.7]	<0.0001

* : χ^2 検定

●DoR（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT218 集団で治験担当医師により CR+CRi を達成したと評価された患者の DoR の中央値は、本剤群 5.4 ヶ月 (95%CI : 4.2、8.0)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 3.5 ヶ月 (95%CI : 2.9、6.6) であった。DoR の層別因子（初回寛解の DoR、サルベージ療法、年齢）を用いた層別ハザード比は 0.502 (95%CI : 0.303、0.832) であり、本剤群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して DoR が長かった（片側 $p=0.0031$ 、層別ログランク検定）。

●PFS（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT 集団での PFS の中央値は、本剤群 5.0 ヶ月 (95%CI : 3.7、5.6)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 1.8 ヶ月 (95%CI : 1.5、2.2) であった。PFS の層別因子（初回寛解の DoR、サルベージ療法、年齢）を用いた層別ハザード比は 0.452 (97.5%CI : 0.336、0.609) であり、本剤群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して統計的に有意な差が認められた（片側 $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定）。

●HSCT 施行率（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT 集団での治験薬投与後の HSCT 施行率は、本剤群 43.3% (71/164 例)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 11.1% (18/162 例) であった。本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群との HSCT 施行率の差は 32.2% (95%CI : 23.2、41.2) であり、本剤群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して HSCT 施行率が高かった（片側 $p < 0.0001$ 、 χ^2 検定）。

安全性

データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日

●有害事象

有害事象の定義：

- ・初回投与以降、最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。
- ・初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。
- ・無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS。

【全体集団】

治験薬と関連のある有害事象は本剤群の 164 例中 144 例 (87.8%)、治験担当医師が選択した標準化学療法群の 143 例中 130 例 (90.9%) に認められた。そのうち、どちらかの群で 20%以上に発現した事象は、好中球減少症 [本剤群 63 例 (38.4%)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 57 例 (39.9%)、以下同順]、血小板減少症 [55 例 (33.5%)、71 例 (49.7%)]、貧血 [33 例 (20.1%)、60 例 (42.0%)]、白血球減少症 [31 例 (18.9%)、37 例 (25.9%)]、悪心 [26 例 (15.9%)、50 例 (35.0%)]、発熱性好中球減少症 [23 例 (14.0%)、65 例 (45.5%)]、発熱 [23 例 (14.0%)、34 例 (23.8%)]、下痢 [10 例 (6.1%)、31 例 (21.7%)] であった。

グレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は、本剤群で 164 例中 115 例 (70.1%) に、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 113 例 (79.0%) に認められた。グレード 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象は、本剤群の 164 例中 106 例 (64.6%)、治験担当医師が選択した標準化学療法群の 143 例中 110 例 (76.9%) に認められた。グレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象のうち、本剤群で発現頻度が高かった事象は、好中球減少症 (本剤群：36.6%、治験担当医師が選択した標準化学療法群：37.8%、以下同順)、血小板減少症 (24.4%、49.0%) であった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は本剤群の 164 例中 51 例 (31.1%)、治験担当医師が選択した標準化学療法群の 143 例中 42 例 (29.4%) に認められた。そのうち 5%以上に認められた事象は、本剤群で VOD 20 例 (12.2%) 及び発熱性好中球減少症 13 例 (7.9%) であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群で発熱性好中球減少症 24 例 (16.8%) であった。

・死亡例

治験薬と関連のある死亡例は、本剤群 9 例 (HSCT 施行後の VOD 5 例、腸管虚血／敗血症性ショック、急性呼吸窮迫症候群、肺炎、HSCT 施行後の多臓器不全 各 1 例)、治験担当医師が選択した標準化学療法群 3 例 (頭蓋内出血、多臓器不全、肺感染／呼吸不全 各 1 例) に報告された。

【日本人集団】

治験薬と関連のある有害事象は本剤群の 13 例全例、治験担当医師が選択した標準化学療法群の 6 例全例に認められた。その内訳は、好中球減少症及び血小板減少症 [本剤群各 9 例(69.2%)、治験担当医師が選択した標準化学療法群各 6 例(100%)、以下同順]、白血球減少症及びリンパ球減少症 [各 6 例(46.2%)、各 5 例(83.3%)]、貧血 [3 例(23.1%)、5 例(83.3%)]、悪心 [3 例(23.1%)、3 例(50.0%)]、疲労 [2 例(15.4%)、3 例(50.0%)]、発熱性好中球減少症 [2 例(15.4%)、6 例(100%)]、口内炎 [2 例(15.4%)、4 例(66.7%)] であった。

グレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は、本剤群で 13 例中 11 例 (84.6%) に、治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例全例に認められた。そのうち 20%以上に認められた事象は、本剤群で好中球減少症 8 例 (61.5%)、リンパ球減少症 6 例 (46.2%)、白血球減少症及び血小板減少症各 5 例 (38.5%)、VOD 3 例 (23.1%) であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群で好中球減少症、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 6 例 (100%)、リンパ球減少症及び白血球減少症各 5 例 (83.3%)、貧血 4 例 (66.7%) であった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は本剤群の 13 例中 5 例 (38.5%) 6 件、治験担当医師が選択した標準化学療法群の 6 例中 2 例 (33.3%) に認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象の内訳は、本剤群で VOD 4 例 (30.8%)、好中球減少性敗血症及びアレルギー性皮膚炎各 1 例 (7.7%) であり、治験担当医師が選択した標準化学療法群で敗血症及び発熱性好中球減少症各 1 例 (16.7%) であった。

・死亡例

治験薬と関連のある死亡例は、本剤群で HSCT 施行後の VOD が 2 例認められ、治験担当医師が選択した標準化学療法群で治験薬と関連のある死亡例は認められなかった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、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 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）、8 及び 15 日目は $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

特定使用成績調査（全例調査）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

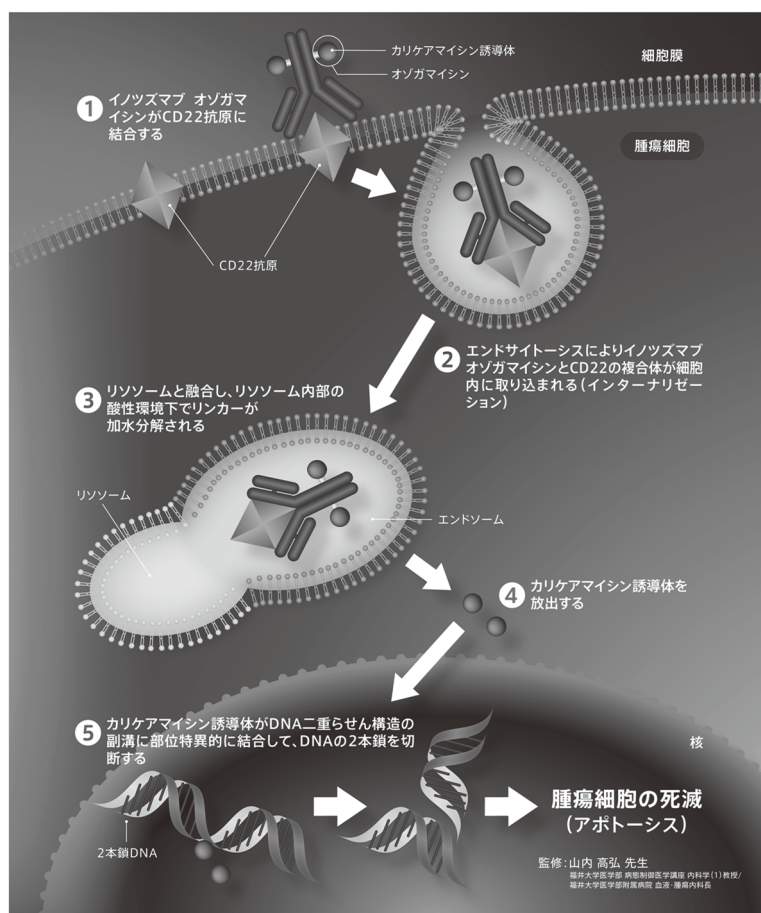
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁰⁾

抗悪性腫瘍剤であるイノツズマブ オゾガマイシンは、ヒト化抗 CD22 モノクローナル抗体（イノツズマブ）に、オゾガマイシン（細胞傷害性抗腫瘍性抗生物質カリケアマイシン誘導体^{*)、21)} + リンカー）のリンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）²²⁾ である。

腫瘍細胞表面の CD22 抗原に抗体が結合すると、CD22-イノツズマブ オゾガマイシン複合体はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ（インターナリゼーション）、リソソームと融合する。リソソーム内部の酸性環境下でリンカーが加水分解され、カリケアマイシン誘導体のジスルフィド結合が還元的に開裂され活性体となり、細胞内に放出される。細胞内のカリケアマイシン誘導体は、DNA 二重らせん構造の副溝に部位特異的に結合して DNA の 2 本鎖を切断し^{5)、6)、7)}、アポトーシスを誘導する^{8)、9)}。

*カリケアマイシン誘導体：N-アセチル-L-γ-カリケアマイシン ジメチルヒドラジド（DMH）



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) CD22 抗原に対する結合親和性 (*in vitro*試験) ²³⁾

イノツズマブ オゾガマイシン及び非結合抗体 (イノツズマブ) のヒト CD22 に対する結合能をヒト CD22-Fc 融合タンパクを用いて表面プラズモン共鳴法により評価した。

その結果、イノツズマブ オゾガマイシン及びイノツズマブはいずれも、ヒト CD22-Fc 融合タンパクに高い親和性 [解離定数 (K_D 値) 120~150pmol/L] で結合した。イノツズマブ オゾガマイシン及びイノツズマブのヒト CD22 に対する親和性は同程度であったことから、カリケアマイシンの結合は親和性に影響しないことが示唆された。

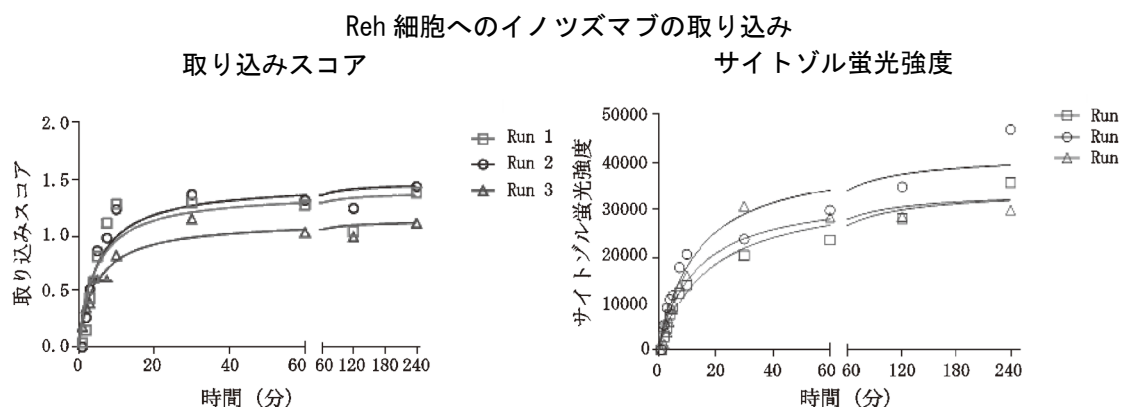
イノツズマブ オゾガマイシン及びイノツズマブの CD22 への結合能 (*in vitro*試験)

抗 CD22 抗体 (カリケアマイシン結合量)	結合親和性 (K_D 値、mol/L)
イノツズマブ オゾガマイシン (21 μ g カリケアマイシン/mg 抗体)	1.2×10^{-10}
イノツズマブ オゾガマイシン (87 μ g カリケアマイシン/mg 抗体)	1.5×10^{-10}
イノツズマブ	1.3×10^{-10}

2) 細胞内動態 (*in vitro*試験) ²³⁾

B 細胞性急性リンパ性白血病 (ALL) 細胞株 (Reh 及び RS4;11) 及び非ホジキンリンパ腫 (NHL) 細胞株 (Ramos) に結合したイノツズマブの取り込み及び細胞内輸送を、イメージングフローサイトメトリーにより評価した。

その結果、イノツズマブは ALL 細胞株に速やかに取り込まれた。また、ALL 細胞株である Reh 及び RS4;11 細胞への取り込み速度*は、NHL 細胞株である Ramos 細胞よりも速やかであった。



* : 細胞をイノツズマブに持続的に曝露させて測定し、取り込みスコア及びサイトゾルの蛍光強度により、それぞれの飽和度が 50% に達するまでの時間 ($t_{1/2}$) を非線形回帰により求めた。

腫瘍細胞へのイノツズマブの取り込み速度

細胞株	細胞の種類	取り込みスコア $t_{1/2}$ (分)	サイトゾル蛍光強度 $t_{1/2}$ (分)
Ramos	NHL	34.3 ± 7.5	44.5 ± 24.9
Reh	ALL	4.6 ± 0.2	14.5 ± 1.9
RS4;11	ALL	6.4 ± 1.1	13.1 ± 1.1
ヒト B	—	2.8 ± 0.6	9.3 ± 2.4

平均±標準偏差

次に、取り込まれた抗体のリソゾームへの細胞内輸送を検討した。

CD22 陽性の Ramos、Reh 及び RS4;11 の各細胞株において、イノツズマブはリソゾームのマーカーである LAMP-1 と共存した。この結果から、イノツズマブ オゾガマイシンの作用機序として、リソゾームの酸性環境下においてリンカーが開裂し、N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH が放出されることが示唆された。

3) 補体依存性細胞傷害 (CDC) 及び抗体依存性細胞毒性 (ADCC) 活性 (*in vitro* 試験) ²³⁾

非ホジキンリンパ腫 (NHL) 細胞株 (Ramos) を用いて、イノツズマブ オゾガマイシン及び非結合抗体 (イノツズマブ) の CDC 及び ADCC 活性を評価した。

CDC 活性の検討では、イノツズマブ オゾガマイシン及びイノツズマブはいずれも、Ramos 細胞に対して、補体結合及びそれに続く細胞毒性 (CDC 活性) を示さなかった。

ADCC 活性の検討では、イノツズマブは ADCC 活性を示さなかった。

4) 細胞増殖抑制作用 (*in vitro*試験)²³⁾

イノツズマブ オゾガマイシン、N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH 及び CD33 を標的とする同じアイソタイプに属するカリケアマイシン結合体であるゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターゲット）の細胞毒性を、CD22 陽性の急性リンパ性白血病（ALL）細胞株（Reh、RS4;11 及び SUP-B15）及び CD22 陰性で CD33 陽性の急性骨髄性白血病（AML）細胞株（HL-60）を用いて比色測定法により評価した。

その結果、イノツズマブ オゾガマイシンは抗原特異的かつ濃度依存的に細胞の増殖を阻害し、CD22 陽性細胞に対する IC₅₀ 値は 0.33~1.33ng/mL と、CD22 陰性の HL-60 細胞よりも強力な作用を示した。イノツズマブ オゾガマイシンの CD22 陽性細胞に対する細胞増殖阻害作用は、ゲムツズマブオゾガマイシンより 16~63 倍強力であった。ゲムツズマブオゾガマイシンは、CD33 陽性の HL-60 細胞に対して強力な細胞増殖阻害作用を示した。

また、N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH は CD22 の発現の有無にかかわらず、すべての細胞株に対して濃度依存的な細胞増殖阻害作用を示した。

各種白血病細胞の増殖に対する作用

細胞株	細胞の種類	IC ₅₀ 値				
		イノツズマブ オゾガマイシン		ゲムツズマブ オゾガマイシン		N-アセチル- γ -カリ ケアマイシン DMH
		pmol/L (95%CI)	ng/mL	pmol/L (95%CI)	ng/mL	pmol/L (95%CI)
Reh	ALL	13.3 ^{a)} (12.5、14.1)	0.33	440 ^{b)} (380、507)	11	66.7 ^{b)} (22.3、111.0)
RS4;11	ALL	46.7 ^{c)} (31.5、61.9)	1.17	1060 ^{b)} (820、1347)	26.5	100 ^{b)} (92.7、107.3)
SUP-B15	ALL	53.3 ^{a)} (29.7、77.3)	1.33	846.7 ^{a)} (620、1153)	21.17	48.5 ^{a)} (30.7、66.3)
HL-60	AML	7500 ^{d)}	187.5	50 ^{d)}	1.25	500 ^{d)}

a) n=4、b) n=3、c) n=5、d) n=1

IC₅₀ 値はロジスティック非線形回帰により求め、N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH 相当量 (pmol/L) 及び抗体量 (ng/mL) で示した。

