

2021年2月改訂（第16版）

日本標準商品分類番号

874239

## 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

抗腫瘍性抗生物質結合抗CD33モノクローナル抗体

生物由来製品 毒薬 処方箋医薬品

# マイロターグ<sup>®</sup>点滴静注用5mg

MYLOTARG<sup>®</sup> Injection 5mg

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤

剤形	凍結乾燥注射剤
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 ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）5mg含有
一般名	和名：ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）〔JAN〕 洋名：Gemtuzumab 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：2008年 1月18日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年 6月20日 販売開始年月日：2008年 6月20日
製造発売（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 <a href="https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo">https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo</a>

本IFは2020年5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—

### 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。

(2020年4月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
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 .....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名 .....	4
2. 一般名 .....	4
3. 構造式又は示性式 .....	4
4. 分子式及び分子量 .....	5
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 物理化学的性質 .....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>
1. 剤形 .....	7
2. 製剤の組成 .....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8
4. 力価 .....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	9
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） .....	10
9. 溶出性 .....	10
10. 容器・包装 .....	10
11. 別途提供される資材類 .....	10
12. その他 .....	10
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 効能又は効果 .....	11
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	11
3. 用法及び用量 .....	12
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	12
5. 臨床成績 .....	14
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>20</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	20
2. 薬理作用 .....	20
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>24</b>
1. 血中濃度の推移 .....	24
2. 薬物速度論的パラメータ .....	26
3. 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 .....	27
4. 吸収 .....	27
5. 分布 .....	27
6. 代謝 .....	28
7. 排泄 .....	29
8. トランスポーターに関する情報 .....	29
9. 透析等による除去率 .....	29
10. 特定の背景を有する患者 .....	29
11. その他 .....	30
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>31</b>
1. 警告内容とその理由 .....	31
2. 禁忌内容とその理由 .....	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	33

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
7. 相互作用	38
8. 副作用	38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
10. 過量投与	54
11. 適用上の注意	54
12. その他の注意	55
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>57</b>
1. 薬理試験	57
2. 毒性試験	58
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>62</b>
1. 規制区分	62
2. 有効期間	62
3. 包装状態での貯法	62
4. 取扱い上の注意	62
5. 患者向け資材	62
6. 同一成分・同効薬	62
7. 国際誕生年月日	62
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	63
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	63
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	63
11. 再審査期間	63
12. 投薬期間制限に関する情報	63
13. 各種コード	63
14. 保険給付上の注意	63
<b>XI. 文献</b>	<b>64</b>
1. 引用文献	64
2. その他の参考文献	64
<b>XII. 参考資料</b>	<b>65</b>
1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	66
<b>XIII. 備考</b>	<b>69</b>
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	69
2. その他の関連資料	69

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

マイロターグ（一般名ゲムツズマブオゾガマイシン）は、モノクローナル抗体を抗癌剤のキャリアーとして利用した世界最初の薬剤で、急性骨髄性白血病（AML）治療剤である。本剤は細胞傷害作用を有する抗腫瘍性抗生物質である $\gamma$ -カリケアマイシン（以下、カリケアマイシン）の誘導体とヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体（hP67.6）を化学的に結合させたもので、CD33 抗原\*を発現する白血病細胞を標的とした注射用製剤である。

本剤の抗腫瘍作用を担うカリケアマイシンは強い細胞傷害作用を有する抗腫瘍性抗生物質であり、二重鎖 DNA を切断することによって、細胞傷害作用を発揮すると推定されている。一方 hP67.6 は、米国 Fred Hutchinson Cancer Research Center にて構築されたマウス抗 CD33 モノクローナル抗体 mP67.6 を英国 Celltech Therapeutics 社（現、Lonza 社）が遺伝子組換え技術を用いてヒト化した IgG4 抗体である。CD33 抗原は AML 症例の 80～90% に発現しているため、CD33 抗原は AML などの CD33 陽性疾患の治療における標的分子として適当であると考えられた。hP67.6 は細胞表面の CD33 抗原と結合した後、細胞内に取り込まれるという性質を持ち、CD33 陽性疾患に抗癌剤などの薬剤を選択的に運ぶキャリアーとして有用と考えられた。

カリケアマイシンと hP67.6 との結合法の研究の結果、循環血中で開裂せず、標的細胞内に取り込まれた後に hP67.6 との結合が切れてカリケアマイシン誘導体を解離する 2 種のリンカーを介してカリケアマイシンと hP67.6 を結合させたマイロターグが誕生した。

本剤の非臨床試験は 1991 年より、また第 I 相臨床試験が米国において 1995 年 4 月より開始された。1997 年から 1998 年にかけて北米及び欧州で 3 つの第 II 相臨床試験が開始され、単剤療法としての本剤の有用性が確認された。そして米国において 1999 年 10 月に第 II 相臨床試験の中間成績をもって本剤の承認申請を行い、2000 年 5 月、市販後に本剤の臨床的有益性を確認する試験を実施して追加データを提出することを条件に accelerated approval（迅速承認）医薬品として本剤は承認された。その後、2010 年 10 月、承認条件として実施された第 III 相臨床試験で臨床的有益性が確認できなかったことから、米国内での本剤の販売中止と自主的な迅速承認の取下げを行ったが、2017 年 9 月に新たな用法・用量にて臨床的有益性が認められ再承認された。

国内においては、ファイザー株式会社（当時日本ワイスレダリー株式会社）が希少疾病用医薬品として開発すべく、1998 年 10 月に指定申請を行い、1999 年 1 月に指定を受けた。1999 年 9 月より臨床試験として第 I / II 相臨床試験を実施し、海外臨床試験成績及び国内第 I / II 相臨床試験の成績をもって承認申請を行い、再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病を効能・効果として、2005 年 7 月に承認を取得した。

\*CD33 抗原：骨髄性マーカーのひとつで、単球、一部の赤芽球、巨核球系や顆粒球などに発現しているが、正常な造血幹細胞、リンパ系細胞及び非造血系組織には発現が認められない。

## 2. 製品の治療学的特性

1. マイロターグは、モノクローナル抗体を抗癌剤のキャリアーとして利用した世界最初の薬剤である。

(「VI-2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

2. マイロターグ®点滴静注用 5mg は、1 バイアル中にゲムツズマブオゾガマイシン 5mg を含有する抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD33 モノクローナル抗体である。

(「IV-2. (1)有効成分(活性成分)の含量」、「VI-2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

3. マイロターグは、CD33 陽性細胞に対して選択的に抗腫瘍作用を示す (*in vitro*) 。

(「VI-2. (2)-1) ヒト急性前骨髄球性白血病 (APL) 細胞に対する殺細胞活性 (*in vitro*) ~ 2) ヒト白血病細胞における CD33 抗原の発現と殺細胞活性 (*in vitro*) 」の項参照)

4. 再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病患者に対して、単剤で 25% (5/20 例) の完全寛解 (CR) 率が認められた (国内第 II 相臨床試験) 。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

5. 国内第 I / II 相臨床試験において、安全性評価対象症例 40 例全例に副作用が発現した。

主な副作用は、発熱 38 例 (95.0%)、血小板減少 38 例 (95.0%)、白血球減少 37 例 (92.5%)、ヘモグロビン減少 36 例 (90.0%)、悪心 35 例 (87.5%)、AST (GOT) 上昇 35 例 (87.5%)、LDH 上昇 34 例 (85.0%)、リンパ球減少 32 例 (80.0%)、倦怠感 31 例 (77.5%)、ALT (GPT) 上昇 29 例 (72.5%)、食欲不振 28 例 (70.0%)、フィブリン D ダイマー増加 27 例 (67.5%)、嘔吐 26 例 (65.0%)、悪寒 25 例 (62.5%)、好中球減少 25 例 (62.5%)、フィブリン分解産物増加 23 例 (57.5%)、ALP 上昇 23 例 (57.5%)、頭痛 20 例 (50.0%)、血中フィブリンゲン増加 19 例 (47.5%)、高血糖 17 例 (42.5%)、血中アルブミン減少 17 例 (42.5%)、鼻出血 15 例 (37.5%)、体重減少 15 例 (37.5%)、感染 14 例 (35.0%)、APTT 延長 14 例 (35.0%)、頻脈 13 例 (32.5%)、血中ビリルビン増加 12 例 (30.0%) であった。(承認時<sup>1)</sup>)

市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した国内使用成績調査(全例調査)において、安全性評価対象 753 例中 662 例 (87.9%) に副作用が認められ、その主なものは、発熱性好中球減少症 251 例 (33.3%)、血小板減少 232 例 (30.8%)、発熱 203 例 (27.0%)、好中球減少 170 例 (22.6%)、白血球減少 147 例 (19.5%)、敗血症 118 例 (15.7%) 等であった。[再審査終了時]

海外第 II 相臨床試験において、安全性評価対象症例 277 例中、主な有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象)は、発熱 (82%)、悪心 (68%)、悪寒 (66%)、嘔吐 (58%)、血小板減少 (50%)、白血球減少 (47%)、頭痛 (37%)、脱力感 (36%)、下痢 (32%) 及び腹痛 (32%) であった。

主な臨床検査の異常変動(グレード 3 又は 4<sup>注)</sup>)は、血小板減少 (99%)、好中球減少 (98%)、白血球減少 (96%)、血色素減少 (52%)、総ビリルビン変動 (29%)、AST (GOT) 変動 (18%) 及び ALT (GPT) 変動 (9%) であった。(承認時<sup>1)</sup>)

なお、重大な副作用として、infusion reaction、重篤な過敏症、血液障害(骨髄抑制等)、感染症、出血、播種性血管内凝固症候群(DIC)、口内炎、肝障害、腎障害、腫瘍崩壊症候群(TLS)、肺障害、間質性肺炎があらわれることがある。

注) グレード分類は NCI-CTC ver. 1.0 を基準とした。

(「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	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
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	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

「V-5. (6)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」の項参照

#### (2) 流通・使用上の制限事項

添付文書の警告に準じ、以下の施設要件及び医師要件を満たす施設での使用に対して、本剤の適正使用に関する情報提供を実施したのちに、納入している。

「臨床試験において本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設及び急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師のもとで行うこと。」

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

マイロターゲット点滴静注用 5mg

#### (2) 洋名

MYLOTARG Injection 5mg

#### (3) 名称の由来

骨髄を表す接頭語の Myelo とターゲット (Target) からの造語に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え) [JAN]

#### (2) 洋名 (命名法)

Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination) [JAN]

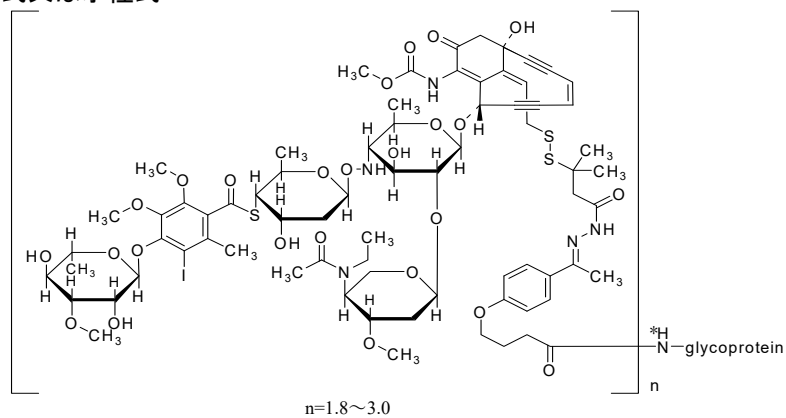
gemtuzumab ozogamicin [INN]

#### (3) ステム (stem)

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

Micromonospora 属の産生する抗生物質：-micin

### 3. 構造式又は示性式



\* Lys 残基のアミノ基

#### 4. 分子式及び分子量

分子式：－

分子量：約 153,000

#### 5. 化学名（命名法）又は本質

Immunoglobulin G4 (human-mouse monoclonal hP67.6  $\gamma$ 4-chain anti-human antigen CD33), disulfide with human-mouse monoclonal hP67.6  $\kappa$ -chain, dimer, conjugate with methyl (1*R*, 4*Z*, 8*S*, 13*E*)-13-[2-[[2-[[[*p*-(3-carbamoylpropoxy)- $\alpha$ -methylbenzylidene]hydrazino]carbonyl]-1, 1-dimethylethyl]dithio]ethylidene]-8-[[4, 6-dideoxy-4-[[[2, 6-dideoxy-4-*S*-[4-[(6-deoxy-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5, 6-dimethoxy-*o*-toluoyl]-4-thio- $\beta$ -*D*-ribo-hexopyranosyl]oxy]amino]-2-*O*-[2, 4-dideoxy-4-(*N*-ethylacetamido)-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-threo-pentopyranosyl]- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl]oxy]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7. 3. 1]trideca-4, 9-diene-2, 6-diyne-10-carbamate (USAN)

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CMA-676

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液（ゲムツズマブオゾガマイシン原液）

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

pH：7.15～7.48（ゲムツズマブオゾガマイシン原液）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
5℃ 暗所	ポリエチレン製 プラスチック袋	4週間	たん白質凝集体及び遊離カリケアマイシン誘導体のわずかな増加が認められた。 その他の試験項目に変化は認められなかった。
25℃ 60%RH、 暗所		1週間	たん白質凝集体のわずかな増加が認められた。 遊離カリケアマイシン誘導体の増加が認められ、規格を逸脱した。 その他の試験項目に変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、重鎖及び軽鎖、総カリケアマイシン誘導体、力価、定量

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、等電点電気泳動法及び液体クロマトグラフィー

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

区別：注射剤（用時溶剤に溶解して用いる凍結乾燥製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観：バイアル；褐色のガラス瓶

栓；ゴム栓

性状：白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤、溶解後は無色透明の液）

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：7.0～7.6 [1mg/mL 注射用水]

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 0.8 [1mg/mL 注射用水]

#### (5) その他

窒素による置換が行われている。

### 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	マイロターゲット点滴静注用 5mg	
有効成分	1 バイアル中 ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え） 5mg	
添加剤	精製白糖	77.7mg
	デキストラン 40	45.5mg
	塩化ナトリウム	29.2mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.5mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	3.0mg

注）本剤を構成する抗体は、マウス骨髄腫細胞（NS0細胞）を用いて製造される。製造工程で、ウシの血清由来成分（ウシ胎児血清、ウシ血清アルブミン）及びヒトの血漿由来成分（ヒトトランスフェリン）を使用している。

#### (2) 電解質の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

たん白質凝集体、遊離カリケアマイシン誘導体

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

苛酷試験、加速試験及び長期保存試験での各種条件下における安定性について、性状、確認試験、類縁物質、定量並びに水分を調べた。結果の概略を下記の表に一括した。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	試験結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃		暗所	密封褐色ガラス瓶	60 ヶ月	変化は認められなかった。
加速試験	25℃	60% RH	暗所		24 ヶ月	凝集体及び水分の増加が認められた。確認試験 [SDS-ポリアクリルアミド電気泳動法 (非還元)] は、12 ヶ月保存以降、規格に適合しなかった。その他の試験項目に変化は認められなかった。
苛酷試験	30℃	60% RH	暗所		3 ヶ月	凝集体及び遊離カリケアマイシン誘導体の増加、水分のわずかな増加が認められた。その他の試験項目に変化は認められなかった。
	40℃	75% RH	暗所	3 ヶ月	凝集体、遊離カリケアマイシン誘導体及び水分の増加が認められた。その他の試験項目に変化は認められなかった。	
	25℃	60% RH	白色蛍光ランプ： 284 万 Lux・hr 近紫外蛍光ランプ： 222.5W・hr/m <sup>2</sup>	密封褐色ガラス瓶	白色蛍光ランプ： 11 日間 近紫外蛍光ランプ： 22.25 時間	遊離カリケアマイシン誘導体の増加が認められた。その他の試験項目に変化は認められなかった。
	25℃	60% RH	白色蛍光ランプ： 284 万 Lux・hr 近紫外蛍光ランプ： 222.5W・hr/m <sup>2</sup>	密封褐色ガラス瓶/函 (遮光)	白色蛍光ランプ： 11 日間 近紫外蛍光ランプ： 22.25 時間	変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、エンドトキシン試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、重鎖及び軽鎖、総カリケアマイシン誘導体、力価、定量（苛酷試験についてはエンドトキシン試験、無菌試験及び不溶性微粒子試験は省略）

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### 調製法

遮光下で 1 バイアルに日局注射用水 5mL を加え、泡立てないように静かに回転させながら溶解し、1mg/mL とした後、必要量を日局生理食塩液 100mL で希釈して点滴静脈内投与する。

#### 注射用水 5mL に溶解後の安定性

溶解後の保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
5℃	密封褐色 ガラス瓶	16 時間	変化は認められなかった。

測定項目：確認試験、pH、純度試験、不溶性異物試験、重鎖及び軽鎖、総カリケアマイシン誘導体、力価、定量

結論：注射用水で溶解後、遮光 5℃の条件で 16 時間安定であることが確認された。

#### 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

該当資料なし

#### 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

マイロターゲット点滴静注用 5mg：1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：褐色のガラス瓶

栓：ゴム栓

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. その他

該当資料なし

## 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 CD33 陽性の急性骨髄性白血病

### 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 本剤の使用にあたっては本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。また、本剤の使用は他の再寛解導入療法の適応がない以下のいずれかの患者を対象とすること。

- ・再寛解導入療法（シタラビン大量療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者
- ・高齢者（60歳以上の初回再発患者）
- ・再発を2回以上繰り返す患者
- ・同種造血幹細胞移植後の再発患者 [1.6 参照]
- ・急性前骨髄球性白血病患者で、再寛解導入療法（トレチノイン療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される患者

5.2 以下の患者群に対して、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- ・骨髄異形成症候群から進行した急性骨髄性白血病患者  
骨髄異形成症候群に本剤を用いた海外の臨床試験において、本剤の有効性が示されず、かつ、致死的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上に極めて重大な懸念があることが示されている。
- ・抗悪性腫瘍剤に関連して発症した二次性の急性骨髄性白血病患者
- ・60歳以上の高齢者において、第2再発以降の患者での再寛解導入療法
- ・本剤を投与した後の再発患者

5.3 本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリー検査により患者の白血病細胞が CD33 陽性であることを確認すること。

#### <解説>

国内及び海外臨床試験で得られた結果に基づき、設定した。

5.1 本剤の使用にあたっては、他の寛解導入療法の適応がない患者（再発又は難治性の患者）が対象である。

5.2 これらの患者群に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤は、CD33 抗原を標的とした急性骨髄性白血病（AML）治療剤である。本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリー検査により患者の白血病細胞が CD33 陽性であることを確認すること。

### 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、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9mg/m<sup>2</sup> (たん白質量として表記) を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔において、2 回とする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の 1 時間前に抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) 及び解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) の前投与を行い、その後も必要に応じ解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) の追加投与を考慮する。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤 (メチルプレドニゾロン等) を投与すると infusion reaction が軽減されることがある。なお、本剤は前投与を実施しない場合の安全性は確立していない。 [1.5、8.1、11.1.1 参照]
- 7.2 高尿酸血症を予防するため、必ず適切な処置 (水分補給又はアロプリノール投与等) を行うこと。
- 7.3 本剤は 3 回以上投与した場合の有効性・安全性は確立していない。

##### <解説>

7.1 本剤の投与により、悪寒、発熱、悪心、嘔吐、頭痛、低血圧、高血圧、低酸素症、呼吸困難、高血糖等があらわれることがある。これらの症状は infusion reaction と呼ばれており、ほとんどは本剤投与開始後 24 時間以内に発現する。また、重症肺障害を含む infusion reaction があらわれることがあり、致命的な過敏症及び肺障害も報告されている。

本剤の投与にあたっては、投与中及び投与終了後 4 時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、呼吸困難、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

また、infusion reaction 軽減のために以下の処置を行うこと。

- ①本剤投与の 1 時間前に抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) 及び解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) を前投与する。
- ②必要に応じ、解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) の追加投与を考慮する。
- ③本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤 (メチルプレドニゾロン等) を投与すると、infusion reaction が軽減するとの報告がある。

本剤は前投与を実施しない場合の安全性は確立していない。但し、前投与を行っても infusion reaction が起こる可能性は否定できないため、患者の状態を十分に観察すること。

7.2 急性白血病に化学療法を施すと、腫瘍細胞の急速な融解が起こり、核酸の代謝が亢進し、尿酸

産生が著増することがある。過剰な尿酸は尿路の機械的閉塞をきたし、重篤な腎障害に至ることがある。高尿酸血症を予防するために、必ず水分補給又はアロプリノール投与等の適切な処置を行うこと。

- 7.3 国内臨床試験において、本剤が3回以上投与されたケースは報告されていない。3回以上投与された場合の有効性、安全性は確立していないことから、本剤の投与は2回までとすること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

2009年4月より前の承認であるため、該当しない

### (2) 臨床薬理試験

#### 忍容性試験

<国内第 I / II 相臨床試験 (試験 103) 、I 相部分>

#### [対 象]

CD33 陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病患者 20 例 (6mg/m<sup>2</sup> 群 ; 6 例、7.5mg/m<sup>2</sup> 群 ; 3 例、9mg/m<sup>2</sup> 群 ; 11 例)

#### [投与方法]

2 時間点滴静脈内投与を少なくとも 14 日間隔で 2 回行った。

#### [試験結果]

発現頻度の高かった有害事象は、血液毒性では白血球減少 (95%) 、血小板減少 (95%) 、リンパ球減少 (90%) 、貧血 (85%) 及び顆粒球減少 (80%) 、非血液毒性では発熱 (90%) 、LDH 上昇 (85%) 、悪心 (80%) 、血清 AST (GOT) 上昇 (80%) 及び高血糖 (70%) であった。投与当日及び翌日に発現した有害事象を点滴投与関連毒性として集計したところ、発現頻度の高かった点滴投与関連毒性は発熱、悪心、悪寒、食欲不振、嘔吐、頻脈、リンパ球減少及び倦怠感であった。有害事象の種類、重症度及び発現頻度については投与量間で差異は認められず、9mg/m<sup>2</sup> までの用量で忍容性が確認された。また、本剤に対する抗体を検出した症例は認められなかった。臨床効果は、9mg/m<sup>2</sup> の投与を受けた 2 例に CR が認められた。

以上の結果より、国内における CD33 陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病患者での用法・用量は、米国で承認された用法・用量と同一であり、9mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて点滴静脈内投与し、投与回数は少なくとも 14 日間隔で 2 回行うことが妥当であると判断された。

<参考：海外第 I 相臨床試験 (試験 101) >

#### [対 象]

CD33 陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病患者 41 例

#### [投与方法]

2 時間点滴静脈内投与を少なくとも 14 日間隔で 3 回まで行った。初回投与量は 0.25mg/m<sup>2</sup> とし、安全性を確認しつつ 0.5、1、2、4、5、6、9mg/m<sup>2</sup> まで増量した。なお 1mg/m<sup>2</sup> 群の 1 例は 6mg/m<sup>2</sup> 群に再度登録したため、同一症例を 2 例として扱った。

#### [試験結果]

臨床効果は、CR が 2 例 (1 及び 4mg/m<sup>2</sup> 群) に認められた。

注) 本剤の承認されている用法・用量：通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9mg/m<sup>2</sup> (たん白質量として表記) を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔において、2 回とする。