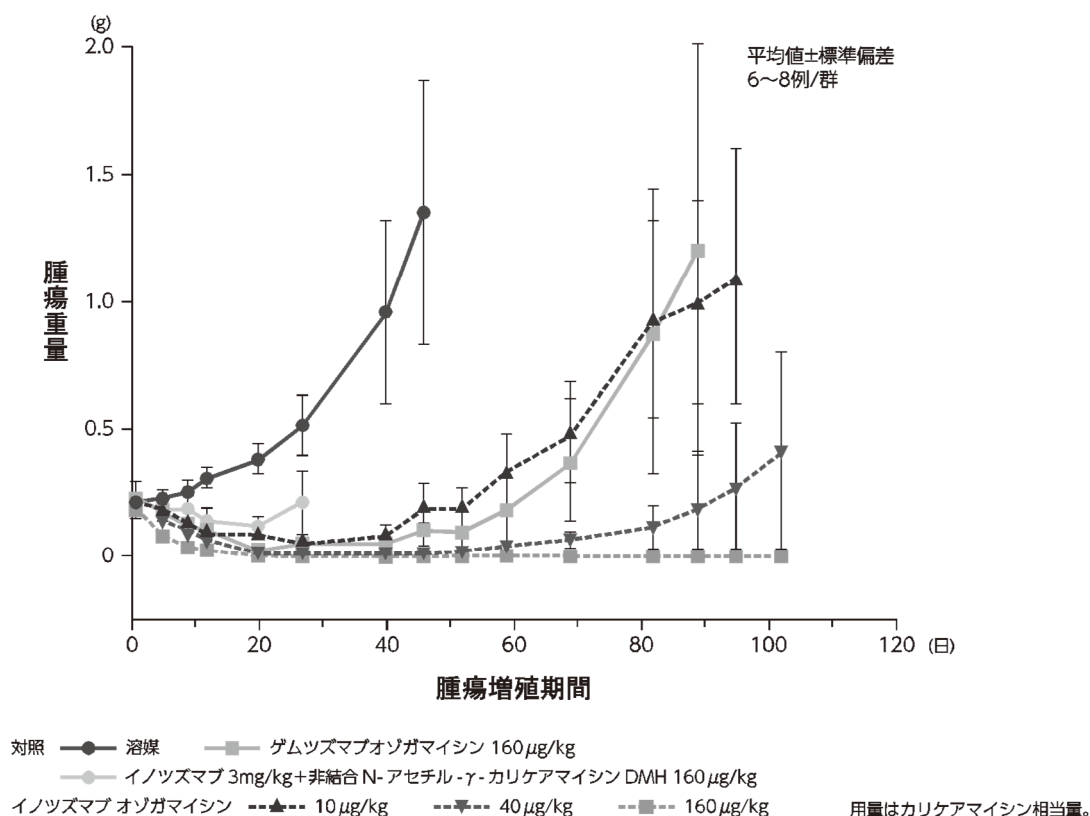
5) 腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍効果（マウス）²⁴⁾

ヌードマウスに B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）細胞株 Reh 細胞を移植し、イノツズマブ オゾガマイシンの抗腫瘍効果を評価した。

雌 Balb/c nu/nu ヌードマウス（n=6~8/群）に全身放射線照射（400rad）した 3 日後、Reh 細胞を 5×10^6 個皮下移植し、小型（約 0.2g）の腫瘍を定着させた後、溶媒又はイノツズマブ オゾガマイシン 0.42、1.65 又は 6.57mg/m²（カリケアマイシン相当量：10、40 又は 160 μ g/kg）を 4 日ごとに 3 回、腹腔内投与した。対照としてイノツズマブ 3mg/kg と非結合 N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH 160 μ g/kg との混合物、及び抗体薬物複合体であるゲムツズマブオゾガマイシンを 13.71mg/m²（カリケアマイシン相当量：160 μ g/kg）を投与した。

その結果、イノツズマブ オゾガマイシン 6.57mg/m² の全例で腫瘍が完全に退縮し、退縮効果は 102 日間の観察期間を通して持続し腫瘍増殖抑制効果を示した。1.65mg/m² では約 60 日間にわたって腫瘍の完全な退縮が認められたが、その後、再増殖した。0.42mg/m² では、腫瘍の増殖が溶媒対照に比べて 30 日間遅延した。ゲムツズマブオゾガマイシンの腫瘍増殖抑制効果作用は、カリケアマイシン相当量として同じ用量（160 μ g/kg）を投与したイノツズマブ オゾガマイシン 6.57mg/m² に比べて顕著に弱かった。イノツズマブと N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH との混合物では、全例（n=6）が薬物の毒性により死亡した。

Reh ALL 皮下異種移植モデルにおける抗腫瘍効果

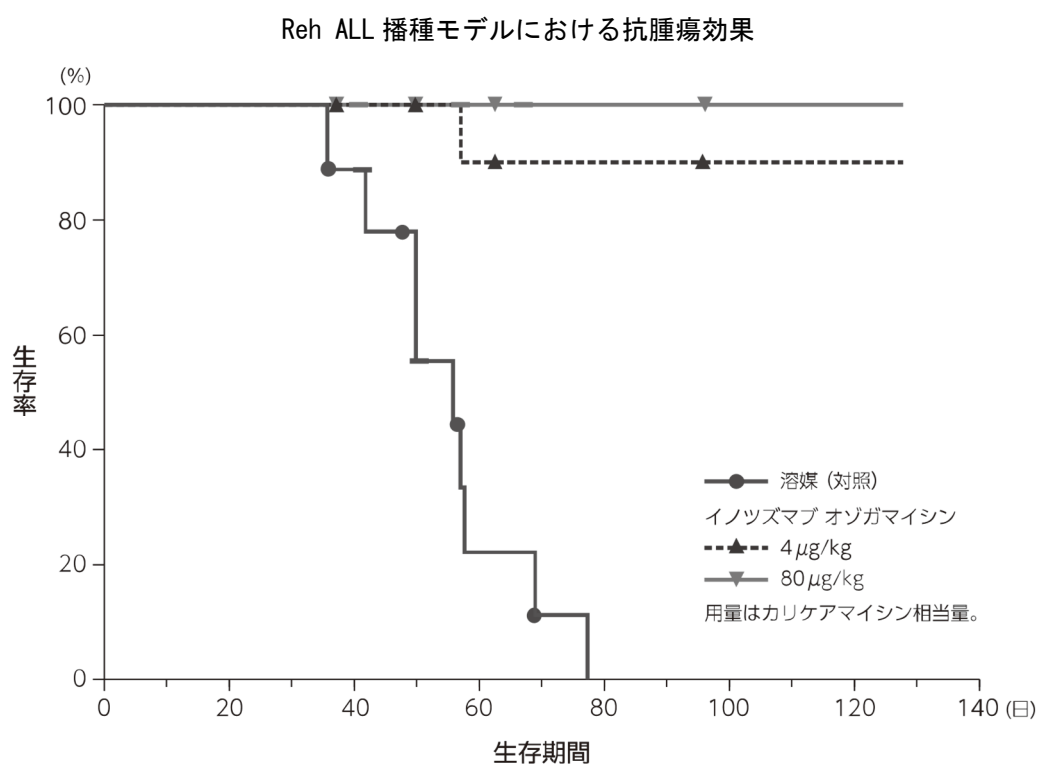


6) 腫瘍播種モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス) ²⁴⁾

B 細胞性急性リンパ性白血病 (ALL) 細胞株 Reh 細胞を静脈内に移植すると、骨髄及び脊髄に浸潤して後肢麻痺を発症し、その後数日で死亡することが知られている。SCID マウスに Reh 細胞を全身播種させ、イノツズマブ オゾガマイシンの抗腫瘍効果を評価した。

雄 CB17-SCID マウス (n=9~10/群) に 3×10^6 個の Reh 細胞を尾静脈より静脈内移植し、全身播種させた後 (9 日後)、溶媒又はイノツズマブ オゾガマイシン 0.18 又は 3.30 mg/m^2 (カリケアマイシン相当量: 4 又は $80 \mu\text{g/kg}$) を 4 日ごとに 3 回、腹腔内投与した。

その結果、イノツズマブ オゾガマイシン 3.30 mg/m^2 では、127 日間の観察期間を通して全例 (n=10) が生存し、 0.18 mg/m^2 でも 90% が生存し抗腫瘍効果 (後肢麻痺発症の抑制) を示した。溶媒では後肢麻痺が発症し、77 日までに全例 (n=9) が安楽死に至り、生存期間の中央値は 55 日であった。



また、別途試験を実施し、骨髄におけるヒト CD45 陽性白血病細胞の有無を、大腿骨から採取した骨髄細胞を用いてフローサイトメトリー解析により評価した。

溶媒を投与したマウス (n=4) が後肢麻痺を発症した時点で安楽死させ、同時期にイノツズマブ オゾガマイシン 6.57 mg/m^2 (カリケアマイシン相当量: $160 \mu\text{g/kg}$) を投与したマウス (n=3) も安楽死させ骨髄細胞を採取した。

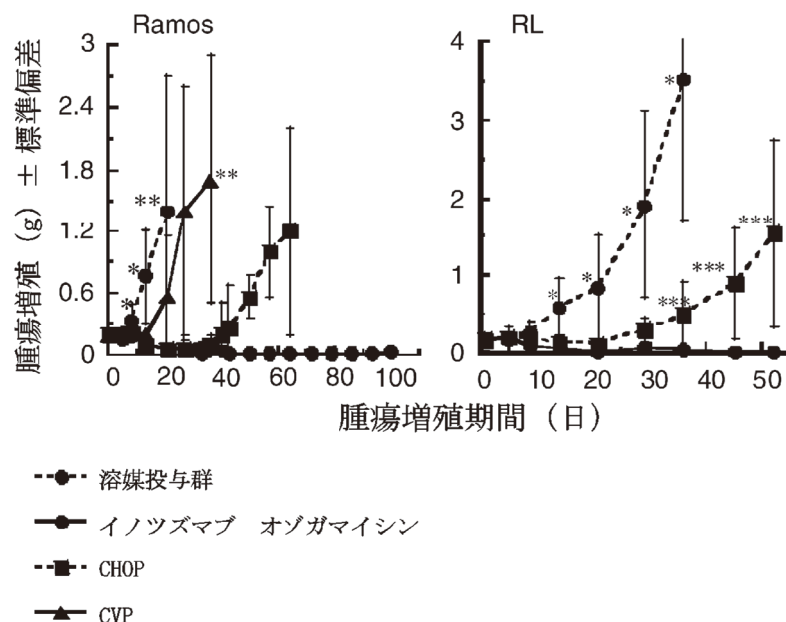
その結果、35~43 日にヒト CD45 陽性であった骨髄細胞は溶媒で 49.9%であったのに対し、イノツズマブ オゾガマイシンでは 12.5%にまで減少しており、ヒト CD45 陽性白血病細胞の生着率において 75%の減少が認められた。

7) 腫瘍異種移植モデルにおける化学療法剤との比較（マウス）²⁴⁾

ヌードマウスに B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）細胞株 Ramos 又は RL 細胞を移植し、抗腫瘍効果をイノツズマブ オゾガマイシンと化学療法剤である CHOP（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone* の 4 剤併用）、又はイノツズマブ オゾガマイシンと CVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン及び prednisone* の 3 剤併用）で比較した。雌ヌードマウス（n=6~8/群）に全身放射線照射（400rad）した 3 日後、Ramos 又は RL 細胞を 5×10^6 個皮下移植し、小型（約 0.1~0.2g）の腫瘍を定着させた後、溶媒、イノツズマブ オゾガマイシン、CHOP 又は CVP を投与した。イノツズマブ オゾガマイシンの投与量は、Ramos モデルでは 3.30mg/m^2 （カリケアマイシン相当量： $80\mu\text{g/kg}$ ）、RL モデルでは 6.57mg/m^2 （カリケアマイシン相当量： $160\mu\text{g/kg}$ ）を 4 日ごとに 3 回腹腔内投与した。CHOP 及び CVP の投与量は、それぞれの最大耐量（シクロホスファミド 40mg/kg 、ドキシソルビシン 3.3mg/kg 、ビンクリスチン 0.5mg/kg 、prednisone* 0.2mg/kg ）とし、prednisone* は 2 日ごとに 5 回経口投与、その他は 4 日ごとに 3 回腹腔内投与した。

その結果、Ramos モデルでは、イノツズマブ オゾガマイシンは試験期間全体にわたり持続的な腫瘍退縮効果を示したが、CHOP 及び CVP の腫瘍退縮効果は一時的で、それぞれ約 40 日及び 10 日で腫瘍は再増殖した。RL モデルでもイノツズマブ オゾガマイシンは試験期間全体にわたり持続的な腫瘍退縮効果を示したが、CHOP は腫瘍増殖阻害を示したものの約 3 週間で腫瘍は再増殖した。

Ramos 及び RL NHL 異種移植モデルにおける
イノツズマブ オゾガマイシン、CHOP 及び CVP の作用



* $p < 0.05$ (他の全投与群との比較)、** $p < 0.05$ (イノツズマブ オゾガマイシン及び CHOP との比較)、
*** $p < 0.05$ (イノツズマブ オゾガマイシンとの比較)。

* 本邦未承認

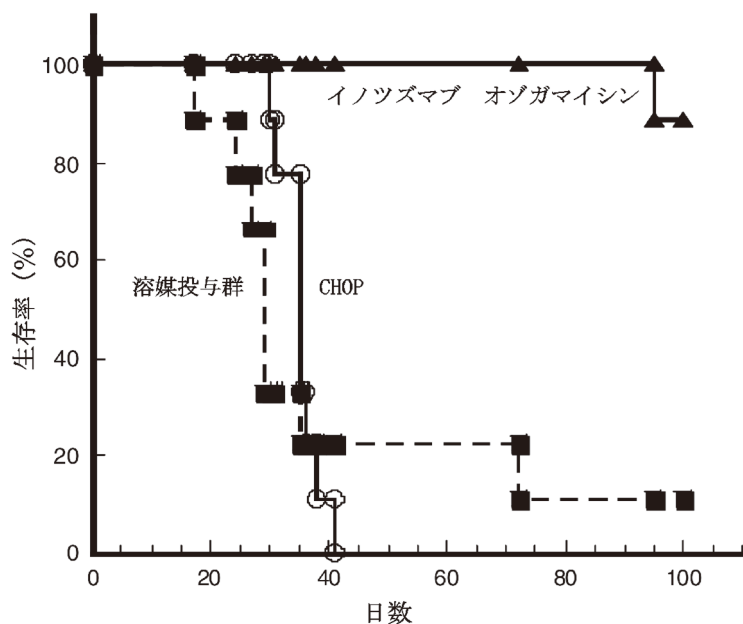
＜参考＞腫瘍播種モデルにおける延命効果（マウス）²⁴⁾

SCID マウスに B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）細胞株 Ramos 細胞を全身播種させ、延命効果をイノツズマブ オゾガマイシンと CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone* の 4 剤併用）で比較した。

雄 SCID マウス（n=9～10/群）に 3×10^6 個の Ramos 細胞を尾静脈より静脈内移植し、全身播種させた後（9 日後）、溶媒、イノツズマブ オゾガマイシン又は CHOP を投与した。イノツズマブ オゾガマイシンの投与量は、 $3.30\text{mg}/\text{m}^2$ （カリケアマイシン相当量： $80\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、CHOP の投与量は、それぞれの最大耐量の半量（シクロホスファミド $20\text{mg}/\text{kg}$ 、ドキソルビシン $1.65\text{mg}/\text{kg}$ 、ビンクリスチン $0.25\text{mg}/\text{kg}$ 、prednisone* $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ）とし、prednisone* は 2 日ごとに 5 回経口投与、その他は 4 日ごとに 3 回腹腔内投与した。

その結果、CHOP は後肢麻痺発症又は死亡に対してほとんど効果を示さなかった（ $p > 0.05$ 、Tukey 法；溶媒投与との比較）のに対し、イノツズマブ オゾガマイシンは播種した腫瘍細胞の増殖をほぼ完全に阻害した（ $p < 0.05$ 、Tukey 法；溶媒投与及び CHOP 投与との比較）。

Ramos NHL 播種モデルにおけるイノツズマブ オゾガマイシン及び CHOP の作用



* 本邦未承認

8) 腫瘍異種移植モデルにおける化学療法剤の併用（マウス）²⁴⁾

ヌードマウスに B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）細胞株 Ramos を移植し、イノツズマブ オゾガマイシンと化学療法剤である CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone* の 4 剤併用）又は CVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン及び prednisone* の 3 剤併用）との併用効果を検討した。