### (3) 用量反応探索試験

<国内第 I / II 相臨床試験 (試験 103)、II 相部分>

目的	I 相部分で確認した本剤の至適投与量を用いて CD33 陽性急性骨髄性白血病 (AML) に対する本剤単剤の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検、用量単一、多施設共同
対象	CD33 陽性の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者 有効性解析対象集団、安全性解析対象集団：20例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ CD33 陽性の AML で、初回完全寛解 (CR) 導入時に CR を少なくとも 6 ヶ月以上持続後の再発例 (初回寛解が CR 導入日より 6 ヶ月以上経過していることを確認すること)</li><li>・ 18歳以上70歳以下</li><li>・ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の一般状態 (Performance Status, PS) が 0~2</li><li>・ 血清クレアチニン<math>\leq</math>2.0mg/dL</li></ul> 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 抗癌剤の前治療の影響が認められる患者*</li><li>・ 造血幹細胞移植 (HSCT) の既往がある患者</li><li>・ AMLの初発以前に骨髄異形成症候群を発現した患者</li><li>・ 二次性白血病</li><li>・ 投与前の末梢白血球数 (WBC) が30,000/<math>\mu</math>L以上</li></ul> *原則として前化学療法から4週間経過していない患者 等
試験方法	本剤 9mg/m <sup>2</sup> の 2 時間点滴静脈内投与を少なくとも 14 日間隔で最高 2 回行った。  前投薬：コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100mg/bodyの静脈内投与及び塩酸ジフェンヒドラミン50mg/bodyの経口投与を本剤投与約1時間前に行う。コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100mg/bodyは、初回のコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム投与後約4及び8時間目に2回追加投与する。 併用療法 (最終投与後28日間)：臨床的に必要とされる全ての薬物療法及びAML以外の病状に対して以前から投与されている薬物は、免疫抑制剤及び抗癌剤を除いて継続してもよい。 併用注意療法：サイトカインの使用は行うべきではないが、禁止しない。
主要評価項目	有効性 抗腫瘍効果 (完全寛解 (CR) 又は形態学的寛解 (CRp)) 安全性 有害事象、臨床検査値 等

#### [試験結果]

##### 有効性

20 例のうち、CR が 5 例 (25.0%)、CRp が 1 例 (5.0%) に認められた。

##### 安全性

20 例のうち、全例に有害事象及び副作用が発現した。

最終投与終了後 28 日間及びその後 6 ヶ月間に、血液毒性が高頻度で発現し、20 例中 19 例が何らかのグレード 3 又は 4 の血液毒性を発現した。

非血液毒性の発現頻度の高い有害事象は、LDH 上昇 (100%)、悪心 (95%)、AST (GOT) 上昇 (95%)、倦怠感 (95%)、感染 (95%)、食欲不振 (90%)、ALT (GPT) 上昇 (85%)、ALP 上昇 (85%)、高血糖 (85%)、発熱 (85%)、フィブリン D ダイマー増加 (85%)、血中尿酸減少 (80%)、血中フィブリノゲン増加 (80%) であった。ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 であり、最終投与後 28 日間におけるグレード 3 又は 4 の本剤との因果関係が否定できない事象は、悪心 6 例 (グレード 3)、AST (GOT) 上昇 4 例 (グレード 3、3 例；グレード 4、1 例)、食欲不振 4 例 (グレード 3)、ALT (GPT) 上昇 3 例 (グレード 3、2 例；グレード 4、1 例)、高血糖及び感染が各 3 例 (グレード 3)、嘔吐及び倦怠感が各 2 例 (グレード 3)、高血圧、心不全、低血圧、呼吸困難、低酸素症、肺出血、間質性肺疾患、紫斑、フィブリン D ダイマー増加、フィブリン分解産物増加、敗血症が各 1 例 (グレード 3) であった。

本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、敗血症、AST (GOT) 上昇/ALT (GPT) 上昇、静脈閉塞性肝疾患、肺真菌症/間質性肺疾患/肺出血/心室性頻脈の 4 例 8 件に認められた。

本剤の最終投与から 31 日以降に 9 例が死亡した。そのうち、本剤との因果関係が否定できない死亡例は、本剤の 2 回目投与の 52 日後に間質性肺疾患により死亡した 1 例であった。

<参考：海外第Ⅱ相臨床試験（試験 201、試験 202、試験 203）>

海外で実施された 3 つの第Ⅱ相臨床試験（試験 201、試験 202、試験 203）をまとめて安全性及び有効性の検討を行った。

##### [対象]

CD33 陽性の初回再発急性骨髄性白血病患者

##### [投与方法]

2 時間点滴静脈内投与を少なくとも 14 日間隔で 3 回までとした。ただし、3 回目投与を行う場合には、投与前に骨髄生検を実施して 15% 以上の細胞充実性が得られることを条件とした。

##### [試験結果]

277 例のうち、CR は 13% (35/277 例) に認められた。

発現頻度の高かった有害事象は、発熱 (82%)、悪心 (68%)、悪寒 (66%)、嘔吐 (58%)、血小板減少 (50%)、白血球減少 (47%)、頭痛 (37%)、脱力感 (36%)、下痢 (32%) 及び腹痛 (32%) であった。グレード 3 又は 4 の有害事象で発現頻度が高かったのは血小板減少 (49%)、白血球減少 (46%)、敗血症 (17%)、貧血 (14%) 及び発熱 (13%) であった。高頻度で認められたグレード 3 又は 4 の点滴投与関連毒性は悪寒、発熱、低血圧、血小板減少及び白血球減少であった。

また、本剤は CD33 陽性細胞を標的とするため、重度の骨髄抑制が発現するものの、重度の粘膜炎や感染症の発現頻度は低く、脱毛の報告もなかった。hP67.6 及びカリケアマイシン-リンカー結合体に対する抗体産生は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量：通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9mg/m<sup>2</sup> (たん白質量として表記) を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔において、2 回とする。

#### 【有効性評価について】

海外第Ⅰ相臨床試験（試験 101）において、末梢血中と骨髄中の芽球は消失（骨髄中は5%以下）したものの、血小板数の回復に時間を要したため CR とは判定されなかった症例がみられた。この血小板数の回復の遅延は、本剤の標的抗原である CD33 が巨核球系前駆細胞上にも発現しているため、本剤の薬理作用に基づくものであると考えられたことから、CR 基準に加え、血小板数以外の CR 基準を全て満たす場合を CRp とした。

- ・50%無再発生存期間は、CR 例で 6.3 ヶ月、CRp 例で 4.5 ヶ月であったが、無再発生存曲線に有意差はなかった（ $p=0.779$ ）。
- ・50%全生存期間は、CR 例で 12.2 ヶ月、CRp 例で 12.8 ヶ月であった。
- ・本剤治療後の造血幹細胞移植（HSCT）療法の施行率は CR 例で 31%、CRp 例で 39%であり、後化学療法の施行率は CR 例で 31%、CRp 例で 17%であり、CR 例と CRp 例で本剤治療後に受けた後治療はほぼ同様であった。
- ・HSCT 療法後の生存期間についても、CR 及び CRp 例の無再発生存曲線には有意差を認めなかった（ $p=0.235$ ）。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

本剤は抗悪性腫瘍剤であること、適当な比較薬がないことから、承認時までに比較試験（二重盲検等）は実施していない。

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

<参考：海外第Ⅲ相臨床試験>

海外で実施された 18 歳から 60 歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、標準的な初回寛解導入療法であるダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法（DA）への本剤（G0）の併用効果並びに大量シタラビン療法による地固め療法後の本剤の追加投与の効果を検討したが、この試験の中間解析において、本剤の寛解導入療法への併用による完全寛解率の改善、並びに地固め療法後の追加による無病生存期間の改善はみられなかった。

また、寛解導入期に生じた治療との関連性を否定できない致死性有害事象の発現率は、本剤併用群で有意に高かった（DA+G0 群：16/283=5.7%、DA 群：4/281=1.4%、 $p=0.01$ ）※。

※関連情報掲載サイト：

S0106 Phase III：<https://www.swogstat.org/ROS/ROSBooks/Spring%202010/Leukemia.pdf>  
(2021 年 1 月 20 日時点)

注) 本剤の承認されている用法・用量：通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン1回量9mg/m<sup>2</sup>（たん白質量として表記）を2時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも14日間の投与間隔において、2回とする。

## (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

#### 使用成績調査（全例調査）

使用実態下において、「再発又は難治性の CD33 陽性の急骨髄白血病（AML）患者」にマイロターグ（本剤）を承認用法・用量の通りに投与したときの安全性、有効性の把握を目的として使用成績調査を実施した。安全性評価対象 753 例における副作用の発現率は 87.9%（662/753 例）であり、発現率が 10%以上の副作用は発熱性好中球減少症 33.3%（251/753 例）、血小板減少 30.8%（232/753 例）、好中球数減少 22.6%（170/753 例）、白血球数減少 19.5%（147/753 例）、貧血 13.5%（102/753 例）、発熱 27.0%（203/753 例）、敗血症 15.7%（118/753 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 10.8%（81/753 例）及び血中乳酸脱水素酵素増加 10.4%（78/753 例）であった。

重篤な副作用の発現率は 67.3%（507/753 例）であり、発現率が 2%以上の重篤な副作用は血小板数減少 26.2%（197/753 例）、好中球数減少 22.4%（169/753 例）、白血球数減少 17.8%（134/753 例）、敗血症 15.7%（118/753 例）、発熱性好中球減少症 12.9%（97/753 例）、貧血 8.8%（66/753 例）、肺炎 6.2%（47/753 例）、好中球減少症 5.6%（42/753 例）、静脈閉塞性肝疾患（VOD）5.6%（42/753 例）、播種性血管内凝固 4.1%（31/753 例）、血小板減少症 3.7%（28/753 例）、発熱 2.8%（21/753 例）及び肝障害 2.3%（17/753 例）であった。

本剤との因果関係が否定できない死亡は 64 例であり、主な事象は、敗血症 18 例、肺炎及び VOD 各 11 例、脳出血 5 例、敗血症性ショック、播種性血管内凝固及び肺出血各 4 例、間質性肺疾患及び好中球数減少各 3 例であった。

なお、安全性解析対象から除外された 5 例のうち、1 例に副作用として重篤な血小板減少が認められた。以上より、本調査において本剤の再発又は難治性の CD33 陽性の AML に対する有効性を否定する結果は得られていないと考えた。

安全性解析対象 753 例について、特別な背景を有する患者として、小児（15 歳未満）、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の安全性について検討を行った。なお、妊産婦は本調査に登録されなかった。小児、成人及び高齢者の副作用発現率はそれぞれ 80.0%（16/20 例）、87.7%（321/366 例）及び 88.6%（325/367 例）であり、小児と成人及び高齢者と成人の間で副作用発現率に明確な差異は認められなかった。

腎機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例では 80.6%（29/36 例）及び非合併例では 88.3%（632/716 例）であり、副作用発現率に明確な差異は認められなかった。なお、安全性解析対象症例のうち、1 例で腎機能障害の有無が不明であった。

肝機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例では 91.0%（142/156 例）及び非合併例では 87.1%（518/595 例）であり、副作用発現率に明確な差異は認められなかった。なお、安全性解析対象症例のうち、2 例で肝機能障害の有無が不明であった。

有効性評価対象 528 例における完全寛解（CR）率は 9.8%（52/528 例）及び形態学的寛解（CRp）率は 8.1%（43/528 例）であった。本調査における CR 率（9.8%）は国内第 I/II 相試験（103 試験）における CR 率（25.0%）と比較して低かった。本調査において初回寛解期間が 1 年未満の患者及び CR 歴がない患者の割合が 103 試験と比較して高かったことが影響した可能性がある。なお、本調査における CRp 率は 103 試験における CRp 率（5.0%）と同程度であった。

以上より、本剤の安全性及び有効性に関する新たな懸念は認められなかった。

再審査報告書（平成 30 年 6 月 6 日）

[http://www.pmda.go.jp/drugs\\_reexam/2018/P20180523001/671450000\\_22000AMX00004\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180523001/671450000_22000AMX00004_A100_1.pdf)

注）本剤の承認されている用法・用量：通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9mg/m<sup>2</sup>（たん白質量として表記）を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔において、2 回とする。

## 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

承認条件に基づき、製造販売後調査として国内使用成績調査（全例調査）を実施した。

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課から承認条件を解除する旨の事務連絡（平成 30 年 6 月 6 日付）を受け、付された以下の承認条件は解除された。

承認条件（解除済み）

国内での治験症例が極めて限られており、また、治験において感染症、出血、肝機能障害等の重篤な副作用の発生が認められていることから、市販後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を登録した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、安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

「V-5. (6) 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」の項参照

## (7) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認されている用法・用量：通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9mg/m<sup>2</sup>（たん白質量として表記）を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔において、2 回とする。

## 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

N-アセチル- $\gamma$ -カリケアマイシン

N-アセチル- $\gamma$ -カリケアマイシン DMH (カリケアマイシン誘導体 A)

N-アセチル- $\gamma$ -カリケアマイシン DMH AcBut (カリケアマイシン誘導体 B)

遺伝子組換えヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体 hP67.6

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤はヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体 (hP67.6) と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した抗悪性腫瘍薬で、CD33 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。

なお、CD33 抗原を発現していないラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、ゲムツズマブオゾガマイシンの非特異的な取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来するものと考えられる毒性が報告されている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) ヒト急性前骨髄球性白血病 (APL) 細胞に対する殺細胞活性 (*in vitro*)

CD33 陽性の HL-60 細胞 (ヒト急性前骨髄球性白血病) 及び CD33 陰性の Raji 細胞 (ヒトバーキットリンパ腫) を用いてゲムツズマブオゾガマイシン及びカリケアマイシン誘導体 A の殺細胞活性を検討したところ、ゲムツズマブオゾガマイシンは HL-60 細胞に対し、Raji 細胞と比較して 78,000 倍の殺細胞活性を示した。hP67.6 抗体と結合していないカリケアマイシン誘導体 A の殺細胞活性は、HL-60 細胞と Raji 細胞で差はみられず、ゲムツズマブオゾガマイシンの HL-60 細胞に対する作用はカリケアマイシン誘導体 A よりも強く認められた。

#### ゲムツズマブオゾガマイシンの殺細胞活性 (*in vitro*)<sup>2)</sup>

薬物	50%阻害濃度 (IC <sub>50</sub> , ng/mL**)		選択性 IC <sub>50</sub> (Raji) / IC <sub>50</sub> (HL-60)
	HL-60	Raji	
ゲムツズマブオゾガマイシン	0.00046	35.7	78,000
カリケアマイシン誘導体 A*	9.2	4.7	0.5

\*NAc-gamma calicheamicin DMH

\*\*カリケアマイシン当量

#### [試験方法]

HL-60 細胞及び Raji 細胞にゲムツズマブオゾガマイシン、カリケアマイシン誘導体 A を 1 時間曝露後、3 日間培養して <sup>3</sup>H-チミジン取り込みを指標に生細胞数を測定した。

## 2) ヒト白血病細胞における CD33 抗原の発現と殺細胞活性 (*in vitro*)<sup>3)</sup>

CD33 抗原の発現レベルは細胞種によって異なり、HL-60 細胞 (ヒト急性前骨髄球性白血病) : 99.9%、NOMO-1 細胞 (ヒト前単球性白血病) : 99.9%、NB4 細胞 (ヒト急性前骨髄球性白血病) : 99.7%、NKM-1 細胞 (ヒト急性骨髄性白血病) : 99.9%、K562 細胞 (ヒト慢性骨髄性白血病) : 62.9%で、Daudi 細胞 (Epstein-Barr ウイルス陽性ヒトリンパ腫) では CD33 の発現は認められなかった。

ゲムツズマブオゾガマイシンの殺細胞活性は、CD33 抗原の高発現細胞 (HL-60 細胞、NOMO-1 細胞、NB4 細胞、NKM-1 細胞) では濃度依存的に殺細胞活性が認められ、中程度の発現である K562 細胞では最高濃度 (100ng) でのみ活性が認められた。CD33 抗原の発現がみられなかった Daudi 細胞では認められなかった。

### [試験方法]

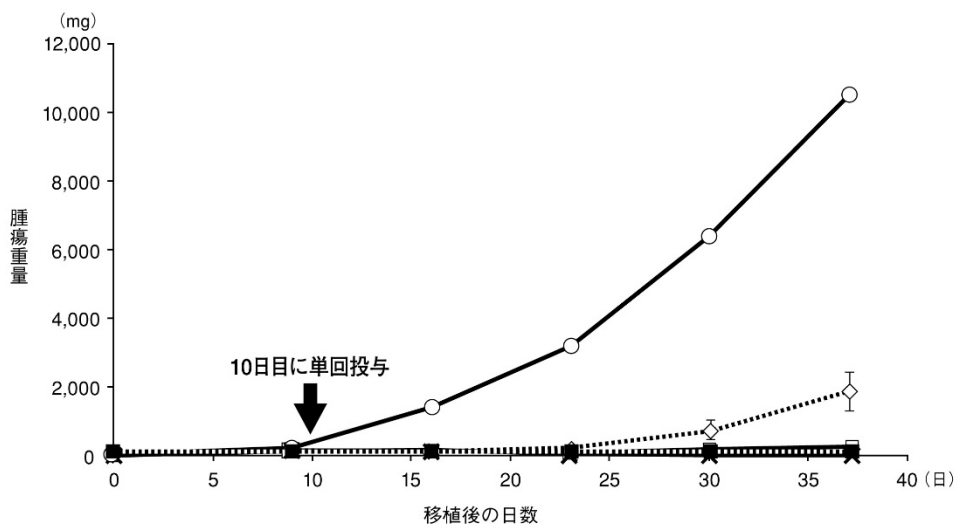
HL-60 細胞、NOMO-1 細胞、NB4 細胞、NKM-1 細胞、K562 細胞及び Daudi 細胞に 1~100ng たん白 /mL のゲムツズマブオゾガマイシンを添加して 48 時間培養後、フローサイトメトリーで生細胞数を測定した。

### 3) HL-60 細胞に対する抗腫瘍効果（ヌードマウス）

#### ①単回投与

CD33 陽性 HL-60 細胞（ヒト急性前骨髄球性白血病）を皮下移植したヌードマウスにおいて、ゲムツズマブオゾガマイシン 34～102mg たん白/m<sup>2</sup>の単回投与により用量依存的に抗腫瘍効果が認められ、15 例中 13 例が移植後 37 日目においても生存し、生存例 13 例中 8 例で腫瘍が消失した。最高用量の 136mg たん白/m<sup>2</sup>の投与では 5 例中 4 例が死亡し、過用量と考えられた。

#### HL-60 細胞皮下移植ヌードマウスにおけるゲムツズマブオゾガマイシンの抗腫瘍効果（単回投与）



	1回投与量	n	移植後37日目の所見
○— 対照群	—	10	
■●●●● ゲムツズマブオゾガマイシン	136mg たん白/m <sup>2</sup> (3.0 mg/m <sup>2</sup> )	5	毒性 (5例中4例死亡)
×●●●● ゲムツズマブオゾガマイシン	102mg たん白/m <sup>2</sup> (2.25mg/m <sup>2</sup> )	5	5例中1例死亡、生存4例中3例腫瘍消失
□●●●● ゲムツズマブオゾガマイシン	68mg たん白/m <sup>2</sup> (1.5 mg/m <sup>2</sup> )	5	5例中1例死亡、生存4例中3例腫瘍消失
◇●●●● ゲムツズマブオゾガマイシン	34mg たん白/m <sup>2</sup> (0.75mg/m <sup>2</sup> )	5	死亡例なし、生存5例中2例腫瘍消失

( ) : カリケアマイシン当量

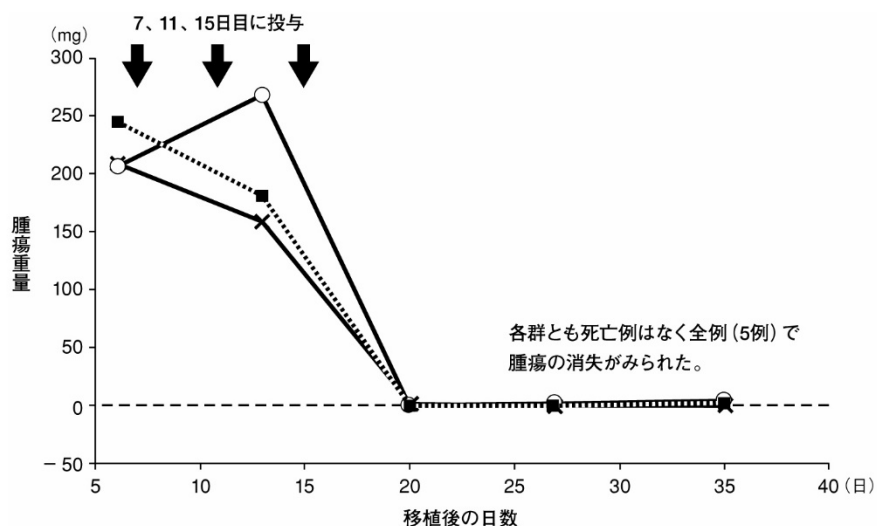
#### [試験方法]

HL-60 細胞をヌードマウスに皮下移植し、その 10 日後に 34～136mg たん白/m<sup>2</sup>のゲムツズマブオゾガマイシン又は生理食塩液（対照群）を腹腔内に単回投与した。移植から 37 日間腫瘍径を測定し、生死観察を行った。

## ②反復投与

CD33 陽性の HL-60 細胞（ヒト急性前骨髄球性白血病）を皮下移植したヌードマウスに、ゲムツズマブオゾガマイシンを 3 回腹腔内投与し、移植から 35 日間腫瘍径を測定したところ、ゲムツズマブオゾガマイシンの反復投与により、いずれの投与量でも全例で腫瘍が消失し、35 日目においても生存していた。対照群では約 200mg の腫瘍が 6,660mg まで増殖した。

### HL-60 細胞皮下移植ヌードマウスにおけるゲムツズマブオゾガマイシンの抗腫瘍効果（反復投与）



	1回投与量	n	総投与量(3回)
■	41.0mg たん白/m <sup>2</sup> (0.9mg/m <sup>2</sup> )	5	123mg たん白/m <sup>2</sup> (2.7 mg/m <sup>2</sup> )
×	20.0mg たん白/m <sup>2</sup> (0.45mg/m <sup>2</sup> )	5	60mg たん白/m <sup>2</sup> (1.35mg/m <sup>2</sup> )
○	6.8mg たん白/m <sup>2</sup> (0.15mg/m <sup>2</sup> )	5	20mg たん白/m <sup>2</sup> (0.45mg/m <sup>2</sup> )

( ) : カリケアマイン相当

#### [試験方法]

HL-60 細胞を皮下移植し、約 200mg まで腫瘍を増殖させたヌードマウスに、6.8～41mg たん白/m<sup>2</sup> のゲムツズマブオゾガマイシン又は生理食塩液（対照群）を、移植後 7、11 及び 15 日目の計 3 回腹腔内投与した。移植から 35 日間腫瘍径を測定し、生死観察を行った。