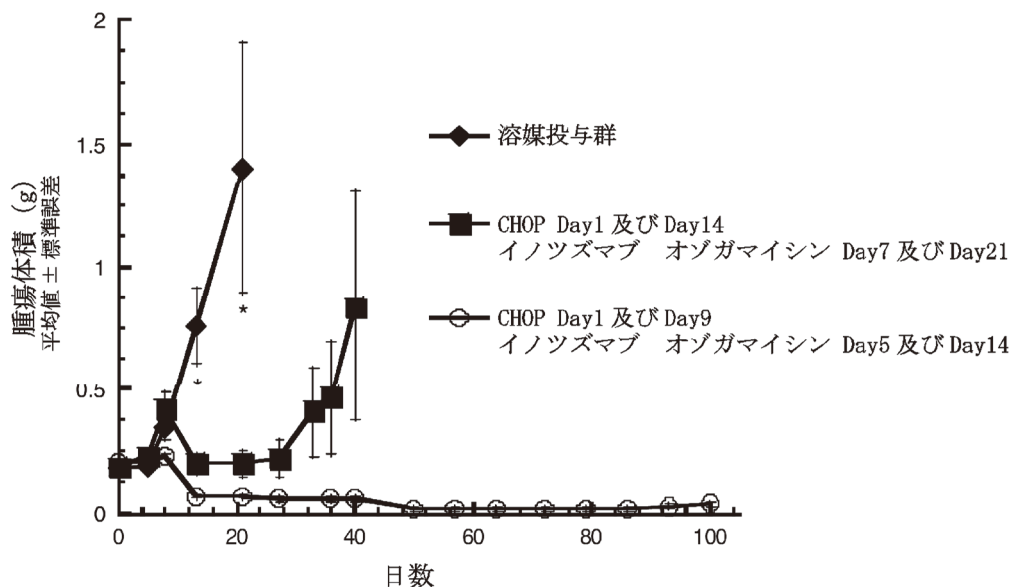
雌ヌードマウス（n=6~8/群）に全身放射線照射（400rad）した 3 日後、Ramos 細胞を 5×10^6 個皮下移植し、小型（0.1~0.2g）の腫瘍が定着した後、イノツズマブ オゾガマイシン単独、CHOP とイノツズマブ オゾガマイシン併用、又は CVP とイノツズマブ オゾガマイシン併用を投与した。

CHOP との併用

CHOP と併用での腹腔内投与量は、イノツズマブ オゾガマイシンが $3.30\text{mg}/\text{m}^2$ （カリケアマイシン相当量： $80\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、CHOP の最大耐量であるシクロホスファミド $40\text{mg}/\text{kg}$ 、ドキソルビシン $3.3\text{mg}/\text{kg}$ 、ビンクリスチン $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、prednisone* $0.2\text{mg}/\text{kg}$ とした。投与方法は、2 通りの両薬物の逐次投与とした。

逐次投与法①Day1 及び Day14 が CHOP、Day7 及び Day21 がイノツズマブ オゾガマイシン
 逐次投与法②Day1 及び Day9 が CHOP、Day5 及び Day14 がイノツズマブ オゾガマイシン
 その結果、逐次投与法①では持続的な腫瘍退縮は認められなかったが、逐次投与法②では腫瘍退縮効果が 100 日間以上持続した。

Ramos NHL 異種移植モデルに対するイノツズマブ オゾガマイシンと CHOP の逐次投与による作用



*p<0.05（他の全投与群との比較）

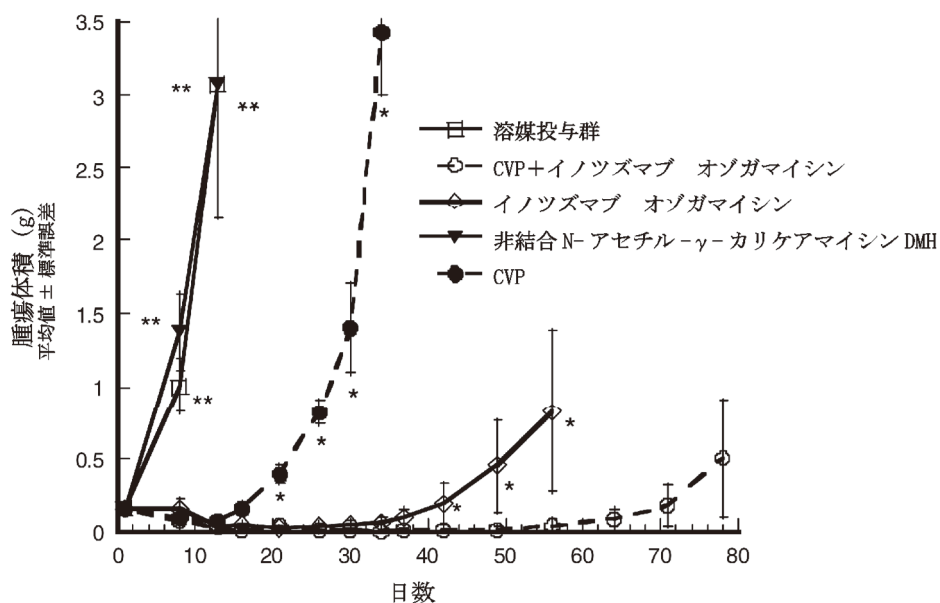
CVP との併用

CVP と併用での腹腔内投与量は、イノツズマブ オゾガマイシンが $1.65\text{mg}/\text{m}^2$ (カリケアマイシン相当量: $40\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$)、CVP の最大耐量であるシクロホスファミド $40\text{mg}/\text{kg}$ 、ビンクリスチン $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、prednisone* $0.2\text{mg}/\text{kg}$ とした。投与方法は、イノツズマブ オゾガマイシン単独、CVP 単独、又はイノツズマブ オゾガマイシンと CVP との併用を 4 日ごとに 3 回投与とした (prednisone*は 2 日ごとに 5 回経口投与)。

また、非結合 N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH $160\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ も 4 日ごとに 3 回、腹腔内投与した。

その結果、イノツズマブ オゾガマイシン単独による腫瘍増殖阻害効果は約 35 日間持続であり、CVP 単独は約 15 日間持続であった。イノツズマブ オゾガマイシンと CVP の併用では、それぞれの単独投与に比較して統計的に有意に抗腫瘍効果が改善された ($p<0.05$ 、片側 t 検定)。非結合 N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH は抗腫瘍効果を示さなかった。

Romas NHL 異種移植モデルに対するイノツズマブ オゾガマイシンと CVP の同時投与による作用



* $p<0.05$ (他の各群との比較)、** $p<0.05$ (イノツズマブ オゾガマイシン単独、CVP 単独及びイノツズマブ オゾガマイシン・CVP 併用との比較)。

* 本邦未承認

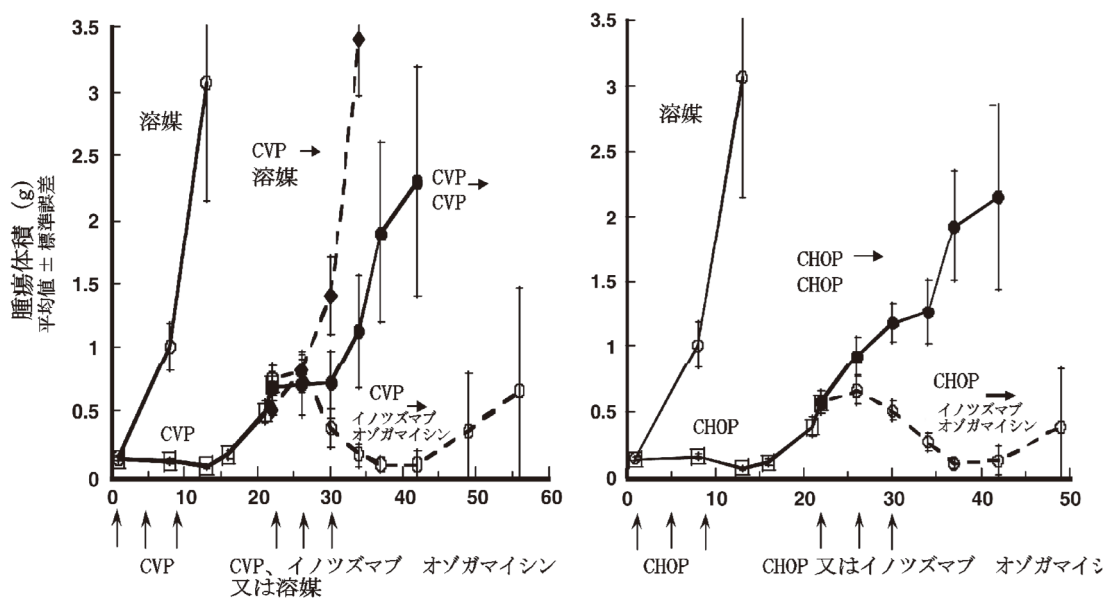
9) 化学療法後の再発モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス) ²⁴⁾

化学療法剤である CHOP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone* の 4 剤併用) 又は CVP (シクロホスファミド、ビンクリスチン及び prednisone* の 3 剤併用) による治療後に再発した B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL) 細胞株 Ramos 細胞による腫瘍に対し、イノツズマブ オゾガマイシンの効果を検討した。

雌ヌードマウス (n=6~8/群) に小型 (0.1~0.2g) の腫瘍が定着した後、CHOP 又は CVP を投与した。次に、腫瘍が再増殖を開始した後 (再発後)、溶媒、イノツズマブ オゾガマイシン、CHOP 又は CVP を投与した。イノツズマブ オゾガマイシンの投与量は、 $6.57\text{mg}/\text{m}^2$ (カリケアマイシン相当量: $160\mu\text{g}/\text{kg}$)、CHOP 及び CVP の投与量は、それぞれの最大耐量 (シクロホスファミド $40\text{mg}/\text{kg}$ 、ドキソルビシン $3.3\text{mg}/\text{kg}$ 、ビンクリスチン $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、prednisone* $0.2\text{mg}/\text{kg}$) とし、prednisone* は 2 日ごとに 5 回経口投与、その他は 4 日ごとに 3 回腹腔内投与した。

その結果、CHOP 又は CVP の投与により NHL-Ramos 腫瘍は退縮したが投与開始から 20 日以内に再増殖した。再増殖した腫瘍 (再発) に対して CHOP 及び CVP はほとんど効果を示さなかったが、イノツズマブ オゾガマイシンは再発した腫瘍に対して退縮効果を示した。

CVP 又は CHOP による治療から再発した Ramos NHL に対する
イノツズマブ オゾガマイシンの作用



* 本邦未承認

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回及び反復投与

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病 (ALL) 患者 (外国人データ含む) ¹¹⁾

再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 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 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ 、8 及び 15 日目は $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ (CR 又は CRi に到達した患者は、1、8 及び 15 日目に $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ に減量) 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) において観察されたイノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度を下表に示す。

初回投与後に観察された点滴終了時のイノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度 (C_{max}) の平均値は、全体集団で $211\text{ng}/\text{mL}$ 、日本人集団で $219\text{ng}/\text{mL}$ であった。再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者におけるイノツズマブ オゾガマイシンの曝露量は、4 サイクル目までに定常状態に達した。

代謝物である N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH の血清中濃度は、評価したほとんどの患者で定量下限値付近又は定量下限値未満であった。

イノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度

第1サイクル：第1日目の投与量 0.8mg/m ²					
測定日	時点	濃度 (ng/mL)			
		全体		日本人	
		n	平均値 (%変動係数)	n	平均値 (%変動係数)
1日目	点滴終了時	128	211 (110)	13	219 (35)
8日目	投与前	151	6.84 (276)	11	5.97 (90)
	点滴終了時	126	194 (117)	11	160 (25)
15日目	投与前	147	21.3 (168)	11	21.0 (93)
	点滴終了時	117	170 (46)	11	192 (26)
第2サイクル：第1日目の投与量 0.8mg/m ²					
測定日	時点	濃度 (ng/mL)			
		全体		日本人	
		n	平均値 (%変動係数)	n	平均値 (%変動係数)
1日目	投与前	27	11.5 (145)	4	25.3 (77)
	点滴終了時	27	231 (43)	4	340 (13)
8日目	投与前	24	46.8 (79)	3	68.3 (26)
	点滴終了時	0	NA	0	NA
第2サイクル：第1日目の投与量 0.5mg/m ²					
測定日	時点	濃度 (ng/mL)			
		全体		日本人	
		n	平均値 (%変動係数)	n	平均値 (%変動係数)
1日目	投与前	94	38.2 (134)	6	38.1 (98)
	点滴終了時	80	222 (56)	6	204 (26)
8日目	投与前	91	65.9 (75)	5	69.9 (52)
	点滴終了時	0	NA	0	NA
第4サイクル：第1日目の投与量 0.8mg/m ²					
測定日	時点	濃度 (ng/mL)			
		全体		日本人	
		n	平均値 (%変動係数)	n	平均値 (%変動係数)
1日目	投与前	2	78.2、109	0	NA
	点滴終了時	1	330	0	NA
8日目	投与前	2	164、190	0	NA
	点滴終了時	0	NA	0	NA
第4サイクル：第1日目の投与量 0.5mg/m ²					
投与日	時点	濃度 (ng/mL)			
		全体		日本人	
		n	平均値 (%変動係数)	n	平均値 (%変動係数)
1日目	投与前	42	58.2 (49)	3	64.1 (69)
	点滴終了時	34	316 (119)	3	267 (48)
8日目	投与前	36	89.3 (35)	1	51.8
	点滴終了時	0	NA	0	NA

n：観測数（欠測濃度値を除く、n=1 又は 2 の場合は個別値）、NA：データなし

濃度は 1.8mg/m² 投与（1 サイクルを 21～28 日間として 0.8mg/m²、0.5mg/m² 及び 0.5mg/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（1ng/mL）未満の場合は 0ng/mL として計算した。

2) 単回及び反復投与（母集団薬物動態解析）

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病（ALL）患者（外国人データ含む）²⁵⁾

母集団薬物動態解析で得られた最終モデルを使用し、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）から得られたイノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態最終モデルから共変量（ベースライン時の体表面積及び末梢血芽球数割合）の影響を考慮して得た経験ベイズ推定値を用いて、本剤を 1 サイクル（28 日、初回サイクルのみ 21 日）あたり $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ （1 日目は $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ 、8 及び 15 日目は $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ ）投与したときの薬物動態パラメータを推定した。

初回投与後の AUC_{inf} の推定値の平均値は、全体集団で $5.78 \times 10^3 \text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。終末相（ β 相）の $t_{1/2}$ の推定値の平均値は、全体集団で 120 時間（5 日）であった。定常状態（4 サイクル目）の Day1（投与日 78）における AUC_{inf} の推定値の平均値は、全体集団で $29.5 \times 10^3 \text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。 β 相の $t_{1/2}$ は、全体集団で 294 時間（12.3 日）であった。

母集団薬物動態モデルに基づく
イノツズマブ オゾガマイシンの薬物動態パラメータの推定値（日本人、外国人）

用量 (mg/m ²)	投与 日	AUC _{tau} ^{a)} (×10 ³ ng・h/mL)			β相 t _{1/2} (h)		
		全体 N=234	日本人 n=13	外国人 n=221	全体 N=234	日本人 n=13	外国人 n=221
第1サイクル							
0.8	1	4.33±2.14	5.11±2.07	4.28±2.13	120±24.3	131±31.4	120±23.8
0.5	8	6.31±3.56	7.09±3.47	6.27±3.57	163±55.3	180±64.9	162±54.7
0.5	15	10.2±5.43	11.3±4.98	10.2±5.46	206±71.7	232±75.5	204±71.4
第4サイクル							
0.8	78	29.5±9.43	32.5±7.87	29.3±9.50	294±49.6	332±45.3	292±49.0
0.5	85	27.5±8.74	30.4±7.36	27.3±8.8	294±49.0	332±45.3	292±48.3
0.5	92	43.5±14.8	48.9±12.9	43.2±14.8	295±48.1	332±45.2	293±47.5

a) 投与間隔 7 日の曝露量（92 日目のみ投与間隔 14 日）

平均値 $\pm$ 標準偏差

<参考>再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫（NHL）患者（外国人データ）¹³⁾

再発又は難治性の NHL 患者に 1 サイクル 21 日又は 28 日とし、本剤を 0.4mg/m²、0.8mg/m²、1.34mg/m²、1.8mg/m² 及び 2.4mg/m² まで漸増点滴静注したとき、75 例の薬物動態解析対象集団において観察されたイノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度を下表に示す。

イノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度は、概ね点滴終了時又は終了直後に C_{max} に達した。本剤 1.8mg/m² を 4 週間に 1 回投与したときの 1 日目の C_{max} の平均値は 969ng/mL であった。AUC は用量及び反復投与に伴い増加し、本剤 1.8mg/m² を 4 週間に 1 回投与したとき、1 日目の AUC の平均値は 14039ng・h/mL であったが、29 日目までに 28390ng・h/mL に増加した。

イノツズマブ オゾガマイシン点滴静注後の薬物動態パラメータ

投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng・h/mL)	CL (L/h)
0.8mg/m² 3 週間に 1 回投与					
1 日目	163 (. [1])	1.0 (1.0, 1.0) [1]	NC	NC	NC
22 日目	175 (. [1])	1.0 (1.0, 1.0) [1]	NC	NC	NC
1.34mg/m² 3 週間に 1 回投与					
1 日目	287 (38[4])	1.0 (0.5, 4.0) [4]	NC	NC	NC
22 日目	389 (35[6])	2.5 (0.9, 4.2) [6]	16.3 (. [1])	9313 (. [1])	0.288 (. [1])
43 日目	385 (26[6])	1.0 (0.9, 4.0) [6]	24.4 (7[2])	9692 (23[2])	0.197 (30[2])
64 日目	304 (41[4])	2.5 (1.0, 4.2) [4]	NC	NC	NC
1.8mg/m² 3 週間に 1 回投与					
1 日目	415 (8[4])	1.1 (1.0, 4.0) [4]	NC	NC	NC
22 日目	474 (22[3])	1.4 (1.0, 3.9) [3]	NC	NC	NC
43 日目	475 (. [1])	1.0 (1.0, 1.0) [1]	NC	NC	NC
1.8mg/m² 4 週間に 1 回投与					
1 日目	969 (153[23])	1.0 (0.5, 7.0) [23]	17.1 (29[8])	14039 (26[8])	0.266 (26[8])
29 日目	565 (28[14])	1.0 (1.0, 4.0) [14]	34.7 (81[6])	28390 (76[6])	0.157 (43[6])
57 日目	445 (19[5])	1.0 (0.9, 2.9) [5]	NC	NC	NC
85 日目	539 (51[4])	2.5 (1.0, 4.2) [4]	24.4 (. [1])	18793 (. [1])	0.176 (. [1])
2.4mg/m² 3 週間に 1 回投与					
1 日目	378 (48[6])	1.0 (0.5, 1.7) [6]	NC	NC	NC
22 日目	541 (57[4])	1.0 (1.0, 1.0) [4]	42.8 (90[2])	35040 (80[2])	0.197 (72[2])
43 日目	759 (. [1])	1.9 (1.9, 1.9) [1]	78.3 (. [1])	61899 (. [1])	0.0853 (. [1])
64 日目	557 (. [1])	1.1 (1.1, 1.1) [1]	72 (. [1])	45485 (. [1])	0.0871 (. [1])

C_{max}：最高血清中濃度、T_{max}：最高濃度初回到達時間、t_{1/2}：終末相の消失半減期（0.693/λ_z）、AUC：濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス、NC：算出せず

データは平均値（%変動係数[N]）で表し、T_{max}のみ中央値（範囲）[N]で表した。なお、Nが1の場合、データを要約せず示し、変動係数は算出せずに「.」と表した。

注）国内で承認された本剤の効能又は効果：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

再発又は難治性の NHL 患者（日本人データ）¹⁴⁾

再発又は難治性の NHL 患者に 1 サイクル 28 日とし、本剤を 1.3mg/m² 及び 1.8mg/m² で点滴静注したとき、13 例の薬物動態解析対象集団において観察されたイノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度を下表に示す。

イノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度は、概ね点滴終了時又は終了直後に C_{max} に達した。1.8mg/m² を 4 週間に 1 回投与したときの C_{max} の平均値（%変動係数）は 657ng/mL（41%）～763ng/mL（20%）の範囲であった。AUC は用量及び反復投与に伴い増加し、1.8mg/m² を 4 週間に 1 回投与したとき、1 日目の AUC の平均値は 14266ng・h/mL で、57 日目に 39677ng・h/mL であった。

イノツズマブ オゾガマイシン点滴静注後の薬物動態パラメータ

投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng・h/mL)	CL (L/h)
1.3mg/m ² 4 週間に 1 回投与					
1 日目	463 (8[3])	0.93 (0.92、1.00) [3]	NC	NC	NC
29 日目	610 (17[3])	0.97 (0.92、0.98) [3]	29.7 (30[3])	24166 (29[3])	0.08 (32[3])
57 日目	524 (18[3])	3.92 (0.92、4.00) [3]	43.6 (18[3])	31642 (21[3])	0.06 (22[3])
1.8mg/m ² 4 週間に 1 回投与					
1 日目	657 (41[10])	0.99 (0.92、4.07) [10]	13.0 (30[6])	14266 (32[6])	0.24 (40[6])
29 日目	727 (27[8])	0.96 (0.87、1.05) [8]	35.8 (43[8])	34518 (46[8])	0.11 (54[8])
57 日目	763 (20[5])	3.92 (0.92、4.00) [5]	44.0 (32[5])	39677 (41[5])	0.09 (56[5])

C_{max}：最高血清中濃度、T_{max}：最高濃度初回到達時間、t_{1/2}：終末相の消失半減期（0.693/λ_z）、AUC：濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス、NC：算出せず

1.8mg/m² を投与した 2 例は Cycle 2 以降に用量を減量したため除外した。データは平均値（%変動係数[N]）で表し、T_{max} のみ中央値（範囲）[N]で表した。

注）国内で承認された本剤の効能又は効果：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響（外国人データ含む）²⁵⁾

再発又は難治性の ALL 及び NHL 患者 736 例を対象とした初回の母集団薬物動態解析結果において、ヒドロキシウレアを含む抗がん薬（12 例）、フィルグラスチムやレノグラスチムを含む顆粒球コロニー刺激因子（166 例）、及び P-糖タンパク質阻害薬（125 例）とイノツズマブ オゾガマイシンを併用した場合、イノツズマブ オゾガマイシンのクリアランスへの影響は認められなかった。

注）国内で承認された本剤の効能又は効果：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

（*in vitro* 試験）

本剤と CYP450 あるいはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) のような薬物代謝酵素の阻害薬及び誘導薬と併用した場合、N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH の曝露量に変化する可能性はほとんどない（「VII-6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照）。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の薬物動態はノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析（2-コンパートメントモデル）を用いて決定した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス²⁵⁾

（外国人データ含む）

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 ALL 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）におけるイノツズマブ オゾガマイシンのクリアランスは 0.0333L/h であった。

(5) 分布容積²⁵⁾

（外国人データ含む）

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 ALL 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）におけるイノツズマブ オゾガマイシンの総分布容積は約 12L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

「VII-2.（1）解析方法」の項参照

（2）パラメータ変動要因

母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因²⁵⁾

（外国人データ含む）

再発又は難治性 ALL 患者を対象とした 2 試験^{*1}及び再発又は難治性 NHL 患者を対象とした 9 試験^{*2}の併合データ（再発又は難治性の ALL 及び NHL 患者 765 例）を用いて、年齢、性別、人種、体表面積、疾患の種類（ALL 及び NHL）、ベースラインの末梢血芽球数割合、腎機能障害及び肝機能障害等がイノツズマブ オゾガマイシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、有意な共変量として、体表面積及び疾患の種類（ALL 及び NHL）が特定された。

また、ベースラインの末梢血芽球数割合についても、イノツズマブ オゾガマイシンの体内動態に対して影響を与える有意な共変量として特定されたが、臨床用量で想定される治療期間を考慮すると、クリアランスに対する末梢血芽球数割合の寄与は無視できる程度になると考えられた。

*1：B1931010 試験、B1931022 試験

*2：B1931001 試験、B1931002 試験、B1931003 試験、B1931004 試験、B1931005 試験、B1931006 試験、B1931007 試験、B1931008 試験、B1931016 試験

注）国内で承認された本剤の効能又は効果：再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

4. 吸収

該当しない

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ²⁶⁾

雄 Sprague-Dawley ラットに^[3H]イノツズマブ オゾガマイシン（1.88mg/m²、62.8μCi/kg）を単回静脈内投与したときの組織分布を液体シンチレーション計測法を用いて検討したとき、脑中放射能濃度は血漿中の 2%未満であり、血液脳関門を通過して分布するイノツズマブ オゾガマイシン及びその代謝物はわずかであることが示された。

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ²⁷⁾

Sprague-Dawley 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た（「IX-2.（5）2）胚・胎児発生に関する試験」の項参照）。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

イノツズマブ オゾガマイシン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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ²⁸⁾

雄 Sprague-Dawley ラットに^[3H]イノツズマブ オゾガマイシン (1.88mg/m²、62.8μCi/kg) を単回静脈内投与したときの組織分布を液体シンチレーション計測法を用いて検討したとき、組織／血漿比が高かった主な組織は、肝臓 (0.6)、血液 (0.5)、脾臓 (0.4)、肺 (0.3) 及び腎臓 (0.3) であった。投与後 336 時間の^[3H]イノツズマブ オゾガマイシン由来の放射能濃度は、下垂体、胸腺、脾臓、皮膚、眼、リンパ節、腎臓、前立腺、肝臓、唾液腺、ハーダー腺、膀胱、精巣及び大腸を除き各組織の C_{max} の 10%以下まで低下し、肝臓及び脾臓では血漿中濃度よりもやや高値を示したが、その他の組織では血漿中濃度よりも低かった。

(6) 血漿蛋白結合率²⁹⁾

(*in vitro* 試験)

N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH のヒト血漿蛋白に対する結合率は約 97%であった。

6. 代謝

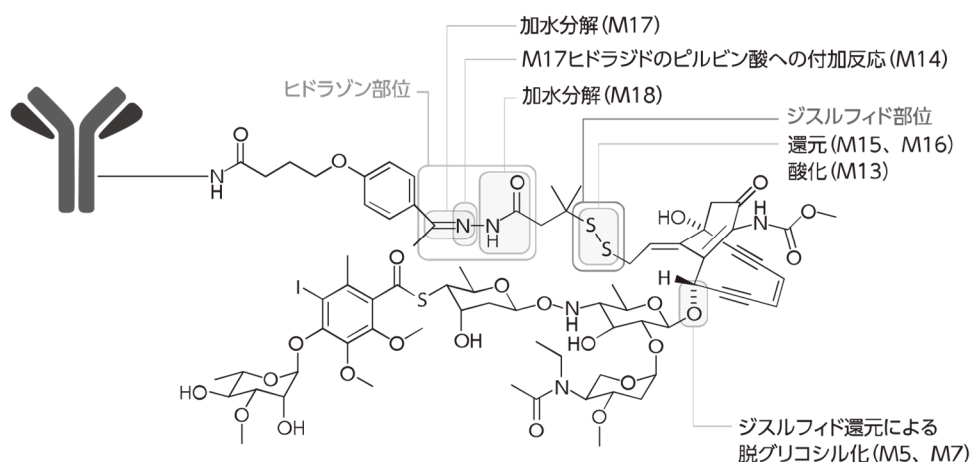
(1) 代謝部位及び代謝経路^{30)、31)}

(*in vitro* 試験、*in vivo* 試験)

イノツズマブ オゾガマイシンの主代謝経路は、N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH を遊離するヒドラゾン部分の加水分解である。加水分解後遊離した N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH の主代謝経路は非酵素的なジスルフィド基の還元であり、副次的経路はヒドラジド基の加水分解、酸化及びピルビン酸との付加反応である。

イノツズマブ（抗体）は、タンパク質分解によってアミノ酸に分解される。

イノツズマブ オゾガマイシン及び N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH の主代謝経路^{30)、31)、32)}



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) CYP 活性 (*in vitro* 試験)³⁰⁾

イノツズマブ オゾガマイシン及び N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH は、臨床用量で想定される濃度で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の活性を阻害する可能性は低い。

また、臨床用量で想定される濃度の 50 倍の濃度（それぞれ $0.32 \mu\text{mol/L}$ 及び $0.3 \mu\text{mol/L}$ ）においても CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA もしくは酵素活性を誘導しなかった。

2) ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）活性 (*in vitro* 試験)³⁰⁾

N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH は、臨床用量で想定される濃度で UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7）の活性を阻害する可能性は低い。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率^{30)、31)}

血清中の代謝物：

N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH (M17)；活性（細胞毒性）を有するが、ヒト血清中にはほとんど検出されない。

尿中の代謝物：

N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH (M17)、二次還元代謝物の N-アセチル- ϵ -カリケアマイシン (M16)、三次一酸化代謝物の N-アセチル- ϵ -カリケアマイシン (M8)、N-アセチル- ϵ -カリケアマイシンの還元代謝物 (M9) 及び脱グリコシル化カリケアマイシンの四糖類 (M7)；
N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH のみが活性（細胞毒性）を有する。

「VII-6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

<参考>ラットにおけるデータ

血漿中の代謝物である N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH (M17) の比率は、雄ラットでは試料中放射能の 0.3%、雌ラットでは 0.1%未満であった。

尿中の N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH (M17) の比率は、雄ラットでは投与量の 0.3%、雌ラットでは 0.1%であった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

イノツズマブ オゾガマイシンは、半減期が長いこと及び血液がんの患者に使用が限定されることから、ヒトにおける排泄を評価する試験は実施していない。

イノツズマブ（抗体）は、タンパク質分解（異化作用）によって分解される。

<参考>ラットにおけるデータ³³⁾

主な消失経路は胆汁排泄を介した糞中排泄であった。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>ラットにおけるデータ³³⁾

雌雄の胆管カニューレ非挿入及び挿入 Sprague-Dawley ラットに³H]イノツズマブ オゾガマイシン 0.912mg/m²を単回静脈内投与した。

胆管カニューレ非挿入ラットでは放射能はほぼ完全に回収され、回収率は雄及び雌ラットでそれぞれ 98.4%及び 97.7%であった。雄及び雌ラットでそれぞれ投与放射能の 79.5%及び 80.1%が糞中から、9.09%及び 8.38%が尿中から回収された。投与後 168 時間までに雌雄ラットで投与放射能の約 64～67%が排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

(*in vitro* 試験)³⁴⁾

N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH の主な薬物トランスポーター分子種に対する阻害能について *in vitro* で検討し、得られた阻害パラメータ (IC_{50} 値) とヒトにイノツズマブ オゾガマイシンを臨床用量で投与したときの定常状態での N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH の C_{max} (0.050ng/mL 以下=0.000034 μ mol/L 以下) に基づき臨床で薬物相互作用が生じる可能性について検討した。その結果、N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH は臨床用量で想定される濃度で排出トランスポーターである P 糖タンパク質 (P-gp) 及び乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、肝取り込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3、腎取り込みトランスポーターであるヒト有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3 及びヒト有機カチオントランスポーター (OCT) 2 を阻害する可能性は低いことが示された。また、N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH は、P-gp の基質であることが示された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (外国人データ含む)²⁵⁾

再発又は難治性の ALL 及び NHL 患者 765 例 (腎機能正常患者 402 例、軽度の腎機能障害患者 237 例、中等度の腎機能障害患者 122 例、重度の腎機能障害患者 4 例) を対象とした母集団薬物動態解析により、ベースラインのクレアチニンクリアランス (BCrCL) を用いて、イノツズマブ オゾガマイシンのクリアランスに対する腎機能の影響を評価した結果、軽度から重度の腎機能障害患者における本剤のクリアランスは腎機能正常患者と同程度であった。

ベースラインの腎機能別イノツズマブ オゾガマイシンのクリアランス推定値

腎機能 ^{a)} (CrCL の範囲、mL/min)	N	クリアランス (L/h) ^{b)}	
		中央値 (範囲)	平均値±標準偏差
正常 (≥ 90)	402	0.0405 (0.00836~1.91)	0.0943±0.178
軽度 (60~89)	237	0.0353 (0.0134~0.618)	0.0804±0.0984
中等度 (30~59)	122	0.0329 (0.0122~2.00)	0.114±0.259
重度 (15~29)	4	0.0751 (0.0218~0.149)	0.0801±0.0651

CrCL: クレアチニンクリアランス、N: 症例数

a) 腎疾患の病期分類に関する情報は Huang ら (2009)³⁵⁾ に基づく。

b) 各患者の最終サイクルの最終時点で得られたクリアランス

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量: 再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、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 0.8mg/m² (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5mg/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。