### (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

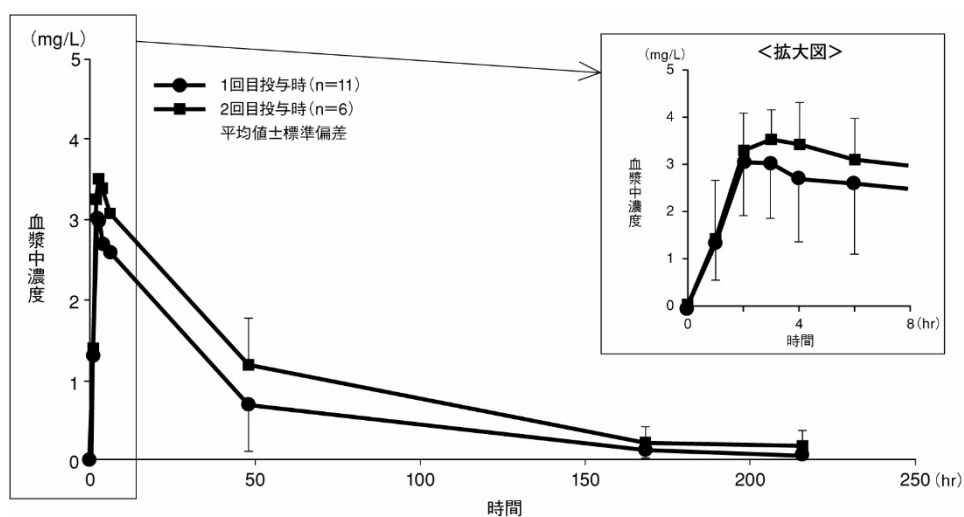
### 1. 血中濃度の推移

#### (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

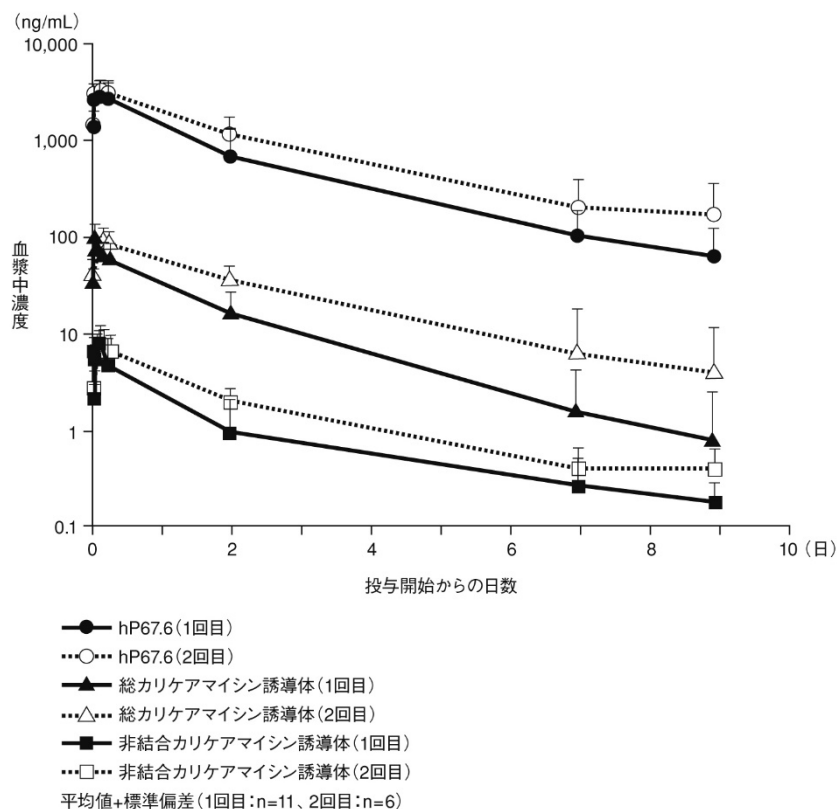
CD33 陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病患者 11 例に本剤 9mg/m<sup>2</sup>を 2 時間静脈内持続投与したときの血漿中 hP67.6 濃度推移及びその薬物動態パラメータを以下に示す<sup>4)</sup>。



投与回数	$C_{max}$ (mg/L)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ (mg · hr/L)	$t_{1/2}$ (hr)
1 回目	3.248 ± 1.195	2.02 (中央値)	133.4 ± 94.0	51 ± 25
2 回目	3.640 ± 0.859	3.02 (中央値)	223.1 ± 135.9	59 ± 36

平均値 ± 標準偏差 (1 回目 : n=11、2 回目 : n=6)

CD33 陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病患者 11 例に本剤 9mg/m<sup>2</sup> を 2 時間静脈内持続投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



ゲムツズマブオゾガマイシン 9mg/m<sup>2</sup> 投与後におけるモデル非依存薬物動態パラメータ

測定対象*1	投与回数	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0~∞</sub> (mg・hr/L)	t <sub>1/2</sub> (hr)
hP67.6*2	1 回目	3.248±1.195	2.02	133.4±94.0	51±25
	2 回目	3.640±0.859	3.02	223.1±135.9	59±36
総カリケアマイシン誘導体*3	1 回目	0.083±0.025	3.00	2.72±1.98	24±16
	2 回目	0.107±0.018	2.53	6.16±1.57	49±13
非結合カリケアマイシン誘導体*4	1 回目	0.006±0.004	2.02	0.346±0.317	170±270
	2 回目	0.009±0.005	3.00	0.787±0.780	610±1221

平均値±標準偏差 [t<sub>max</sub> は中央値] (1 回目: n=11、2 回目: n=6)

\*1 測定は全て ELISA 法による

\*2 ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体 (担体部分)

\*3 カリケアマイシン (抗腫瘍性抗生物質) 誘導体の総量

\*4 hP67.6 と結合していないカリケアマイシン誘導体

### (3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

日本人急性骨髄性白血病患者に  $9\text{mg}/\text{m}^2$  を 2 時間静脈内投与したときの hP67.6 について

1 回目 (n=11)  $0.0164 \pm 0.0076$  ( $\text{hr}^{-1}$ )

2 回目 (n=6)  $0.0140 \pm 0.0046$  ( $\text{hr}^{-1}$ )

(平均値±標準偏差)

(4) クリアランス

日本人急性骨髄性白血病患者に  $9\text{mg}/\text{m}^2$  を 2 時間静脈内投与したときの hP67.6 について

1 回目 (n=11)  $0.188 \pm 0.139$  (L/hr)

2 回目 (n=6)  $0.082 \pm 0.037$  (L/hr)

(平均値±標準偏差)

(5) 分布容積

日本人急性骨髄性白血病患者に  $9\text{mg}/\text{m}^2$  を 2 時間静脈内投与したときの hP67.6 について

1 回目 (n=11)  $12.89 \pm 11.78$  (L)

2 回目 (n=6)  $5.99 \pm 2.00$  (L)

(平均値±標準偏差)

(6) その他

該当資料なし

### 3. 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

#### (1) 解析方法

線形及び時間依存的クリアランスを伴う 2-コンパートメントモデル

#### (2) パラメータ変動要因

国内データを含む、急性骨髄性白血病患者を対象とした 7 試験で得られた 407 例の hP67.6 の血漿中濃度データ 5643 点を用いた母集団解析において、hP67.6 の薬物動態は線形及び時間依存的クリアランスを伴う 2-コンパートメントモデルに従うことが示されたが、統計的に有意な共変量（ベースラインにおける性別、血清アルブミン、骨髄芽球、及び末梢血中芽球比率）においても、臨床的に意義のある影響は検出されなかった。また、軽度から中等度までの腎あるいは肝機能障害患者においても hP67.6 の薬物動態に腎あるいは肝機能正常患者と比べて違いは認められなかった。

### 4. 吸収

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ（ラット）

ラットの胚・胎児発生に関する試験において催奇形性が認められたことから、ゲムツズマブオゾガマイシン又はその代謝物が胎盤を通過し胎児へ移行すると推察された。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

免疫グロブリンである IgA は乳汁中に移行し、新生児の感染防御に重要な機能を果たしていることが知られている。ゲムツズマブオゾガマイシンは構造的に IgA と類似性を有しているため、乳汁中に移行する可能性があると考えられる。

#### (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>動物データ (ラット)

ラットに<sup>3</sup>H-ゲムツズマブオゾガマイシンを9.1mg たん白/m<sup>2</sup> (カリケアマイシン誘導体Bとして29.5 μg/kg) 単回静脈内投与したとき、最高放射能濃度は、血漿 (431.86ng eq/mL) >血液 (236.25ng eq/mL) >肺 (78.09ng eq/g) >肝臓 (66.80ng eq/g) >腎臓 (38.69ng eq/g) >脾臓 (37.36ng eq/g) >心臓 (35.16ng eq/g) の順に高い値を示し、その他の組織では30ng eq/g以下であった。また、いずれの組織のいずれの採取時間においても組織内放射能濃度は血漿中放射能濃度に比べて低かったことから、<sup>3</sup>H-ゲムツズマブオゾガマイシンの組織移行性は低いことが示唆された。血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約1/2であったことから、血球への移行も低いことが推察された。

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

細胞内におけるカリケアマイシン誘導体A及びBの主代謝経路は、ヒト肝ミクロソーム画分では酸化及び脱メチル化であり、ヒト肝可溶性画分ではカリケアマイシン誘導体C (M6) とその誘導体を生成する経路であると推定された。

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

代謝酵素の検討から、カリケアマイシン誘導体Bのヒドラゾン基の加水分解にエステラーゼが関与し、カリケアマイシン誘導体Aのジスルフィド結合の還元にグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) が、酸化的代謝にCYP3A4が関与していることが示唆された。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

<参考>海外データ<sup>5)</sup>

CD33陽性の初回再発急性骨髄性白血病患者4例について本剤9mg/m<sup>2</sup>の2時間静脈内持続投与後の尿中代謝物を調査した結果、主要尿中代謝物は不活性なカリケアマイシンの誘導体であった。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

胆汁中排泄が主排泄経路であると推察された。

(「VII-7. 排泄- (2)」の項参照)

### (2) 排泄率

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

ラットに  $^3\text{H}$ -ゲムツズマブオゾガマイシンを  $9.1\text{mg たん白}/\text{m}^2$  (カリケアマイシン誘導体 B として  $29.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 単回静脈内投与し、投与後 14 日目までの尿及び糞中総排泄率 (投与量に対する%) を測定したところ、尿及び糞中総排泄率は 71.2% であり、放射能の大部分 (58.6%) が糞中に排泄されたことから、胆汁中排泄が主排泄経路であると推察された。

単回静脈内投与時の尿及び糞中放射能排泄率

投与後の区間 (時間)	放射能排泄率 (投与量に対する%)	
	尿	糞
0~ 24	4.70±0.65	15.20±2.79
0~ 72	7.79±0.48	37.93±2.82
0~120	9.37±0.51	45.61±3.10
0~168	10.48±0.53	50.38±3.53
0~240	11.54±0.61	56.02±3.27
0~336	12.56±0.73	58.57±3.62

平均値±標準偏差 (n=3 又は 6)

### (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

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

本剤は透析によって除去できない。

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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 臨床試験において本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設及び急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師のもとで行うこと。「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」を慎重に考慮し、治療が適切と判断された患者にのみ本剤を投与すること。
- 1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していない。本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。[15.1 参照]
- 1.3 本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.4 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれることがあり、その結果、致命的な感染症及び出血等が惹起されることがあるので、本剤の使用にあたっては、感染症及び出血等に十分に注意すること。また、臨床試験において血小板数の回復が比較的遅延することが認められているので、特に注意すること。[8.2-8.4、9.1.1、11.1.3-11.1.5 参照]
- 1.5 本剤の投与により、重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含む infusion reaction があらわれることがあり、致命的な過敏症及び肺障害も報告されている。ほとんどの infusion reaction の症状は本剤投与開始後 24 時間以内に発現している。本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。本剤投与中及び投与終了後 4 時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。末梢血芽球数の多い患者は肺障害及び腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/ $\mu$ L 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。[2.、7.1、8.1、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.11 参照]
- 1.6 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（VOD）を含む肝障害が報告されている。造血幹細胞移植（HSCT）の施行前又は施行後に本剤を投与する患者及び肝障害のある患者は、VOD を発症するリスクが高く、肝不全及び VOD による死亡例が報告されているため、VOD を含む肝障害の症状に対して患者を注意深く観察すること。[5.1、8.5、9.1.4、9.3、11.1.8 参照]

<解説>

- 1.1 臨床試験において本剤に関連したと考えられる死亡例が報告されている。このため、緊急時に適切な対応を図るために、白血病治療のための十分な設備が整った医療施設及び急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師のもとで本剤の投与を行うこと。また、添付文書を熟読した上で、「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項を慎重に考慮し、本剤による治療が適切であると判断された患者にのみ投与すること。
- 1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の安全性は確立されていないことから、本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。（「VIII-12. その他の注意」の項参照）
- 1.3 本剤の投与において重篤な副作用により、致命的な経過をたどるおそれがあるので、使用にあたっては患者又はその家族に有効性及び危険性について十分に説明を行い、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.4 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれ、致命的な感染症及び出血等が惹起される可能性がある。本剤の投与にあたっては、感染症及び出血等に十分注意すること。また、臨床試験において血小板数の回復が比較的遅延することが認められているので、特に出血に注意すること。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- 1.5 本剤の投与により、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症や重症肺障害を含む infusion reaction があらわれる可能性があり、臨床試験において致命的な過敏症及び肺障害が報告されている。  
ほとんどの infusion reaction の症状は本剤投与開始後 24 時間以内に発現していることから、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、本剤投与中及び投与終了後 4 時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。  
また、末梢血芽球数の多い患者は肺障害及び腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/ $\mu$ L 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- 1.6 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（VOD）を含む肝障害が報告されている。  
VOD は中心静脈や小葉下静脈の非血栓性閉塞を特徴とする循環障害性の肝疾患であり、重症例では肝不全で死亡に至ることがある。造血幹細胞移植（HSCT）の施行前又は施行後に本剤を投与する患者や肝障害のある患者は VOD の発症リスクが高いと考えられており、肝不全及び VOD による死亡例が報告されている。このため、VOD を含む肝障害の症状に対して患者を注意深く観察すること。（「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）

## 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）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 [1.5 参照]

<解説>

一般的な留意事項として設定した。本剤に関連したアレルギー反応も報告されており、本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者においては、過敏症の発現の可能性が高いと考えられるため、投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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 重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含む infusion reaction があらわれることがあるため、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。本剤投与中及び投与終了後4時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。[1.5、7.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.11 参照]
- 8.2 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれることがあり、特に血小板数の回復が比較的遅延することが認められているので、頻回に臨床検査（血液検査）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤の使用にあたっては、無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で施行するなど、十分に考慮すること。[1.4、9.1.1、11.1.3 参照]
- 8.3 感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[1.4、9.1.1、11.1.4 参照]
- 8.4 出血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[1.4、11.1.5 参照]
- 8.5 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（VOD）を含む肝障害（急激な体重増加、右上腹部痛、肝脾腫大、腹水、ビリルビン増加、肝機能検査値異常等）があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[1.6、9.1.4、9.3、11.1.8 参照]
- 8.6 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.9 参照]
- 8.7 腫瘍崩壊症候群（TLS）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10 参照]

#### <解説>

- 8.1 本剤の投与により、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症や重症肺障害を含む infusion reaction があらわれる可能性があり、臨床試験において致命的な過敏症及び肺障害が報告されている。  
本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。  
また、末梢血芽球数の多い患者はこれらの副作用の発現するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/ $\mu$ L 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。
- 8.2 8.3 8.4 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれ、致命的な感染症及び出血等が惹起される可能性があり、血小板数の回復が比較的遅延することも認められている。本剤の投与にあたっては、頻回の臨床検査（血液検査）等により患者の状態を十分に観察し、感染症及

び出血等に十分注意すること。

- 8.5 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（VOD）を含む肝障害が報告されている。造血幹細胞移植（HSCT）の施行前又は施行後に本剤を投与する患者や肝障害のある患者はVODの発症リスクが高いと考えられており、肝不全及びVODによる死亡例が報告されている。このため、VODを含む肝障害の発現に注意し、肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。海外第Ⅱ相臨床試験において、HSCTを施行していない患者のVOD発現率が1.0%（2例/200例）であったのに対し、本剤投与前にHSCTを施行した患者では18.5%（5例/27例）であり、本剤投与後にHSCTを施行した患者では16.0%（8例/50例）であった。また、使用成績調査において、HSCTを施行していない患者のVOD発現率が3.6%（21/577）であったのに対し、本剤投与前にHSCTを施行した患者では11.6%（15/129）であり、本剤投与後にHSCTを施行した患者では5.9%（2/34）であった。
- 8.6 腎障害、腎機能検査値異常（クレアチニン上昇、BUN増加等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.7 腫瘍崩壊症候群（TLS）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、TLSに続発して腎不全が発現することが報告されている。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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ことがある。[1.4、8.2、8.3、11.1.3、11.1.4 参照]

##### 9.1.2 肺疾患のある患者

肺障害が増悪することがある。また、重篤な肺障害を発症するリスクが高いと考えられる。[8.1、11.1.11 参照]

##### 9.1.3 末梢血白血球数が 30,000/ $\mu$ L 以上の患者

本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/ $\mu$ L 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮すること。末梢血芽球数が多い患者は重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含む infusion reaction の発現するリスクが高いと考えられる。[1.5、8.1、11.1.1、11.1.2、11.1.11 参照]

##### 9.1.4 造血幹細胞移植（HSCT）の施行前又は施行後に本剤を投与する患者

VOD を含む肝障害の発現に注意し、肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。VOD を発症するリスクが高く、肝不全及び VOD による死亡例が報告されている。なお、海外の第 II 相臨床試験の結果では、本剤投与前に HSCT を施行した患者における VOD 発症リスク 19% (5/27) 及び本剤投与後に HSCT を施行した患者における VOD 発症リスク 16% (8/50) は、移植を施行していない患者における VOD 発症リスク 1% (2/200) よりも高かった。また、使用成績調査における VOD の発現率は 5.6% (42/753) であり、本剤投与前に HSCT を施行した患者においては 11.6% (15/129)、本剤投与後に HSCT を施行した患者においては 5.9% (2/34)、移植を施行していない患者においては 3.6% (21/577) であった。[1.6、8.5、9.3、11.1.8 参照]

#### <解説>

- 9.1.1 本剤の投与により重篤な骨髄抑制があらわれ、致命的な感染症が惹起される可能性があるため、感染症を合併している患者では、感染症が増悪することがある。
- 9.1.2 肺疾患のある患者は重篤な肺障害を発症するリスクが高いと考えられており、肺疾患のある患者では、肺障害が増悪することがある。
- 9.1.3 「VIII-1. 警告内容とその理由」の 1.5 及び「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の 8.1 の項参照
- 9.1.4 「VIII-1. 警告内容とその理由」の 1.6 及び「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の 8.5 の項参照

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。なお、腎障害患者を対象とする試験は実施されていない。

#### <解説>

腎障害を有する患者では、副作用が強く発現するおそれがある。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

VOD を含む肝障害の発現に注意し、肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。VOD を発症するリスクが高く、肝不全及び VOD による死亡例が報告されている。なお、総ビリルビンが 2mg/dL を超す患者を対象とする試験は実施されていない。[1.6、8.5、9.1.4、11.1.8 参照]

#### <解説>

肝障害を有する患者では、副作用が強く発現するおそれがある。

### (4) 生殖能を有する患者

#### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.3、15.2.4 参照]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2.1 参照]

#### <解説>

9.4.1 動物実験において、本剤の雌ラットの受胎能に対する影響は認められなかったものの、雄ラットの授胎能に対する影響は認められ、精巣への影響は十分な回復期間をおくことにより回復した。このことから、生殖可能な年齢の患者への投与にあたっては、性腺に対する影響を考慮すること。

9.4.2、9.4.3 CCDS（企業中核データシート：Company Core Data Sheet）に基づき、生殖可能な男女の本剤投与中及び投与終了後の避妊について注意喚起を行うため設定した。（「VIII-6. (5) 妊婦」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投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で胎児の外表・内臓・骨格異常、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の増加等）及び母体毒性（体重減少、摂餌量の低下）が報告されている。従って、妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。[9.4.2 参照]

#### <解説>

妊婦、産婦、授乳婦を対象とした試験は実施しておらず、使用経験はない。動物実験等の結果より設定した。

動物実験（ラット）で胎児の外表・内臓・骨格異常、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の

増加等)及び母体毒性(体重減少、摂餌量の低下)が報告されている。従って、妊婦に投与すると胎児や母体に障害が生じるおそれがあることから妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。なお、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。

##### <解説>

本剤での授乳中移行に関する報告はなく、安全性は確立していないことから設定した。

#### (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>

小児を対象とした試験は実施しておらず、小児に対する使用経験がないことから設定した。

#### (8) 高齢者

##### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

##### <解説>

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用の発現に留意し、患者の状態を把握しながら慎重に投与すること。

## 7. 相互作用

### (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

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

本剤は CYP3A4 により代謝される可能性が示唆されているため、CYP3A4 により代謝を受ける又は阻害作用を有する薬剤と相互作用を生じる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン等 マクロライド系抗生物質 ジョサマイシンプロピオン酸エステル等 ケトライド系抗生物質 テリスロマイシン ストレプトグラミン系抗生物質 キノプリスチン・ダルホプリスチン 抗真菌剤 イトラコナゾール等	臨床症状については不明である。	本剤は CYP3A4 により代謝される可能性が示唆されているため、これらの薬剤が本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

#### <解説>

本剤は CYP3A4 により代謝される可能性が示唆されているため、CYP3A4 により代謝を受ける又は阻害作用を有する薬剤と相互作用を生じる可能性があることから、本剤と併用される可能性が高いと思われる薬剤に関して設定した。

## 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 infusion reaction (88.0%)

悪寒、発熱、悪心、嘔吐、頭痛、低血圧、高血圧、低酸素症、呼吸困難、高血糖及び重症肺障害等があらわれることがある。ほとんどの infusion reaction は、本剤投与開始後 24 時間以内に悪寒、発熱、低血圧及び呼吸困難等の症状として発現している。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.5、7.1、8.1、9.1.3 参照]

#### 11.1.2 重篤な過敏症 (0.9%)

重篤な過敏症（アナフィラキシーショックを含む）があらわれることがあり、致命的な過敏症も報告されている。[1.5、8.1、9.1.3 参照]

#### 11.1.3 血液障害（骨髄抑制等）(72.9%)

汎血球減少、白血球減少、好中球減少（発熱性好中球減少症を含む）、リンパ球減少、無顆粒球症、血小板減少、貧血等があらわれることがある。[1.4、8.2、9.1.1 参照]

#### 11.1.4 感染症 (33.4%)

日和見感染症、敗血症（敗血症性ショックを含む）、肺炎、口内炎（カンジダ性口内炎を含む）及び単純ヘルペス感染等の感染症があらわれることがある。[1.4、8.3、9.1.1 参照]

#### 11.1.5 出血 (29.7%)

脳出血、頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、眼出血（強膜、結膜、網膜）、血尿及び鼻出血があらわれることがある。[1.4、8.4 参照]

#### 11.1.6 播種性血管内凝固症候群（DIC）(1.9%)

#### 11.1.7 口内炎 (16.4%)

重篤な口内炎があらわれることがある。

#### 11.1.8 肝障害 (37.9%)

静脈閉塞性肝疾患（VOD）、黄疸、肝脾腫大、高ビリルビン血症、肝機能検査値異常（AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、ALP 上昇等）、腹水があらわれることがある。[1.6、8.5、9.1.4、9.3 参照]

#### 11.1.9 腎障害 (6.3%)

腎障害、腎機能検査値異常（クレアチニン上昇、BUN 増加等）があらわれることがある。[8.6 参照]

#### 11.1.10 腫瘍崩壊症候群（TLS）(1.6%)

TLS に続発して腎障害が発現することが報告されている。[8.7 参照]

#### 11.1.11 肺障害、間質性肺炎 (13.6%)

呼吸困難、肺浸潤、胸水、非心原性肺水腫、呼吸不全、低酸素症、急性呼吸窮迫症候群及び間質性肺炎等があらわれることがあり、本剤の投与により肺障害を発現し死亡に至った症例が報告されている。これらの副作用は infusion reaction に続発して生じるものである。なお、infusion reaction の続発症とは考えにくい間質性肺炎等の肺障害も報告されている。[1.5、8.1、9.1.2、9.1.3 参照]

<解説>

発現頻度は、承認時の国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績及び海外第Ⅱ相臨床試験（試験番号 201、202、203）成績の合計より算出した。

11.1.1 「Ⅷ-1. 警告-1.5」、 「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由-8.1」の項参照