(2) 肝機能障害患者（外国人データ含む）²⁵⁾

再発又は難治性の ALL 及び NHL 患者 765 例 [肝機能正常患者 611 例、NCI ODWG*の基準³⁶⁾に基づく軽度（カテゴリーB1）の肝機能障害患者 133 例、軽度（カテゴリーB2）の肝機能障害患者 17 例、中等度（カテゴリーC）の肝機能障害患者 3 例、重度（カテゴリーD）の肝機能障害患者 1 例] を対象とした母集団薬物動態解析により、ベースラインの肝機能別にイノツズマブ オゾガマイシンのクリアランスを推定した結果、軽度（カテゴリーB1 及び B2）の肝機能障害患者におけるイノツズマブ オゾガマイシンのクリアランスは肝機能正常患者と同程度であった。

しかし、イノツズマブ オゾガマイシンは肝毒性を有するため、イノツズマブ オゾガマイシンの既知の安全性プロファイルの観点から肝機能障害を有する患者の用量調節は考慮する必要がある。また、休止、中止基準は、「V-4. 用法及び用量に関連する注意 7.4」の項を参照のこと（「VIII-1. 警告とその理由 1.2」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由 8.1」、「VIII-6. (3) 肝機能障害患者 9.3.1」及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）。

*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group

ベースラインの肝機能別イノツズマブ オゾガマイシンのクリアランス推定値

肝機能 (NCI ODWG 基準)	重症度	N	クリアランス (L/h) ^{a)}	
			中央値 (範囲)	平均値±標準偏差
カテゴリーA BIL≤ULN AST≤ULN	正常	611	0.0373 (0.00836～2.00)	0.0873±0.173
カテゴリーB1 BIL≤ULN AST>ULN	軽度	133	0.0514 (0.0151～1.48)	0.126±0.189
カテゴリーB2 BIL>1.0 - 1.5×ULN AST 値は問わず	軽度	17	0.0307 (0.0204～0.166)	0.0456±0.0437
カテゴリーC BIL>1.5 - 3×ULN AST 値は問わず	中等度	3	0.0238 (0.0227～0.0463)	0.0309±0.0133
カテゴリーD BIL>3×ULN AST 値は問わず	重度	1	0.222 (NA)	0.222±NA

NCI ODWG: National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group、N: 症例数、
NA: 該当せず、BIL: 総ビリルビン、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
ULN: 基準範囲上限

a) 各患者の最終サイクルの最終時点で得られたクリアランス

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量: 再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して、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 0.8mg/m²（体表面積）、8 及び 15 日目は 0.5mg/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。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1 参照]

<解説>

- 1.1 抗悪性腫瘍剤を投与する際の一般的注意事項として設定した。

本剤の国内における使用経験は限られており、また重篤な副作用が発現する可能性がある。そのため、本剤の投与は副作用発現による緊急時に十分な処置ができる医療施設で、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が安全対策上必要である。

なお、本剤による治療開始に先立ち、添付文書を熟読の上、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。

- 1.2 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11)、12)} では、「VOD/SOS を含む肝障害」^{a)} の全グレードの発現頻度は 50.6% [83/164 例（83 例には、AST 増加 37 例、 γ -GTP 増加及び高ビリルビン血症各 35 例、ALT 増加 25 例、VOD/SOS 22 例を含む）] であった。「VOD/SOS を含む肝障害」^{a)} のうちグレード 3 以上の事象の発現頻度は 29.3% [48/164 例（48 例には VOD/SOS 18 例、 γ -GTP 増加 18 例、高ビリルビン血症 10 例、AST 増加 7 例、ALT 増加 6 例を含む）、グレード 5 の事象の発現頻度は 3.0% [5/164 例（VOD/SOS 5 例）] であった。本剤と関連のある「VOD/SOS を含む肝障害」^{a)} の発現頻度は 34.8% (57/164 例) であり、このうちグレード 3 以上の事象の発現頻度は 18.3% (30/164 例) であった。

以上より、特に注意を喚起すべき事象として設定した。

a) 「VOD/SOS を含む肝障害」: MedDRA 標準検索式 (SMQ) の肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸 (狭域)、肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害 (狭域)、非感染性肝炎 (狭域)、肝臓関連臨床検査、徴候及び症状 (狭域及び広域) に含まれる基本語に該当する有害事象。基本語の肝静脈閉塞、肝静脈血栓症、門脈血栓症、バッドキアリ症候群、慢性肝移植片対宿主病、急性肝移植片対宿主病に該当する有害事象。基本語の静脈閉塞性肝疾患、静脈閉塞性疾患に該当する有害事象。初回投与から最終投与後 42 日までに認められた本剤との因果関係を問わない有害事象、それ以降に認められた本剤と因果関係のある有害事象、及び無作為割り付け後 2 年以内に認められたすべての VOD を含む (データカットオフ日: 2016 年 3 月 8 日)。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、

「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」、

「VIII-6. (8) 高齢者」及び「VIII-8. 副作用」の項参照)

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

<解説>

本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に対しては、再び過敏症が発現する可能性が高いと考えられるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[1. 2、5. 3、7. 2. 1、9. 1. 1、9. 3. 1、9. 8、11. 1. 1、15. 1. 1 参照]
- 8.2 骨髄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。[9. 1. 2、11. 1. 2 参照]
- 8.3 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。
- 8.4 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すること。[11. 1. 6 参照]
- 8.5 膵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膵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。[11. 1. 7 参照]

<解説>

- 8.1 本剤投与により VOD や SOS を含む重篤な肝障害が発現することがあり、特に肝疾患又は肝炎の既往歴のある患者等では HSCT 施行後に VOD/SOS を発症するリスクが高いと考えられるため、注意喚起のため設定した。
- 国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11)、12)} における肝毒性発現のリスク因子に関するベースライン因子による単変量解析及び多変量解析の結果から、HSCT 施行歴のある患者、肝疾患や肝炎の既往のある患者、末梢血の芽球数 $>1,000/\mu\text{L}$ の患者で本剤投与中又は投与後にグレード 3 以上の肝毒性を発現するリスクが高いことが示されている。さらに、VOD/SOS の既往歴のある患者や重篤な肝疾患（肝硬変、結節性再生性過形成、活動性肝炎など）のある患者では、本剤投与後に VOD/SOS 発現を含めて肝疾患増悪のリスクが上昇する可能性がある。したがって、本剤の投与前及び投与開始後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には頻回な肝機能検査実施や、必要に応じて休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。また、VOD/SOS 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。

HSCT 施行後では 2 種類のアルキル化剤の前処置、HSCT 施行前の施設基準値上限を上回る総ビリルビン値、高齢者、肝疾患又は肝炎の既往歴のある患者、複数のサルベージ療法歴のある患者、複数の治療サイクルを施行している患者で、VOD/SOS を発症するリスクが高いことも示されている。本剤投与後の HSCT 施行例数は 2016 年 9 月 1 日のデータカットオフ時点で 79 例と限られていたものの、HSCT 施行後の VOD/SOS 発現のリスク因子に関する単変量解析及びステップワイズ法による多変量解析の結果から、2 種類のアルキル化剤の前処置、施設基準値上限を上回る HSCT 施行前の総ビリルビン値が HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクが増加する因子として確認された。したがって、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 では、前処置として 2 種類のアルキル化剤は避けること。HSCT 施行後には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には頻回な肝機能検査実施や、必要に応じて休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。また、VOD/SOS 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。

（「V-2. 効能又は効果に関連する注意」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、
「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、
「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」、「VIII-6. (8) 高齢者」、
「VIII-8. 副作用」及び「VIII-12. その他の注意」の項参照）

- 8.2 臨床試験で本剤と関連のある骨髄抑制が高頻度に発現し、これらの事象の多くがグレード 3 以上であり重篤な事象も認められた。骨髄抑制による感染症や出血が発現することがあり、注意喚起のため設定した。

本剤投与による骨髄抑制は、細胞周期が停止することにより発現し、それに伴って末梢血内の血球が減少するものと考えられている²³⁾。

国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11)、12)} で本剤が投与された患者で、「骨髄抑制」^{a)}（全グレード）の発現が 82.9%（136/164 例）に報告されており、その多く（133 例；81.1%）はグレード 3 以上であった。主なグレード 3 以上の「骨髄抑制」^{a)} として、好中球減少症（47.0%）、血小板減少症（40.9%）、白血球減少症（26.8%）、発熱性好中球減少症（26.8%）が認められている。したがって、骨髄抑制作用に起因する感染症や出血などの副作用発現の予防に努め、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。

a) 「骨髄抑制」：SMQ の造血障害による血小板減少症（狭域及び広域）、造血障害による白血球減少症（狭域）、造血障害による赤血球減少症（狭域及び広域）、造血障害による 2 種以上の血球減少症（狭域）に含まれる基本語に該当する有害事象。初回投与から最終投与後 42 日までに認められた本剤との因果関係を問わない有害事象、及びそれ以降に認められた本剤と因果関係のある有害事象を含む（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。

（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII-8. 副作用」の項参照）

- 8.3 臨床試験で全グレード及びグレード3以上のQTc間隔延長の発現頻度は低く、トルサード・ポアント等の致死性の不整脈は認められていないものの、再発又は難治性ALL患者を対象とした本剤の臨床試験ではQTc間隔延長の発現リスクのある患者を除外した上で実施され、本剤投与後にFridericia法による補正QT (QTcF) 間隔がベースラインから60msec以上増加している患者が認められたことから、注意喚起のため設定した。

国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} で本剤が投与された患者で、「QTc 間隔延長」^{a)} の発現は164例中5例 (3.0%) に報告されており、心電図QT延長3例、失神及び心室性頻脈各1例の報告があった。「QTc 間隔延長」^{a)} のうちグレード3以上の事象の発現は164例中1例 (0.6%) に失神が報告され、グレード5の事象の発現は認められなかった。QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量が60msec以上であった患者が164例中4例 (2.5%) いたが、QTcF 間隔又はQTcB 間隔が500msec超であった患者はいなかった。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。

a) 「QT 間隔延長」: SMQ のトルサード・ポアント/QT 延長 (狭域) に含まれる基本語に該当する有害事象。基本語の心細動、痙攣発作、意識消失、心突然死、突然死、失神、心室性不整脈、心室細動、心室粗動及び心室性頻脈性不整脈に該当する有害事象。初回投与から最終投与後42日までに認められた本剤との因果関係を問わない有害事象、及びそれ以降に認められた本剤と因果関係のある有害事象を含む (データカットオフ日: 2016年3月8日)。

- 8.4 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} において、本剤による副作用^{a)} として腫瘍崩壊症候群 (1.8%) の発現が認められたことから、注意喚起のため設定した。腫瘍崩壊症候群が発現すると致死経過をたどる可能性があるため、注意が必要である。急性リンパ性白血病では腫瘍崩壊症候群の発現頻度が高く、特に白血球数が100,000/ μ L以上の患者は高リスクであるといわれている³⁷⁾。

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 (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。

a) 本剤投与初日から最終投与の42日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象 (データカットオフ日: 2016年9月1日)。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

- 8.5 臨床試験の本剤群で対照群よりも高頻度の脾炎が発現し、本剤との関連のある重篤な事象も含まれたことから、注意喚起のため設定した。

国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} で本剤が投与された患者で、「脾炎」^{a)} の発現が164例中18例 (11.0%) に報告されている。その内訳は、リパーゼ増加 [15例 (9.1%): グレード3の4件及びグレード4の3件を含む]、アミラーゼ増加 [8例 (4.9%): グレード3の3件を含む (グレード4なし)]、同一被験者でのグレード1の脾仮性嚢胞及びグレード1の壊死性脾炎 [1例 (0.6%)] であった。なお、グレード5の脾炎や本剤の投与中止に至った事象は報告されていない。

再発又は難治性ALL患者を対象とした臨床試験 (B1931022 試験^{11)、12)} 及びB1931010 試験¹⁶⁾ で、本剤の投与により認められた重篤な「脾炎」^{a)} の発現はB1931022 試験で164例中1例 (0.6%)、B1931010 試験で57^{b)} 例中3例 (5.3%) であり、このうちB1931010 試験の脾炎及び急性脾炎各1例では本剤との関連があるとされた。

a) 「脾炎」: SMQ の急性脾炎 (狭域) に含まれる基本語に該当する有害事象。基本語のアミラーゼ異常、アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常、アミラーゼ増加、リパーゼ異常、リパーゼ増加、尿中リパーゼ増加、脾酵素異常、脾酵素検査異常、脾酵素増加に該当する有害事象。初回投与から最終投与後42日までに認められた本剤との因果関係を問わない有害事象、及びそれ以降に認められた本剤と因果関係のある有害事象を含む (データカットオフ日: B1931022 試験 2016年3月8日、B1931010 試験 2015年1月30日)。

b) 分母は第Ⅰ相パート用量漸増コホートの1.8mg/m²/cycle 投与群、第Ⅰ相パート拡大コホート及び第Ⅱ相パートの患者数

(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2、11.1.3 参照]

9.1.3 末梢血芽球数が 10,000/ μ L を超える患者

本剤による治療前に、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。

<解説>

9.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} では、単変量解析及び多変量解析を用いてグレード3以上の肝毒性を発現するリスクが高い患者集団について解析した結果より、HSCT 施行歴のある患者がそのリスク因子として挙げられているため、設定した。

なお、国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} で認められた副作用^{a)}として、本剤の投与期間中又は投与後に HSCT の施行なく発現した VOD/SOS は 3.0% (5/164 例) であった。本剤の投与後に HSCT を施行した後に発現した VOD/SOS は 22.8% (18/79 例) であった。

a) 本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象 (データカットオフ日: 2016 年 9 月 1 日)。

(「V-2. 効能又は効果に関連する注意」、「V-2. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (8) 高齢者」、「Ⅷ-8. 副作用」及び「Ⅷ-12. その他の注意」の項参照)

9.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1931010 試験)¹⁶⁾ では、骨髄抑制による感染症の発現が認められているため、設定した。

本剤投与後に認められる感染症は、本剤の投与が独立したリスクとなっているのではなく、多くは骨髄抑制に起因する合併症であると考えられている。再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病に対して治療強度の高いレジメンを用いると骨髄抑制/血球減少症や感染症が生じる。本剤の適応となる患者の中には、既に治療強度の高いレジメンが用いられており、感染症を合併している患者がいると考えられる。これらの患者に本剤を投与すると、本剤による骨髄抑制/血球減少症により、感染症の更なる増悪が懸念されるため、本剤の投与は慎重に行うこと。

(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

9.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1931010 試験)¹⁶⁾ で本剤が投与された患者で、ベースラインの末梢血芽球数が 10,000/ μ L 超の患者では 10,000/ μ L 未満の患者よりも寛解率が低値であった。さらに、国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} では、初回投与前の末梢血芽球数が 10,000/ μ L を超える患者で 10,000/ μ L 以下の患者と比較して OS が短縮することが示唆された。また、投与群/曝露量パラメータ-反応解析の結果から、末梢血芽球数は予後不良因子であることが示唆された。したがって、本剤の初回投与前に腫瘍組織を縮小し、末梢血芽球数を 10,000/ μ L 以下にすることが望ましいことから設定した。なお、本剤の安全性についてはベースラインの末梢血芽球数が 10,000/ μ L 以下の患者と 10,000/ μ L 超の患者とでおおむね同等であった。

ヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン等の投与に際しては、各薬剤の最新の添付文書を確認すること。

[参考]

国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} では、治験薬割り付け前 2 週間以内はヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、又はビンクリスチンを使用可能とし、試験薬投与開始前及び投与開始後 5 日以内はヒドロキシカルバミドを使用可能としていた。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、11.1.1 参照]

<解説>

国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} の結果から、VOD/SOS の既往歴のある患者や重度の肝疾患（肝硬変、結節性再生性過形成、活動性肝炎など）のある患者では、本剤投与後に VOD/SOS 発現を含めて肝疾患増悪のリスクが上昇する可能性が考えられた。また、死亡例も報告されていることから設定した。

当該事象を有する患者への本剤の投与は慎重に行うこと。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (8) 高齢者」及び「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。[9.5 参照]

<解説>

妊娠可能な女性

本剤が体内から消失する期間と胎児への影響を考慮して、妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間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。

パートナーが妊娠する可能性のある男性

主にラットを用いた単回投与毒性試験³⁸⁾及び反復投与毒性試験³⁹⁾で、雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精嚢及び乳腺）への影響が認められた。本剤が体内から消失する期間と傷害された精原細胞が完全に成熟するまでの期間を考慮して、パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び本剤の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。