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における infusion reaction\*

有害事象	1回目投与時症例数 (%) (n=40)		2回目投与時症例数 (%) (n=31)	
	グレード3、4	全グレード	グレード3、4	全グレード
感染症及び寄生虫症				
真菌性肺炎	1 ( 2.5%)	4 (10.0%)	0	2 ( 5.0%)
毛包炎	0	0	0	1 ( 2.5%)
単純ヘルペス	0	0	0	1 ( 2.5%)
帯状疱疹	0	1 ( 2.5%)	0	0
血液及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	0	2 ( 5.0%)	0	1 ( 2.5%)
リンパ球減少症	1 ( 2.5%)	2 ( 5.0%)	0	0
免疫系障害				
過敏症	0	0	0	1 ( 2.5%)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	4 (10.0%)	17 (42.5%)	0	7 (17.5%)
低カルシウム血症	0	4 (10.0%)	0	0
高血糖	1 ( 2.5%)	3 ( 7.5%)	0	0
低カリウム血症	0	0	0	3 ( 7.5%)
食欲減退	1 ( 2.5%)	2 ( 5.0%)	0	0
高カルシウム血症	0	1 ( 2.5%)	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	1 ( 2.5%)
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 ( 2.5%)
低リン酸血症	0	0	0	1 ( 2.5%)
精神障害				
不眠症	0	1 ( 2.5%)	0	0
神経系障害				
頭痛	0	10 (25.0%)	0	3 ( 7.5%)
浮動性めまい	0	1 ( 2.5%)	0	0
味覚異常	0	0	0	1 ( 2.5%)
ジスキネジー	0	0	0	1 ( 2.5%)
感覚減退	0	1 ( 2.5%)	0	0
心臓障害				
心室性頻脈	0	10 (25.0%)	0	8 (20.0%)
心室性期外収縮	0	0	0	2 ( 5.0%)
上室性不整脈	0	1 ( 2.5%)	0	0
動悸	0	1 ( 2.5%)	0	0
心室性不整脈	0	1 ( 2.5%)	0	0
血管障害				
高血圧	0	4 (10.0%)	0	2 ( 5.0%)
低血圧	1 ( 2.5%)	4 (10.0%)	0	0

有害事象	1回目投与時症例数 (%) (n=40)		2回目投与時症例数 (%) (n=31)	
	グレード3、4	全グレード	グレード3、4	全グレード
潮紅	0	1 ( 2.5%)	0	0
末梢冷感	0	1 ( 2.5%)	0	0
ほてり	0	1 ( 2.5%)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
しゃっくり	0	1 ( 2.5%)	0	1 ( 2.5%)
咽喉頭疼痛	0	1 ( 2.5%)	0	1 ( 2.5%)
咽頭不快感	0	1 ( 2.5%)	0	1 ( 2.5%)
呼吸困難	0	1 ( 2.5%)	0	0
鼻出血	0	1 ( 2.5%)	0	0
低酸素症	0	1 ( 2.5%)	0	0
肺出血	1 ( 2.5%)	1 ( 2.5%)	0	0
胃腸障害				
悪心	6 (15.0%)	26 (65.0%)	1 ( 2.5%)	11 (27.5%)
嘔吐	1 ( 2.5%)	16 (40.0%)	1 ( 2.5%)	10 (25.0%)
便秘	0	1 ( 2.5%)	0	0
歯肉腫脹	0	1 ( 2.5%)	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
紅斑	0	0	0	1 ( 2.5%)
顔面浮腫	0	1 ( 2.5%)	0	0
皮下出血	0	0	0	1 ( 2.5%)
顔面腫脹	0	1 ( 2.5%)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	0	3 ( 7.5%)	0	1 ( 2.5%)
筋痛	0	2 ( 5.0%)	0	2 ( 5.0%)
腎及び尿路障害				
頻尿	0	1 ( 2.5%)	0	0
全身障害及び投与局所様態				
発熱	1 ( 2.5%)	31 (77.5%)	0	13 (32.5%)
倦怠感	0	16 (40.0%)	0	7 (17.5%)
悪寒	0	16 (40.0%)	0	5 (12.5%)
口渇	0	2 ( 5.0%)	0	2 ( 5.0%)
胸部不快感	0	0	0	1 ( 2.5%)
異常感	0	0	0	1 ( 2.5%)
臨床検査				
リンパ球減少	4 (10.0%)	7 (17.5%)	0	3 ( 7.5%)
血小板減少	10 (25.0%)	10 (25.0%)	0	0
ヘモグロビン減少	2 ( 5.0%)	7 (17.5%)	2 ( 5.0%)	2 ( 5.0%)
フィブリンDダイマー増加	0	7 (17.5%)	0	1 ( 2.5%)
フィブリン分解産物増加	0	7 (17.5%)	0	1 ( 2.5%)
血中アルブミン減少	0	5 (12.5%)	0	1 ( 2.5%)
LDH上昇	0	4 (10.0%)	0	2 ( 5.0%)
白血球減少	5 (12.5%)	5 (12.5%)	1 ( 2.5%)	1 ( 2.5%)

有害事象	1回目投与時症例数 (%) (n=40)		2回目投与時症例数 (%) (n=31)	
	グレード3、4	全グレード	グレード3、4	全グレード
AST (GOT) 上昇	2 ( 5.0%)	4 (10.0%)	0	0
総蛋白減少	0	3 ( 7.5%)	0	1 ( 2.5%)
APTT延長	0	3 ( 7.5%)	0	0
ALT (GPT) 上昇	2 ( 5.0%)	3 ( 7.5%)	0	0
血中ビリルビン増加	0	2 ( 5.0%)	0	1 ( 2.5%)
血中フィブリノゲン増加	0	3 ( 7.5%)	0	0
血中尿酸減少	0	1 ( 2.5%)	0	2 ( 5.0%)
抱合ビリルビン増加	0	1 ( 2.5%)	0	1 ( 2.5%)
血中カルシウム減少	0	2 ( 5.0%)	0	0
血中カリウム減少	0	1 ( 2.5%)	0	1 ( 2.5%)
ヘマトクリット減少	0	2 ( 5.0%)	0	0
プロトロンビン時間延長	0	1 ( 2.5%)	0	1 ( 2.5%)
呼吸数増加	0	1 ( 2.5%)	0	1 ( 2.5%)
体重減少	0	0	0	2 ( 5.0%)
AL-P上昇	0	2 ( 5.0%)	0	0
血中フィブリノゲン減少	0	1 ( 2.5%)	0	0
血中尿素増加	0	0	0	1 ( 2.5%)
血中尿酸増加	0	1 ( 2.5%)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 ( 2.5%)	0	0
心拍数減少	0	0	0	1 ( 2.5%)
好中球減少	1 ( 2.5%)	1 ( 2.5%)	0	0

\* 国内臨床試験では、本剤投与当日及び翌日に発現した有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）をinfusion reactionとして集計しました。

11. 1. 2 本剤の投与により重篤な過敏症が発症する可能性がある。また海外の臨床試験においてショック等の重篤なアレルギー反応が報告されている。「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由-8. 1」の項参照

11.1.3 「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由-8.2」の項参照

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における血液障害

副作用	症例数 (%) (n=40)	
	グレード3、4	全グレード
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	0	4 (10.0%)
リンパ球減少症	2 (5.0%)	3 (7.5%)
リンパ節症	0	1 (2.5%)
播種性血管内凝固	0	1 (2.5%)
臨床検査		
血小板減少	38 (95.0%)	38 (95.0%)
白血球減少	37 (92.5%)	37 (92.5%)
ヘモグロビン減少	29 (72.5%)	36 (90.0%)
リンパ球減少	24 (60.0%)	32 (80.0%)
好中球減少	25 (62.5%)	25 (62.5%)
ヘマトクリット減少	0	8 (20.0%)

11.1.4 一般に急性骨髄性白血病（AML）患者では、治療前より、骨髄への芽球の浸潤及び正常の白血球前駆細胞に対する圧迫により免疫能が低下している。さらに化学療法により骨髄抑制を来し、白血球数の回復までには2~4週間を要するなど、AMLあるいは化学療法により起こる好中球減少症のため、易感染性となることから、日和見感染症、敗血症（敗血症性ショックを含む）、肺炎、口内炎（カンジダ性口内炎を含む）及び単純ヘルペス感染等の感染症があらわれることがあり、致命的な転帰をたどる可能性も考えられる。定期的に血液検査を行うなど患者の状態の観察を十分に行い、感染兆候等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における感染症

副作用	症例数 (%) (n=40)	
	グレード3、4	全グレード
感染症及び寄生虫症		
感染	3 (7.5%)	14 (35.0%)
単純ヘルペス	0	4 (10.0%)
咽頭炎	0	3 (7.5%)
毛包炎	0	3 (7.5%)
カテーテル留置部位感染	0	1 (2.5%)
菌血症	1 (2.5%)	1 (2.5%)
口腔カンジダ症	0	1 (2.5%)
真菌性肺炎	0	1 (2.5%)
带状疱疹	0	1 (2.5%)
爪囲炎	0	1 (2.5%)
膿痂疹	0	1 (2.5%)
敗血症	0	1 (2.5%)
鼻咽頭炎	0	1 (2.5%)

11.1.5 出血は白血病に対する化学療法により引き起こされる血小板減少に起因し、特に脳内出血は、白血病の寛解導入療法時にみられる致死性の合併症である。発現の危険性は骨髄への芽球浸潤による血小板減少と、AML 及びその治療に起因する血液凝固系異常により増加する。AML では血小板減少は診断時に高い頻度で認められ、治療時にほぼ全例に発現し、血小板輸血等の支持療法を施行しても、重篤な出血に至る場合がある。

特に当該治療の臨床試験において血小板数の回復が比較的遅延することが認められていることから、定期的に血液検査を行うなど患者の状態の観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、血小板輸血等の適切な処置を行うこと。「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由-8.2」の項参照

国内第 I 相及び第 II 相臨床試験における出血

副作用	症例数 (%) (n=40)	
	グレード3、4	全グレード
血管障害		
点状出血	1 ( 2.5%)	11 (27.5%)
出血	0	1 ( 2.5%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	0	15 (37.5%)
喀血	0	2 ( 5.0%)
肺出血	1 ( 2.5%)	1 ( 2.5%)
肺胞出血	1 ( 2.5%)	1 ( 2.5%)
胃腸障害		
歯肉出血	0	5 (12.5%)
口腔内出血	0	3 ( 7.5%)
メレナ	0	1 ( 2.5%)
吐血	0	1 ( 2.5%)
皮膚及び皮下組織障害		
皮下出血	0	5 (12.5%)
紫斑	0	2 ( 5.0%)
腎及び尿路障害		
血尿	0	3 ( 7.5%)
生殖系及び乳房障害		
性器出血	0	1 ( 2.5%)
膣出血	0	1 ( 2.5%)
全身障害及び投与局所様態		
穿刺部位出血	0	2 ( 5.0%)
カテーテル留置部位出血	0	1 ( 2.5%)

11.1.6 AML 患者では、治療開始前の時点で播種性血管内凝固症候群 (DIC) などの凝固系異常がみられるのが一般的であり、化学療法開始後は一時的に悪化し、臨床効果とともに軽快又は消失する場合が多くみられる。

- 11.1.7 抗癌剤による口内炎は、その薬剤の直接的な作用によるものと、骨髄抑制による口腔内の局所感染によるものが考えられる。特に感染による二次的な口内炎は重篤化することにより敗血症等へ移行し、致命的な転帰をもたらす可能性がある。化学療法施行時においてはオーラルケアをはじめとした予防策を講じるとともに、異常が認められた場合は、直ちに投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における口内炎

副作用	症例数 (%) (n=40)	
	グレード3、4	全グレード
胃腸障害		
口内炎	0	7 (17.5%)
口唇炎	0	2 (5.0%)

- 11.1.8 「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由-8.5」の項参照

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における静脈閉塞性肝疾患 (VOD) を含む肝障害

副作用	症例数 (%) (n=40)	
	グレード3、4	全グレード
肝胆道系障害		
静脈閉塞性肝疾患	0	1 (2.5%)
黄疸	0	1 (2.5%)
臨床検査		
AST (GOT) 上昇	5 (12.5%)	35 (87.5%)
LDH上昇	0	34 (85.0%)
ALT (GPT) 上昇	5 (12.5%)	29 (72.5%)
AL-P上昇	0	23 (57.5%)
血中ビリルビン増加	1 (2.5%)	12 (30.0%)
抱合ビリルビン増加	2 (5.0%)	6 (15.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	4 (10.0%)

- 11.1.9 定期的に腎機能検査を行うなど患者の状態の観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における腎障害

副作用	症例数 (%) (n=40)	
	グレード3、4	全グレード
臨床検査		
血中クレアチニン増加	0	3 (7.5%)
血中尿素減少	0	3 (7.5%)
血中尿素増加	0	2 (5.0%)

11.1.10 腫瘍崩壊症候群 (TLS) は、急速に増殖中の腫瘍の治療時に発現することがよく知られる合併症である。腫瘍細胞の崩壊に伴う尿酸、カリウム及びリン酸の血清中への放出によるものであり、自然発症によっても、化学療法、放射線療法及びステロイドによる治療によっても発症する。軽度であれば、臨床上問題のない形で血清電解質の異常変動として認めるのみだが、重症では血清電解質の異常変動の合併症により、腎不全及び死亡に至ることもある。