（「Ⅷ-6. (5) 妊婦」、
「Ⅸ-2. (1) 単回投与毒性試験、(2) 反復投与毒性試験、
(3) 遺伝毒性試験、及び(5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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²⁷⁾。
[9.4 参照]

<解説>

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立されておらず、注意喚起のために設定した。

生殖発生毒性試験²⁷⁾で、0.109mg/m²/日が投与されたラットの一部の胎児（10腹中5腹）が、0.364mg/m²/日が投与されたラットでは全胎児（10腹中10腹）が死亡した。また、0.109mg/m²/日の投与で上腕骨短小／肥厚、肩甲骨奇形、尺骨奇形の発現頻度の増加や胚吸収率の増加が認められ、それに伴い生存胚数と妊娠子宮重量の軽微な減少がみられた。さらに、遺伝毒性試験⁴⁰⁾では本剤が投与されたマウスで最低用量である1.14mg/m²以上で小核を誘発することも認められた。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、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。

（「Ⅷ-6. (4) 生殖能を有する者」、
「Ⅸ-2. (1) 単回投与毒性試験、(2) 反復投与毒性試験、
(3) 遺伝毒性試験、及び(5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

<解説>

本剤のヒト乳汁への移行、母乳による授乳中の乳児への影響、又は母乳の産生に対する影響についての情報は得られていないことから、注意喚起のため設定した。

本剤又はその代謝物の母乳への移行は不明だが、ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られているため⁴¹⁾、授乳婦には本剤投与中及び最短でも最終投与後 2 ヶ月間は授乳を中止するよう指導すること。

(7) 小児等

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。

<解説>

本剤の小児患者における安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施されていない。

そのため、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。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。[1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、11.1.1、15.1.1 参照]

<解説>

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ため、注意喚起のために設定した。

国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} で本剤が投与された患者を 65 歳未満及び 65 歳以上の年齢別に安全性を検討した結果、本剤との因果関係を問わない高ビリルビン血症 (20.1% vs 26.7%) 及び VOD (12.7% vs 16.7%) の発現がいずれも 65 歳以上の患者で多く報告されていた (データカットオフ日: 2016 年 3 月 8 日)。

また、国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} で本剤投与後に HSCT 施行例数は 2016 年 9 月 1 日のデータカットオフ時点で、79 例の単変量解析及びステップワイズ法による多変量解析の結果、多変量解析で統計的有意差は認められなかったが、加齢は HSCT 施行後の VOD 発現リスクを増加させる可能性が示唆された。

高齢者に対して本剤を投与する際には、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。

(「V-2. 効能又は効果に関連する注意」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、
「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、
「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者」、
「Ⅷ-8. 副作用」及び「Ⅷ-12. その他の注意」の項参照)

7. 相互作用

「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」、「VII-6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」
及び「VII-8. トランスポーターに関する情報」の項参照

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝障害

VOD/SOS (2.4%)、 γ -GTP 増加 (12.8%)、AST 増加 (10.4%)、高ビリルビン血症 (10.4%)、ALT 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。[1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8 参照]

11.1.2 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。[8.2、9.1.2 参照]

11.1.3 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。[9.1.2 参照]

11.1.4 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。

11.1.5 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。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。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。[7.5 参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (1.8%)

[8.4 参照]

11.1.7 膵炎

膵炎 (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。[8.5 参照]

<解説>

11.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} では、本剤による副作用^{a)}として VOD/SOS (2.4%) 等、肝障害の発現が認められたため、設定した。

VOD/SOS では、総ビリルビン値の上昇、肝腫大、急激な体重増加、腹水等の徴候が見られる。重症化すると多機能不全へと進展し、致命的となる恐れがある。したがって、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。

a) 本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象 (データカットオフ日: 2016 年 9 月 1 日)。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者」及び「Ⅷ-6. (8) 高齢者」の項参照)

11.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)}では、本剤による副作用^{a)}として好中球減少 (39.0%)、血小板減少 (34.8%) 及び白血球減少 (24.4%) 等の発現が認められたため、設定した。骨髄抑制は、重篤又は致死的な感染症や出血を引き起こす可能性がある。本剤が投与された患者では骨髄抑制に関連する有害事象^{b)}が 82.9%で認められ、その多くがグレード 3 以上の事象であった。また、骨髄抑制に関連する死亡に至った有害事象^{b)}として好中球減少性敗血症が 1 例 (0.6%) に認められた。

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。

a) 本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象 (データカットオフ日: 2016 年 9 月 1 日)。

b) 初回投与から最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS (データカットオフ日: 2016 年 3 月 8 日)。

(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び

「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

11.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)}では、本剤による副作用^{a)}として肺炎 (2.4%)、敗血症 (1.8%)、敗血症性ショック (1.2%) 等の発現が認められたため、設定した。本剤が投与された患者で、感染症関連の有害事象^{b)}が 48.8%に認められ、グレード 3 以上の事象は約 30%に認められた。死亡に至った感染症が約 5%に認められた。急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法では感染症のリスクが高いといわれており⁴²⁾、実際に本剤を用いた臨床試験でも感染症が高頻度で認められている。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

a) 本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象 (データカットオフ日: 2016 年 9 月 1 日)。

b) 初回投与から最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS (データカットオフ日: 2016 年 3 月 8 日)。

(「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

11.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)}では、本剤による副作用^{a)}として鼻出血 (3.7%) や消化管出血 (1.2%)、等の発現が認められたため、設定した。本剤の骨髄抑制による血小板減少症や血小板数減少により、出血が発現する可能性がある。本剤が投与された患者で、出血関連の有害事象^{b)}の多くはグレード 1 又は 2 であったが、死亡に至った出血関連の有害事象^{b)}が 2 例 (1.2%) で認められた。

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。

a) 本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象 (データカットオフ日: 2016 年 9 月 1 日)。

b) 初回投与から最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS (データカットオフ日: 2016 年 3 月 8 日)。

11.1.5 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)}では、本剤による副作用^{a)}として発熱、発疹、悪寒、低血圧等を含む infusion reaction (17.1%) の発現が認められたため、設定した。本剤が投与された患者で、infusion reaction 関連の有害事象^{b)}が 32.3%で認められ、その多くはグレード 1 又は 2 であった。ほぼすべての患者に対して副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤、又は抗ヒスタミン剤のいずれかを前投薬されていたにもかかわらず、32.3%で infusion reaction 関連の有害事象^{b)}が認められたことを考慮し、infusion reaction に対する対処及び注意喚起のために設定した。

異常が認められた場合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。なお、これらの薬剤を用いた予防投与は日本では承認されていない。投与に際しては各薬剤の最新の添付文書を確認すること。

a) 本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象（データカットオフ日：2016 年 9 月 1 日）。

b) 初回投与から最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

11.1.6 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)}では、本剤による副作用^{a)}として腫瘍崩壊症候群 (1.8%) の発現が認められたため、設定した。腫瘍崩壊症候群が発現すると致死経過をたどる可能性があるため、注意が必要である。急性リンパ性白血病では腫瘍崩壊症候群の発現頻度が高く、特に白血球数が 100,000/ μ L 以上の患者は高リスクであるといわれている³⁷⁾。

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（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。

a) 本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象（データカットオフ日：2016 年 9 月 1 日）。

（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.7 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)}では、本剤による副作用^{a)}として腓炎（頻度不明）、リパーゼ増加 (6.1%)、アミラーゼ増加 (2.4%) 等の発現が認められたため、設定した。本剤が投与された患者で腓炎関連の有害事象^{b)}が 11.0%に認められた。腓炎関連の有害事象^{b)}として、リパーゼ増加やアミラーゼ増加等が報告されている。なお、グレード 5 の腓炎関連の有害事象^{b)}は報告されていない。

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。

a) 本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象（データカットオフ日：2016 年 9 月 1 日）。

b) 初回投与から最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。初回投与以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）。

（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 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

<解説>

発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11)、12)} で、本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象のうち 2%以上の発現率であったものを記載した（データカットオフ日：2016 年 9 月 1 日）。以上の副作用が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

◆副作用の概要

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^{a)}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 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）

a) 主な副作用は、国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11)、12)} で認められた、本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象を記載した（データカットオフ日：2016 年 9 月 1 日）。本剤の副作用についての詳細な情報については、「Ⅷ-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照すること。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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 (B1931022 試験)^{11)、12)} で認められた副作用^{a)}を集計し、以下にまとめた。なお、副作用用語は MedDRA/J19.0 を用いた。

a) 本剤投与初日から最終投与の 42 日後までに発現し、かつ新たな抗がん療法の開始前に発現した治験薬と関連があると判断された事象 (データカットオフ日: 2016 年 9 月 1 日)。

対象症例数	164
発現例数 (%)	140 (85.4)

	全体集団 (N=164)	
	日本人集団 (N=13)	
	全グレード	グレード 3 以上
器官分類 副作用集計用語	発現例数 (%)	発現例数 (%)
血液障害 (骨髄抑制等)	103 (62.8)	98 (59.8)
好中球減少	64 (39.0)	61 (37.2)
血小板減少	57 (34.8)	42 (25.6)
白血球減少	40 (24.4)	38 (23.2)
貧血	37 (22.6)	23 (14.0)
発熱性好中球減少症	23 (14.0)	23 (14.0)
リンパ球減少	21 (12.8)	19 (11.6)
脾腫	2 (1.2)	0 (0)
好酸球減少	1 (0.6)	0 (0)
骨髄機能不全	1 (0.6)	0 (0)
汎血球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)
消化器	59 (36.0)	8 (4.9)
悪心	25 (15.2)	0 (0)
嘔吐	11 (6.7)	1 (0.6)
リパーゼ増加	10 (6.1)	4 (2.4)
下痢	10 (6.1)	0 (0)
腹痛	9 (5.5)	1 (0.6)
便秘	8 (4.9)	0 (0)
アミラーゼ増加	4 (2.4)	2 (1.2)
腹部膨満	3 (1.8)	0 (0)
口内炎	2 (1.2)	0 (0)
嚥下痛	2 (1.2)	0 (0)
胃炎	1 (0.6)	0 (0)
壊死性膵炎	1 (0.6)	0 (0)
口腔内痛	1 (0.6)	0 (0)
歯肉痛	1 (0.6)	0 (0)
小腸閉塞	1 (0.6)	0 (0)
消化不良	1 (0.6)	0 (0)
早期満腹	1 (0.6)	0 (0)
腸管虚血	1 (0.6)	1 (0.6)
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0)
肛門周囲痛	1 (0.6)	0 (0)
齲歯	1 (0.6)	1 (0.6)
肝障害	42 (25.6)	16 (9.8)
γ-GTP 増加	21 (12.8)	8 (4.9)
AST 増加	17 (10.4)	1 (0.6)
高ビリルビン血症	17 (10.4)	5 (3.0)

	全体集団 (N=164)	
	日本人集団 (N=13)	
	全グレード	グレード 3 以上
器官分類 副作用集計用語	発現例数 (%)	発現例数 (%)
ALT 増加	14 (8.5)	2 (1.2)
ALP 増加	9 (5.5)	0 (0)
低アルブミン血症	5 (3.0)	0 (0)
静脈閉塞性肝疾患	4 (2.4)	3 (1.8)
腹水	3 (1.8)	2 (1.2)
肝腫大	2 (1.2)	0 (0)
コリンエステラーゼ減少	1 (0.6)	0 (0)
黄疸	1 (0.6)	0 (0)
肝静脈血栓症	1 (0.6)	1 (0.6)
肝損傷	1 (0.6)	0 (0)
肝脾腫大	1 (0.6)	0 (0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0 (0)
胆汁うっ滞	1 (0.6)	0 (0)
Infusion reaction	28 (17.1)	1 (0.6)
Infusion reaction	28 (17.1)	1 (0.6)
感染症	24 (14.6)	13 (7.9)
肺炎	4 (2.4)	3 (1.8)
敗血症	3 (1.8)	3 (1.8)
気管支炎	2 (1.2)	1 (0.6)
菌血症	2 (1.2)	2 (1.2)
口腔カンジダ症	2 (1.2)	0 (0)
上気道感染	2 (1.2)	0 (0)
敗血症性ショック	2 (1.2)	2 (1.2)
鼻炎	2 (1.2)	0 (0)
せつ	1 (0.6)	0 (0)
カテーテル感染	1 (0.6)	0 (0)
クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)
サイトメガロウイルス性 脈絡網膜炎	1 (0.6)	1 (0.6)
咽頭炎	1 (0.6)	1 (0.6)
感染	1 (0.6)	1 (0.6)
結膜炎	1 (0.6)	0 (0)
真菌血症	1 (0.6)	1 (0.6)
帯状疱疹	1 (0.6)	1 (0.6)
単純ヘルペス	1 (0.6)	0 (0)
直腸膿瘍	1 (0.6)	0 (0)

	全体集団 (N=164)	
	日本人集団 (N=13)	
	全グレード	グレード3以上
器官分類 副作用集計用語	発現例数 (%)	発現例数 (%)
爪囲炎	1 (0.6)	0 (0)
熱性感染症	1 (0.6)	0 (0)
副鼻腔炎	1 (0.6)	0 (0)
蜂巣炎	1 (0.6)	1 (0.6)
腔感染	1 (0.6)	0 (0)
代謝	24 (14.6)	8 (4.9)
食欲減退	11 (6.7)	2 (1.2)
低カリウム血症	8 (4.9)	2 (1.2)
高尿酸血症	4 (2.4)	2 (1.2)
低マグネシウム血症	3 (1.8)	0 (0)
高血糖	2 (1.2)	1 (0.6)
総蛋白減少	2 (1.2)	0 (0)
低カルシウム血症	2 (1.2)	1 (0.6)
低ナトリウム血症	2 (1.2)	0 (0)
低リン酸血症	2 (1.2)	1 (0.6)
アルブミン減少	1 (0.6)	0 (0)
血中カリウム減少	1 (0.6)	0 (0)
血中リン減少	1 (0.6)	0 (0)
高カリウム血症	1 (0.6)	0 (0)
高カルシウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)
電解質失調	1 (0.6)	0 (0)
糖尿病	1 (0.6)	1 (0.6)
乳酸アシドーシス	1 (0.6)	1 (0.6)
精神・神経	20 (12.2)	0 (0)
不眠症	6 (3.7)	0 (0)
味覚異常	4 (2.4)	0 (0)
末梢性ニューロパチー	3 (1.8)	0 (0)
感覚鈍麻	2 (1.2)	0 (0)
錯感覚	2 (1.2)	0 (0)
振戦	2 (1.2)	0 (0)
浮動性めまい	2 (1.2)	0 (0)
うつ病	1 (0.6)	0 (0)
咽頭知覚不全	1 (0.6)	0 (0)
皮膚	18 (11.0)	0 (0)
そう痒症	6 (3.7)	0 (0)
発疹	3 (1.8)	0 (0)
皮膚炎	2 (1.2)	0 (0)
皮膚剥脱	2 (1.2)	0 (0)
紅斑	1 (0.6)	0 (0)
脱毛症	1 (0.6)	0 (0)
皮膚乾燥	1 (0.6)	0 (0)
皮膚色素減少	1 (0.6)	0 (0)
皮膚囊腫	1 (0.6)	0 (0)
痂皮	1 (0.6)	0 (0)
出血	10 (6.1)	3 (1.8)
鼻出血	6 (3.7)	1 (0.6)
消化管出血	2 (1.2)	2 (1.2)
結膜出血	1 (0.6)	0 (0)
歯肉出血	1 (0.6)	0 (0)
皮下血腫	1 (0.6)	0 (0)

	全体集団 (N=164)	
	日本人集団 (N=13)	
	全グレード	グレード3以上
器官分類 副作用集計用語	発現例数 (%)	発現例数 (%)
呼吸器	8 (4.9)	2 (1.2)
咳嗽	2 (1.2)	0 (0)
呼吸困難	2 (1.2)	0 (0)
呼吸不全	2 (1.2)	1 (0.6)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.6)	1 (0.6)
胸水症	1 (0.6)	0 (0)
肺臓炎	1 (0.6)	0 (0)
閉塞性細気管支炎	1 (0.6)	0 (0)
無気肺	1 (0.6)	0 (0)
循環器	8 (4.9)	3 (1.8)
高血圧	2 (1.2)	1 (0.6)
左室機能不全	2 (1.2)	1 (0.6)
頻脈	2 (1.2)	0 (0)
心房細動	1 (0.6)	1 (0.6)
低血圧	1 (0.6)	0 (0)
筋骨格系	7 (4.3)	1 (0.6)
関節痛	3 (1.8)	1 (0.6)
背部痛	2 (1.2)	0 (0)
筋緊張	1 (0.6)	0 (0)
筋肉痛	1 (0.6)	0 (0)
筋力低下	1 (0.6)	0 (0)
骨痛	1 (0.6)	0 (0)
感覚器	3 (1.8)	1 (0.6)
霧視	2 (1.2)	0 (0)
視力障害	1 (0.6)	0 (0)
失明	1 (0.6)	1 (0.6)
腫瘍崩壊症候群	3 (1.8)	2 (1.2)
腫瘍崩壊症候群	3 (1.8)	2 (1.2)
腎臓	1 (0.6)	0 (0)
クレアチニン増加	1 (0.6)	0 (0)
その他	54 (32.9)	12 (7.3)
疲労	23 (14.0)	2 (1.2)
頭痛	13 (7.9)	2 (1.2)
発熱	11 (6.7)	2 (1.2)
無力症	5 (3.0)	2 (1.2)
CRP 増加	3 (1.8)	1 (0.6)
浮腫	3 (1.8)	1 (0.6)
LDH 増加	2 (1.2)	1 (0.6)
悪寒	2 (1.2)	0 (0)
挫傷	2 (1.2)	0 (0)
単球数増加	2 (1.2)	0 (0)
粘膜の炎症	2 (1.2)	1 (0.6)
INR 減少	1 (0.6)	0 (0)
pH 上昇	1 (0.6)	0 (0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	0 (0)
グロブリン減少	1 (0.6)	0 (0)
フィブリン分解産物増加	1 (0.6)	0 (0)
プロトロンビン時間延長	1 (0.6)	0 (0)
プロトロンビン時間比減少	1 (0.6)	0 (0)
プロトロンビン量増加	1 (0.6)	0 (0)

	全体集団 (N=164)	
	日本人集団 (N=13)	
	全グレード	グレード3以上
器官分類 副作用集計用語	発現例数 (%)	発現例数 (%)
リンパ球数増加	1 (0.6)	1 (0.6)
回転性めまい	1 (0.6)	0 (0)
急性腎障害	1 (0.6)	0 (0)
血管炎	1 (0.6)	0 (0)
口腔の良性新生物	1 (0.6)	0 (0)
赤血球増加症	1 (0.6)	0 (0)
体重減少	1 (0.6)	0 (0)

データカットオフ：2016年9月1日

MedDRA / J19.0 の PT で集計した。なお、同じ器官分類において1例に複数の副作用が発現することがあるため、個々の副作用の合計と器官ごとの合計とは必ずしも一致しない。

	全体集団 (N=164)	
	日本人集団 (N=13)	
	全グレード	グレード3以上
器官分類 副作用集計用語	発現例数 (%)	発現例数 (%)
炭酸ガス分圧低下	1 (0.6)	0 (0)
動悸	1 (0.6)	0 (0)
腹囲増加	1 (0.6)	0 (0)
片頭痛	1 (0.6)	0 (0)
疼痛	1 (0.6)	0 (0)
肛門性器疣贅	1 (0.6)	0 (0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は光の影響を受けやすいため、調製時は光（紫外線）を避けること。

14.1.2 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.1.3 溶解方法

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

14.1.4 希釈方法

(1) 溶解から希釈は 4 時間以内に行うこと。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は光の影響を受けやすいため、投与時は光（紫外線）を避けること。

14.3.2 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。

14.3.3 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。

<解説>

本剤は光感受性があるため、調製時及び投与時には紫外線から保護する必要がある。また、本剤は凍結乾燥品の溶解開始から8時間以内に点滴投与を終了しなければならない。

凍結乾燥製剤の入ったバイアルを25℃にて白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯下置き、総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²以上、総照度120万lux・hr以上の曝光（室内灯の約1000倍の光度）を行った結果、非結合カリケアマイシン誘導体量が試験開始時の1.0%から17.6%に増加した。なお、その他の分析項目では、変化が認められた項目もあったが、規格の範囲内であった。凍結乾燥製剤の入ったバイアルを二次容器である紙箱で包装した場合には、同じ光照射条件で著しい分解は認められず、非結合カリケアマイシン誘導体を含む全ての分析結果が試験開始時の値と同等であることが示された。

微生物学的な観点から、溶解及び希釈は無菌操作により行い、その後直ちに薬液を使用すること。すぐに使用できない場合、溶解後の薬液は、遮光下に2～8℃で4時間まで保存できることが微生物学的試験により確認された。

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」及び「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）

14.1 本剤は、無菌の保存剤を含まない単回使用の凍結乾燥製剤であり、無菌的に調製を行う必要があるため、設定した。

1 バイアルあたりの溶解液量は、国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）^{11)、12)}における本剤の調製方法を参考に設定した。微生物学的観点から、溶解及び希釈は無菌操作により行われ、その後直ちに薬液を使用することが推奨されるが、すぐに使用できない場合、溶解後の薬液は2～8℃で4時間まで保存できることが微生物学的試験により示されている。また、市販されている様々な素材の点滴投与器具を用い、生理食塩水により希釈した本剤の安定性及び適合性を検討した結果から、PVC製、ポリオレフィン製、ポリブタジエン製又はEVA製等の点滴投与器具は本剤に適合することが確認されている。合成繊維素エステル製やナイロン及びナイロン6,6（ポジダイン）製には本剤が結合するため、これらの使用は推奨されない。

14.2、14.3

点滴静注シミュレーション試験で、実際の臨床現場と同様に室温・室内光条件で輸液ラインセットを用い、静注速度は1時間あたり50mLとして検討した。また、70分の中断時間を含めた試験も行い、最悪の曝光条件として輸液ラインセットを室温・室内光下に約2時間曝露した場合についても検討した。その結果、1時間の点滴中に輸液ラインセット（輸液バッグは遮光）を室内光下におき、さらに約1時間の点滴中断時間があっても生物化学的安定性に問題はなかった。また、複数の業者から市販されている様々な素材の点滴投与器具を用い、生理食塩水により希釈した本剤の安定性及び適合性を検討した結果から、PVC製、ポリオレフィン製、ポリブタジエン製又はEVA製等の点滴投与器具は本剤に適合することが確認されている。MCE及びナイロン6,6（ポジダイン）製には本剤が結合するため、これらの使用は推奨されない。なお、適合性試験は行っていないため、他剤との混注はしないこと。

溶解から投与までは、溶解から希釈までの最長4時間の保存時間を含め、8時間以内に終了する必要がある。未使用の調製後溶液及び投与後の残液等は再利用せずに、各医療機関における医療廃棄物の手順に準じて廃棄すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。[5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8 参照]

15.1.2 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。

<解説>

15.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} では、本剤群 164 例中 77 例、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 162 例中 33 例で治験薬投与終了後に HSCT が施行された。本剤群では 46 例 (59.7%)、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 19 例 (57.6%) で移植後の死亡が認められ、原疾患の再発以外での死亡は、それぞれ 30 例 (39.0%) と 9 例 (27.3%) であった。移植後 100 日までの死亡率は、本剤群で 26.0%、治験担当医師が選択した標準化学療法群では 6.1% であり、原疾患の再発以外での死亡率は、それぞれ 20.1% と 6.1% であった (データカットオフ日: 2016 年 3 月 8 日)。本剤が投与された患者の移植後 100 日までの再発以外の死亡率の上昇は VOD の発現頻度増加及び移植後に発現した他の合併症によるものと考えられ、また、本剤投与による 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の本剤の投与については慎重に判断することが重要であると考え、設定した。

(「V-2. 効能又は効果に関連する注意」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅷ-6. (8) 高齢者」の項参照)

15.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} で本剤が投与された患者のうち、7 例で本剤に対する抗体 (抗薬物抗体) の発現が認められたため、設定した。なお、これら 7 例の患者から、中和抗体が認められた患者はいなかった。バイオ医薬品では、バイオ医薬品に対する抗体の産生が誘導される場合がある。抗体産生が誘導されると、バイオ医薬品のクリアランスの増加あるいは機能の中和により十分な有効性が得られなくなったり、アレルギー反応などの安全性の懸念を招いたりする可能性がある。

[参考]

国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)^{11)、12)} 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1931010 試験)¹⁶⁾ では、電気化学発光を用いたブリッジングアッセイにより本剤に対する抗薬物抗体を検出した結果、236 例中 7 例 (3.0%) に抗薬物抗体が認められ、このうち 1 例 (0.4%) は本剤投与後に初めて抗薬物抗体陽性を呈した患者であった。さらに、抗薬物抗体陽性を対象にセルベースアッセイを用いて血清中の本剤に対する中和抗体の発現を評価した結果、全患者で中和抗体は認められなかった。なお、抗薬物抗体の産生は、本剤投与後のクリアランスには影響を及ぼさなかった (データカットオフ日: B1931022 試験 2016 年 3 月 8 日、B1931010 試験 2015 年 1 月 30 日)。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 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嚢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³⁹⁾。
- 15.2.2 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⁴⁰⁾。
- 15.2.3 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⁴³⁾。

<解説>

- 15.2.1 ヒトへの影響は不明だが、非臨床試験で生殖器への影響が見られたことから設定した。

[参考]

ラットを用いた 4 週間以上の反復投与毒性試験³⁹⁾では、雄に 0.073mg/m²/週以上で用量依存的な精細管変性(軽度～極めて重度)、精巣小型化並びに絶対及び相対精巣重量の減少、乳腺の萎縮、さらに精嚢(0.41mg/m²/週以上)並びに精巣上体及び前立腺(1.24mg/m²/週以上)の小型化又は重量減少などが認められた。

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験³⁹⁾では、雌に 4.07mg/m²/週で卵巣、子宮及び膣の軽微な萎縮が認められ、これに関連して子宮の小型化並びに子宮及び卵巣の絶対重量の減少、乳腺の萎縮などが認められた。サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験³⁹⁾では、雌に 1.32mg/m²/週以上で軽微から重度の卵巣萎縮が認められ、4.20mg/m²/週では軽微から軽度の子宮萎縮が認められた。

(「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

- 15.2.2 ヒトへの影響は不明だが、非臨床試験で本剤及び本剤から遊離する細胞毒性物質である N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH に遺伝毒性が認められたことから設定した。

[参考]

遺伝毒性試験⁴⁰⁾では、本剤は *in vitro*での細菌を用いた復帰突然変異試験では変異原性を示さなかったが、N-アセチル- γ -カリケアマイシン DMH は細菌で変異原性を示し、ヒト TK6 リンパ芽球細胞では染色体異常を誘発した。*in vivo*では、本剤はマウス骨髄に染色体異常を誘発し、無影響量 (NOEL) は求められなかった。

(「IX-2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照)

15.2.3 本剤のがん原性試験は実施していないが、反復投与毒性試験⁴³⁾で前腫瘍性病変及び腫瘍性病変が認められたことから設定した。

[参考]

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験⁴³⁾では、0.727mg/m²/週で肝細胞腺腫が、0.073mg/m²/週以上で変異細胞巣（軽微～中等度）及びオーバル細胞の過形成（軽微～中等度）が認められた。オーバル細胞の軽微な過形成は単回投与毒性試験（8.22mg/m²以上）³⁸⁾及び4週間反復投与毒性試験（4.07mg/m²/週）⁴³⁾でも観察された。サルの26週間反復投与毒性試験⁴³⁾では、0.732mg/m²/週の雌1例で変異肝細胞巣が観察された。変異肝細胞巣はげっ歯類では前腫瘍性病変と考えられるが⁴⁴⁾、⁴⁵⁾、カンクイザルの自然発生病変としては一般的ではなく⁴⁶⁾、サルにおける発症原因や腫瘍形成との関連は不明である。26週間反復投与毒性試験では、ラットの0.218mg/m²/週以上及びサルの0.072mg/m²/週以上で、これらの所見と関連して肝細胞核のKi-67染色を指標とした肝細胞増殖活性の増加が示された。この増殖活性の増加並びに前腫瘍性病変及び腫瘍性病変は、肝細胞のターンオーバーの増加によるものと考えられ、両動物種の肝臓における遺伝毒性及び細胞毒性和符合するものである。ラット4週間反復投与毒性試験での4週間の休薬期間終了時には、オーバル細胞の過形成（軽微～中等度）が依然として観察され、雄1例で明細胞巣が観察された。サルの4週間反復投与毒性試験では、4週間の休薬期間終了時に前腫瘍性病変又は腫瘍性病変は認められなかった。

（「IX-2. (1) 単回投与毒性試験、及び (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{23)、24)}

安全性薬理試験の一覧

試験項目	用量（カリケアマイシン相当量）、 方法、投与例数	所見
雄雌カニクイザル心血管系に対する影響の評価 (<i>in vivo</i> 試験)	0、1.68、8.16mg/m ² (0、10、50 μg/kg) 単回静脈内投与 n=2/性/群	1.68mg/m ² 以上：毒性学的意義の低い軽度の血圧上昇（4～6%）、心拍数及び心電図パラメータへの影響は認められず
雄 SD ラット中枢神経系に対する影響の評価 (<i>in vivo</i> 試験)	0、0.78、2.4、8.46mg/m ² (0、10、30、105.75 μg/kg) 単回静脈内投与 n=8/群	8.46mg/m ² ：毒性学的意義の低い呼吸数低下の頻度増加
雄 SD ラット呼吸系に対する影響の評価 (<i>in vivo</i> 試験)	0、0.78、2.4、8.46mg/m ² (0、10、30、105.75 μg/kg) 単回静脈内投与 n=8/群	特記すべき所見なし

SD：Sprague-Dawley

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁸⁾

イノツズマブ オゾガマイシンの単回静脈内投与による概略の致死量はラットで 8.22～16.4mg/m²、サルで 16.4mg/m² 超であった。

試験動物	概略の致死量 (mg/m ²)
ラット 雄雌	8.22～16.4
サル 雄雌	> 16.4

(2) 反復投与毒性試験³⁹⁾

イノツズマブ オゾガマイシンの反復投与毒性試験の結果、無毒性量はラットで得られておらず、サルで 1.32mg/m²/週であった。

「Ⅷ-12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.1」の項参照

動物種	投与経路 投与期間	性別 投与量 (mg/m ² /週)	無毒性量 (mg/m ² /週)	主な所見
ラット	静脈内投与 4 週間	雄雌 0、0.41、 1.24、4.07 を週 1 回	得られて いない	1.24mg/m ² /週以上
				雄雌：胸腺・脾臓・GALT・腸間膜・下顎リンパ節のリンパ萎縮、肝臓の髓外造血、坐骨神経軸索変性
				雄：骨髓萎縮、肝細胞肥大、精細管変性、精巣・精巣上体・前立腺の小型化又は重量減少、精巣上体の精子減少、乳腺組織萎縮
				雌：脾臓の髓外造血
	静脈内投与 26 週間	雄雌 0、0.073*、 0.218、0.727 を週 1 回	得られて いない	4.07mg/m ² /週
				雄雌：リンパ球数・網赤血球数・赤血球パラメータ減少、ALT 増加、胸腺小型化、胸腺重量減少、肝細胞変性、三叉神経・腰髄（休薬後）軸索変性
				雄：オーバル細胞の過形成・核大型化、前立腺・精囊萎縮、精囊の小型化又は重量減少、脾臓の髓外造血
				雌：骨髓萎縮、肝細胞肥大、頸髄軸索変性、卵巣・子宮・膣萎縮、子宮小型化、卵巣・子宮重量減少、子宮筋層・子宮内膜の厚みの減少及び膣上皮の層数の減少、乳腺萎縮
				0.073mg/m ² /週以上
				雄雌：肝臓の好酸性細胞巣・オーバル細胞過形成・血管拡張、肝重量増加
				雄：肝腫大、肝細胞空胞化・髓外造血の増加、精巣細管変性、精巣小型化・重量減少、精巣上体の精子減少、乳腺萎縮
				0.218mg/m ² /週以上
				雄雌：肝臓の好塩基性細胞巣・肝細胞肥大・核の大型化
				雄：胆管線維症、肝臓の線維化
				0.727mg/m ² /週
				雄雌：体重・摂餌量減少
				雄：精囊粘液減少
				雌：肝細胞腺腫・類洞拡張、肝臓の髓外造血

(続き)