治療開始直後に白血病細胞の急速な崩壊による高尿酸血症が出現し、尿細管に沈着して、腎障害が発現する。特に末梢白血球数の多い症例では注意が必要である。腫瘍細胞の崩壊が著しい場合には、高尿酸血症、高カリウム血症、乳酸アシドーシスや急性腎不全などがみられる TLS を発症することもあるので注意する必要がある。

高尿酸血症を予防するために本剤投与前から水分補給、アロプリノール投与などの適切な処置を行うこと。また、末梢血芽球数の多い患者は TLS を発症するリスクが高いと考えられることから、本剤を投与する前に末梢血白血球数を 30,000/ $\mu$ L 未満に抑えるよう白血球除去を考慮すること。更に、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

#### 11.1.11

##### 国内第 I 相及び第 II 相臨床試験における肺障害

副作用	症例数 (%) (n=40)	
	グレード3、4	全グレード
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	0	7 (17.5%)
呼吸困難	1 (2.5%)	2 (5.0%)
湿性咳嗽	0	2 (5.0%)
低酸素症	1 (2.5%)	2 (5.0%)
喀血	0	2 (5.0%)
間質性肺疾患	1 (2.5%)	1 (2.5%)
胸水	0	1 (2.5%)
肺出血	1 (2.5%)	1 (2.5%)
肺胞出血	1 (2.5%)	1 (2.5%)
臨床検査		
酸素飽和度低下	0	1 (2.5%)
呼吸数増加	0	1 (2.5%)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	5～10%未満	5%未満
皮膚		発疹	そう痒、毛包炎、爪囲炎
消化器	悪心 (59.3%)、嘔吐 (48.9%)、食欲不振、下痢、腹痛、便秘	歯肉出血	消化不良、歯周炎、メレナ、腹部膨満、吐血、口渇、胃炎、口唇炎、しゃっくり、血腫 (口唇、口腔内)
精神・神経		めまい	不眠、しびれ (感覚鈍麻)、不安、抑うつ、浮遊感 (異常感)
呼吸器		咳嗽、咽頭炎	ラ音、鼻炎、嘔声、呼吸音の変化、喉頭炎
循環器	不整脈 (頻脈等)、低血圧	高血圧	心拍数減少、動悸、心電図異常、心不全、心筋虚血
血液	点状出血、凝固線溶系異常		斑状出血、紫斑、皮下出血
代謝異常	LDH 上昇、低カリウム血症	低カルシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高血糖	低蛋白血症、尿酸減少、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、尿酸増加、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、低コレステロール血症、低血糖、BUN 減少、高カルシウム血症、低クロール血症、低トリグリセリド血症、高クロール血症、高ナトリウム血症、高リン酸塩血症
生殖器			膣出血、不正子宮出血
その他	発熱 (77.0%)、悪寒 (60.6%)、頭痛、脱力感、倦怠感		浮腫、体重減少、疼痛 (耳痛、四肢痛、肛門周囲痛)、筋痛、胸痛、投与部位反応 (炎症、感染、出血)、背部痛、体重増加、味覚異常、関節痛、ほてり、顔面腫脹、冷感

<解説>

発現頻度は、承認時の国内第 I / II 相臨床試験成績及び海外第 II 相臨床試験 (試験番号 201、202、203) 成績の合計より算出した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における副作用

副作用*	症例数 (%)	副作用*	症例数 (%)
	n=40 全グレード		n=40 全グレード
総症例数	40 ( 100.0%)	心臓障害	18 ( 45.0%)
副作用発現症例数	40 ( 100.0%)	頻脈	13 ( 32.5%)
感染症及び寄生虫症	26 ( 65.0%)	洞性頻脈	5 ( 12.5%)
感染	14 ( 35.0%)	心室性期外収縮	3 ( 7.5%)
単純ヘルペス	4 ( 10.0%)	動悸	2 ( 5.0%)
咽頭炎	3 ( 7.5%)	上室性不整脈	1 ( 2.5%)
毛包炎	3 ( 7.5%)	心筋虚血	1 ( 2.5%)
カテーテル留置部位感染	1 ( 2.5%)	心室性頻脈	1 ( 2.5%)
菌血症	1 ( 2.5%)	心室性不整脈	1 ( 2.5%)
口腔カンジダ症	1 ( 2.5%)	心不全	1 ( 2.5%)
真菌性肺炎	1 ( 2.5%)	血管障害	21 ( 52.5%)
带状疱疹	1 ( 2.5%)	点状出血	11 ( 27.5%)
爪囲炎	1 ( 2.5%)	高血圧	8 ( 20.0%)
膿痂疹	1 ( 2.5%)	低血圧	4 ( 10.0%)
敗血症	1 ( 2.5%)	血腫	3 ( 7.5%)
鼻咽頭炎	1 ( 2.5%)	潮紅	2 ( 5.0%)
血液及びリンパ系障害	9 ( 22.5%)	ほてり	1 ( 2.5%)
発熱性好中球減少症	4 ( 10.0%)	出血	1 ( 2.5%)
リンパ球減少症	3 ( 7.5%)	末梢冷感	1 ( 2.5%)
リンパ節症	1 ( 2.5%)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	26 ( 65.0%)
播種性血管内凝固	1 ( 2.5%)	鼻出血	15 ( 37.5%)
代謝及び栄養障害	38 ( 95.0%)	咳嗽	7 ( 17.5%)
食欲不振	28 ( 70.0%)	咽喉頭疼痛	6 ( 15.0%)
高血糖	17 ( 42.5%)	しゃっくり	3 ( 7.5%)
低リン酸血症	10 ( 25.0%)	咽頭不快感	2 ( 5.0%)
低カルシウム血症	7 ( 17.5%)	呼吸困難	2 ( 5.0%)
低カリウム血症	5 ( 12.5%)	湿性咳嗽	2 ( 5.0%)
低アルブミン血症	4 ( 10.0%)	低酸素症	2 ( 5.0%)
食欲減退	3 ( 7.5%)	咯血	2 ( 5.0%)
高トリグリセリド血症	2 ( 5.0%)	間質性肺疾患	1 ( 2.5%)
低ナトリウム血症	2 ( 5.0%)	胸水	1 ( 2.5%)
低蛋白血症	2 ( 5.0%)	上気道の炎症	1 ( 2.5%)
高カルシウム血症	1 ( 2.5%)	肺出血	1 ( 2.5%)
高カリウム血症	1 ( 2.5%)	肺胞出血	1 ( 2.5%)
高ナトリウム血症	1 ( 2.5%)	発声障害	1 ( 2.5%)
高リン酸塩血症	1 ( 2.5%)	胃腸障害	36 ( 90.0%)
精神障害	4 ( 10.0%)	悪心	35 ( 87.5%)
うつ病	2 ( 5.0%)	嘔吐	26 ( 65.0%)
不眠症	2 ( 5.0%)	便秘	10 ( 25.0%)
易刺激性	1 ( 2.5%)	下痢	9 ( 22.5%)
神経系障害	21 ( 52.5%)	口内炎	7 ( 17.5%)
頭痛	20 ( 50.0%)	歯肉出血	5 ( 12.5%)
浮動性めまい	5 ( 12.5%)	腹痛	4 ( 10.0%)
味覚異常	4 ( 10.0%)	口腔内出血	3 ( 7.5%)
感覚減退	3 ( 7.5%)	歯肉炎	3 ( 7.5%)
ジスキネジー	1 ( 2.5%)	上腹部痛	3 ( 7.5%)
眼障害	2 ( 5.0%)	胃炎	2 ( 5.0%)
眼瞼浮腫	1 ( 2.5%)	胃不快感	2 ( 5.0%)
結膜炎	1 ( 2.5%)	口唇炎	2 ( 5.0%)
耳及び迷路障害	1 ( 2.5%)	歯周炎	2 ( 5.0%)
耳痛	1 ( 2.5%)	舌苔	2 ( 5.0%)
耳鳴	1 ( 2.5%)	肛門周囲痛	2 ( 5.0%)

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における副作用（つづき）

副作用*	症例数 (%)	副作用*	症例数 (%)
	n=40		n=40
	全グレード		全グレード
メレナ	1 ( 2.5%)	臨床検査	39 ( 97.5%)
口腔粘膜変色	1 ( 2.5%)	血小板減少	38 ( 95.0%)
歯肉腫脹	1 ( 2.5%)	白血球減少	37 ( 92.5%)
歯肉痛	1 ( 2.5%)	ヘモグロビン減少	36 ( 90.0%)
痔核	1 ( 2.5%)	AST (GOT) 上昇	35 ( 87.5%)
消化不良	1 ( 2.5%)	LDH 上昇	34 ( 85.0%)
心窩部不快感	1 ( 2.5%)	リンパ球減少	32 ( 80.0%)
吐血	1 ( 2.5%)	ALT (GPT) 上昇	29 ( 72.5%)
腹部膨満	1 ( 2.5%)	フィブリンD ダイマー増加	27 ( 67.5%)
肝胆道系障害	2 ( 5.0%)	好中球減少	25 ( 62.5%)
黄疸	1 ( 2.5%)	フィブリン分解産物増加	23 ( 57.5%)
静脈閉塞性肝疾患	1 ( 2.5%)	AL-P 上昇	23 ( 57.5%)
皮膚及び皮下組織障害	15 ( 37.5%)	血中フィブリノゲン増加	19 ( 47.5%)
発疹	5 ( 12.5%)	血中アルブミン減少	17 ( 42.5%)
皮下出血	5 ( 12.5%)	体重減少	15 ( 37.5%)
そう痒症	4 ( 10.0%)	APTT 延長	14 ( 35.0%)
紅斑	2 ( 5.0%)	血中ビリルビン増加	12 ( 30.0%)
紫斑	2 ( 5.0%)	血中尿酸減少	11 ( 27.5%)
顔面腫脹	1 ( 2.5%)	総蛋白減少	10 ( 25.0%)
顔面浮腫	1 ( 2.5%)	プロトロンビン時間延長	9 ( 22.5%)
丘疹	1 ( 2.5%)	ヘマトクリット減少	8 ( 20.0%)
湿疹	1 ( 2.5%)	血中カルシウム減少	6 ( 15.0%)
皮膚炎	1 ( 2.5%)	抱合ビリルビン増加	6 ( 15.0%)
筋骨格系及び結合組織障害	10 ( 25.0%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 ( 10.0%)
筋痛	6 ( 15.0%)	血中コレステロール減少	4 ( 10.0%)
関節痛	4 ( 10.0%)	血中コレステロール増加	4 ( 10.0%)
背部痛	2 ( 5.0%)	血中ナトリウム減少	4 ( 10.0%)
四肢痛	1 ( 2.5%)	血中クレアチニン増加	3 ( 7.5%)
腎及び尿路障害	3 ( 7.5%)	血中トリグリセリド増加	3 ( 7.5%)
血尿	3 ( 7.5%)	血中尿酸増加	3 ( 7.5%)
生殖系及び乳房障害	4 ( 10.0%)	血中尿素減少	3 ( 7.5%)
陰囊血腫	1 ( 2.5%)	体重増加	3 ( 7.5%)
月経困難症	1 ( 2.5%)	血中カリウム減少	2 ( 5.0%)
女性化乳房	1 ( 2.5%)	血中クロール減少	2 ( 5.0%)
性器出血	1 ( 2.5%)	血中尿素増加	2 ( 5.0%)
膣出血	1 ( 2.5%)	血中カルシウム増加	1 ( 2.5%)
全身障害及び投与局所様態	40 ( 100.0%)	血中クロール増加	1 ( 2.5%)
発熱	38 ( 95.0%)	血中フィブリノゲン減少	1 ( 2.5%)
倦怠感	31 ( 77.5%)	血中ブドウ糖減少	1 ( 2.5%)
悪寒	25 ( 62.5%)	血中カリウム増加	1 ( 2.5%)
口渇	4 ( 10.0%)	血中トリグリセリド減少	1 ( 2.5%)
胸痛	2 ( 5.0%)	便