動物種	投与経路 投与期間	性別 投与量 (mg/m ² /週)	無毒性量 (mg/m ² /週)	主な所見
サル	静脈内投与 4 週間	雄雌 0、0.36、 1.32、4.20 を週 1 回	1.32	4.20mg/m ² /週 雄雌：嘔吐、糞便異常、糞量減少、摂餌量減少、白血球数・リンパ球数・血小板数・赤血球パラメータ減少、下顎／腸間膜リンパ節・胸腺・脾臓のリンパ萎縮 雄：精巣セルトリ細胞の細胞質萎縮・空胞化 雌：卵巢萎縮・重量減少、子宮萎縮・重量減少
	静脈内投与 26 週間	雄雌 0、0.072、 0.216、 0.732**を 週 1 回	得られて いない	0.216mg/m ² /週以上 雄雌：肝臓の類洞拡張、肝細胞肥大
				0.732mg/m ² /週 雄雌：死亡 雄：胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節の細胞減少 雌：変異肝細胞巣、卵巢萎縮

*：臨床曝露量の 0.2 倍の曝露量、**：臨床曝露量の 2.9 倍の曝露量

(3) 遺伝毒性試験⁴⁰⁾

(*in vitro* 試験)

イノツズマブ オゾガマイシンは細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さなかったが、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は細菌において変異原性を示し、ヒト TK6 リンパ芽球細胞を用いた小核試験において染色体異常を誘発した。

「Ⅷ-12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.2」の項参照

(*in vivo* 試験)

イノツズマブ オゾガマイシンはマウス骨髄において試験に用いた最低用量 (1.14mg/m²) で染色体異常を誘発し、無影響量は求められなかった。

「Ⅷ-12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.2」の項参照

(4) がん原性試験

「Ⅷ-12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.3」及び「Ⅸ-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験²⁷⁾

動物種	投与方法 投与量 (mg/m ² /日)	投与期間	無毒性量 (mg/m ² /日)	主な毒性変化
雌 SD ラット (n=25/群)	1 日 1 回静脈内投与 0、0.011、0.036、 0.109*	交配開始2週間 前～妊娠 7 日	0.036 (母動物の一般毒性、 受胎能、初期胚発生)	0.109mg/m ² /日：体重・体重増加量・摂餌量の減少、胚吸収率増加に伴う生存胚数と妊娠子宮重量の減少

SD：Sprague-Dawley

*：臨床曝露量の 1.4 倍の曝露量

2) 胚・胎児発生に関する試験²⁷⁾

動物種	投与方法 投与量 (mg/m ² /日)	投与期間	無毒性量 (mg/m ² /日)	主な毒性変化
妊娠 SD ラット (n=10/群)	1 日 1 回静脈内投与 0、0.036、0.109**、 0.364	妊娠 6～17 日	0.036 (母動物の一般毒性、 胚・胎児発生)	0.109mg/m ² /日以上： 母動物の体重・体重増加量・摂餌量の減少、胎児体重の減少、胚・胎児死亡
妊娠 SD ラット (n=25/群)	1 日 1 回静脈内投与 0、0.011、0.036、 0.109**	妊娠 6～17 日	0.036 (母動物の一般毒性) 0.011 (胚・胎児発生)	0.036mg/m ² /日以上： 胎児体重の減少、骨化遅延 0.109mg/m ² /日：母動物の体重・体重増加量・摂餌量の減少
交配した NZW ウサギ (n=20/群)	1 日 1 回静脈内投与 0、0.015、0.044、 0.145	妊娠 6～19 日	0.145 (母動物の一般毒性、 胚・胎児発生)	変化は認められず

SD：Sprague-Dawley、NZW：New Zealand White

**：臨床曝露量の 1.0 倍の曝露量

(6) 局所刺激性試験⁴⁷⁾

イノツズマブ オゾガマイシンの局所刺激性試験は実施していないが、ラット単回静脈内投与毒性試験並びにラット及びサルを用いた 4 及び 26 週間静脈内投与毒性試験における投与部位の剖検及び病理組織学的検査から局所刺激性を評価した結果、投与部位にイノツズマブ オゾガマイシン投与に関連した変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ベスポンサ点滴静注用 1mg 生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品^{注)}

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え） 生物由来製品、毒薬

2. 有効期間

有効期間：5 年

（「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤は光の影響を受けやすいため、本剤の包装を開封後も、バイアルを箱に入れて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：ベスポンサを投与される方へ

（「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：シタラビン、クロファラビン

7. 国際誕生年月日

2017 年 6 月 29 日（欧州連合：EU）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ベスポンサ 点滴静注用 1mg	2018 年 1 月 19 日	23000AMX00021000	2018 年 4 月 18 日	2018 年 4 月 18 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年：2018 年 1 月 19 日～2028 年 1 月 18 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番 号	レセプト電算処理 システム用コード
ベスポンサ 点滴静注用 1mg	4239401D1026	4239401D1026	126224701	622622401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 矢野 真吾：“再発・難治性 ALL” 急性リンパ性白血病 (ALL) の基礎と臨床 薄井 紀子編
初版 医薬ジャーナル社：180, 2016 [L20171204282]
- 2) 宮村 耕一ほか：“3 急性リンパ性白血病 (成人) 第2版” 造血細胞移植学会ガイドライン 第3巻
日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編 医薬ジャーナル社：43, 2014 [L20171120055]
- 3) Zhang, M. et al. : PLoS One. 2016 ; 11 (10) : e0163599 (PMID : 27695097) [L20171120056]
- 4) Raponi, S. et al. : Leuk Lymphoma. 2011 ; 52 (6) : 1098-1107 (PMID : 21348573) [L20171120057]
- 5) Zein, N. et al. : Science. 1988 ; 240 (4856) : 1198-1201 (PMID : 3240341) [L70030007153]
- 6) Ho, S. N. et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 ; 91 (20) : 9203-9207 (PMID : 7937742)
[L20171120058]
- 7) Ikemoto, N. et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 ; 92 (23) : 10506-10510 (PMID : 7479829)
[L70030007401]
- 8) Ellestad, G. A. : Chirality. 2011 ; 23 (8) : 660-671 (PMID : 21800378) [L20171120059]
- 9) Shor, B. et al. : Mol Immunol. 2015 ; 67 (2 Pt A) : 107-116 (PMID : 25304309) [L20171120060]
- 10) Nitschke, L. : Glycobiology. 2014 ; 24 (9) : 807-817 (PMID : 25002414) [L20171120063]
- 11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験) (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 7. 2. 3. 9)
[L20171116016]
- 12) Kantarjian H.M. et al. : N Engl J Med. 2016 ; 375 (8) : 740-753 (PMID : 27292104) [L20171120061]
- 13) 社内資料：海外第Ⅰ相反復投与試験 (B1931002 試験) (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 7. 6. 4. 1、
2. 7. 6. 4. 2) [L20171116013]
- 14) 社内資料：国内第Ⅰ相反復投与用量漸増試験 (B1931016 試験) (承認年月日：2018. 1. 19、
CTD2. 7. 6. 11) [L20171116015]
- 15) de Vries J. F. et al. : Leukemia. 2012 ; 26 (2) : 255-264 (PMID : 21869836) [L20120314065]
- 16) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B1931010 試験) (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 7. 6. 2)
[L20171116014]
- 17) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (B1931007 試験) (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 7. 6. 9)
[L20171129004]
- 18) Cheson, B. D. et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 (24) : 4642-4649 (PMID : 14673054) [L70030008540]
- 19) Chung, C. H. : Oncologist. 2008 ; 13 (6) : 725-732 (PMID : 18586928) [L20171120064]
- 20) 社内資料：作用機序に関する試験 (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 6. 2. 1) [L20171116027]
- 21) Lee, M. D. et al. : J Am Chem Soc. 1992 ; 114 (3) : 985-997
- 22) Hinman, L. M. et al. : Cancer Res. 1993 ; 53 (14) : 3336-3342 (PMID : 8324745)
- 23) 社内資料：薬効薬理試験 (*in vitro*) (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 6. 2. 2. 1) [L20171116028]
- 24) 社内資料：薬効薬理試験 (*in vivo*) (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 6. 2. 2. 2) [L20171116029]
- 25) 社内資料：母集団薬物動態解析 (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 7. 2. 3. 5) [L20171116017]
- 26) 社内資料：血液-脳関門通過性 (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 6. 4. 4. 1) [L20171116025]
- 27) 社内資料：生殖発生毒性試験 (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 6. 6. 4. 1. 2、2. 6. 6. 9. 5)
[L20171116033]
- 28) 社内資料：組織移行性に関する試験 (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 6. 4. 4) [L20171116019]
- 29) 社内資料：タンパク結合率に関する試験 (承認年月日：2018. 1. 19、CTD2. 6. 4. 4. 2) [L20171116018]

- 30) 社内資料：代謝経路に関する試験 (*in vitro*) (承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.5.3)
[L20171116023]
- 31) 社内資料：代謝経路に関する試験 (*in vivo*) (承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.5)
[L20171116024]
- 32) 社内資料：代謝経路に関する試験 (*ex vivo*) (承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.5.2)
[L20171206012]
- 33) 社内資料：排泄経路に関する試験 (承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.6) [L20171116026]
- 34) 社内資料：トランスポーターに関する試験 (承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.4.4.4)
[L20171116020]
- 35) Huang, S. M. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2009 ; 86 (5) : 475-479 (PMID : 19844224)
- 36) Ramalingam, S. S. et al. : J Clin Oncol. 2010 ; 28 (29) : 4507-4512 (PMID : 20837947)
- 37) Mirrakhimov, A. E. et al. : World J Crit Care Med. 2015 ; 4 (2) : 130-138 (PMID : 25938028)
[L20180206002]
- 38) 社内資料：単回投与毒性試験 (承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.1、2.6.6.2) [L20171116030]
- 39) 社内資料：反復投与毒性試験 (雌雄生殖器への影響) (承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.6.9.3、
2.6.6.9.4) [L20171116031]
- 40) 社内資料：遺伝毒性試験 (承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.4) [L20171116035]
- 41) Hurley, W. L. et al. : Nutrients. 2011 ; 3 (4) : 442-474 (PMID : 22254105) [L20171006010]
- 42) Hoelzer, D. et al. : Ann Oncol. 2016 ; 27 (Suppl 5) : v69-v82 (PMID : 27056999) [L20171218061]
- 43) 社内資料：反復投与毒性試験 (前腫瘍性／腫瘍性病変) (承認年月日：2018.1.19、CTD2.6.6.9.8)
[L20171116032]
- 44) Goodman, D.G. et al. : Proliferative and selected other lesions of the liver of rats.
In: Guides for Toxicology Pathology. STP/ARP/AFIP. Washington, DC. pp1-15, 1994
[L20180122009]
- 45) Bannash, P. et al. : Toxicol Pathol. 2003 ; 31 (1) : 134-139 (PMID : 12597458) [L20171204283]
- 46) Reindel, J. F. et al. : Vet Pathol. 2000 ; 37 (6) : 656-662 (PMID : 11105957) [L20171204284]
- 47) 社内資料：局所刺激性試験 (承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.7) [L20171116034]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2020 年 3 月現在、米国、英国、欧州連合（EU）諸国をはじめとする 40 以上の国及び地域で発売されている。

米国添付文書の概要

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	BESPONSA (inotuzumab ozogamicin) for injection, for intravenous use
剤形・規格	1 バイアル中にイノツズマブ オゾガマイシン 0.9mg を含有する。
承認年月日	2017 年 8 月 17 日
効能・効果	再発又は難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病成人患者
用法・用量	- すべての患者において、初回サイクルの本剤の推奨総投与量は $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ であり、第 1 日 ($0.8\text{mg}/\text{m}^2$)、第 8 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) 及び第 15 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) の 3 回に分けて投与する。初回サイクルは 3 週間とするが、患者が完全寛解 (CR) 又は血球数の回復を伴わない完全寛解 (CRi) を達成した場合又は毒性からの回復が必要な場合は 4 週間に延長してもよい。 2 サイクル目以降 - 本剤の推奨総投与量は、CR/CRi を達成した患者には $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ であり、第 1 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$)、第 8 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) 及び第 15 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。 - 本剤の推奨総投与量は、CR/CRi を達成していない患者には $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ であり、第 1 日 ($0.8\text{mg}/\text{m}^2$)、第 8 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) 及び第 15 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。3 サイクル以内に CR/CRi を達成しなかった場合は投与を中止すること。 - 造血幹細胞移植 (HSCT) を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は 2 サイクルである。2 サイクル投与後に、CR/CRi 及び微小残存病変 (MRD) 陰性を達成しない場合は、3 サイクル目の投与を考慮すること。 - HSCT を施行しない患者には、最大 6 サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。

(2018 年 3 月)

EU 添付文書の概要

国名	EU
会社名	Pfizer Limited
販売名	BESPONSA 1mg powder for concentrate for solution for infusion
剤形・規格	1 バイアル中にイノツズマブ オゾガマイシン 1mg を含有する。
承認年月日	2017 年 6 月 29 日
効能・効果	再発又は難治性の CD22 陽性前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病成人患者。 フィラデルフィア染色体陽性 (Ph+) の再発又は難治性の前駆 B 細胞性 ALL 成人患者は少なくとも 1 回、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の治療不成功歴を有する患者とする。
用法・用量	本剤の 1 投与サイクルは 3～4 週間とする。 造血幹細胞移植 (HSCT) を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は 2 サイクルである。2 サイクル投与後に、患者が完全寛解 (CR) 又は血球数の回復を伴わない完全寛解 (CRi) 及び微小残存病変 (MRD) 陰性を達成しない場合は、3 サイクル目の投与を考慮すること。HSCT を施行しない患者には、最大 6 サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。3 サイクル以内に CR/CRi を達成しなかった場合は投与を中止すること。 初回サイクルの本剤の推奨総投与量は $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ であり、第 1 日 ($0.8\text{mg}/\text{m}^2$)、第 8 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) 及び第 15 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) の 3 回に分けて投与する。初回サイクルは 3 週間とするが、患者が CR/CRi を達成した場合又は毒性からの回復が必要な場合は 4 週間に延長してもよい。 2 サイクル目以降の本剤の推奨総投与量は、CR/CRi を達成した患者には $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ であり、第 1 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$)、第 8 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) 及び第 15 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) の 3 回に分けて投与する。また、CR/CRi を達成していない患者には $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ であり、第 1 日 ($0.8\text{mg}/\text{m}^2$)、第 8 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) 及び第 15 日 ($0.5\text{mg}/\text{m}^2$) の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。

(2020 年 11 月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病

用法及び用量

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 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、8 及び 15 日目は $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

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。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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²⁷⁾。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年3月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on its mechanism of action and findings from animal studies, BESPONSA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on BESPONSA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. In rat embryo-fetal development studies, inotuzumab ozogamicin caused embryo-fetal toxicity at maternal systemic exposures that were ≥ 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, advise the patient of the potential risk to a fetus. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively. <u>Data</u> <u>Animal Data</u> In embryo-fetal development studies in rats, pregnant animals received daily intravenous doses of inotuzumab ozogamicin up to 0.36 mg/m² during the period of organogenesis. Embryo-fetal toxicities including increased resorptions and fetal growth retardation as evidenced by decreased live fetal weights and delayed skeletal ossification were observed at ≥ 0.11 mg/m² (approximately 2 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC). Fetal growth retardation also occurred at 0.04 mg/m² (approximately 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC). In an embryo-fetal development study in rabbits, pregnant animals received daily intravenous doses up to 0.15 mg/m² (approximately 3 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC) during the period of organogenesis. At a dose of 0.15 mg/m², slight maternal toxicity was

	observed in the absence of any effects on embryo-fetal development. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of inotuzumab ozogamicin or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with BESPO NSA and for at least 2 months after the last dose. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Based on its mechanism of action and findings from animal studies, BESPO NSA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating BESPO NSA. <u>Contraception</u> <i>Females</i> Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant while receiving BESPO NSA. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPO NSA and for at least 8 months after the last dose. <i>Males</i> Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPO NSA and for at least 5 months after the last dose. <u>Infertility</u> <i>Females</i> Based on findings in animals, BESPO NSA may impair fertility in females of reproductive potential. <i>Males</i> Based on findings in animals, BESPO NSA may impair fertility in males of reproductive potential.
--	--

(2) 小児に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年3月)	Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.
EUの添付文書 (2020年11月)	The safety and efficacy of BESPO NSA in children aged 0 to <18 years have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資料

適正使用ガイド

https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/system/files/content_files/bes01info_0.pdf?pmidf

・患者向け資料

ベスボンサを投与される方へ

<https://www.pfizerpro.jp/api/vc/ja/content/material/4670fa2b-f290-451f-b1dd-479d46da1d51/BES57I001C.pdf>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

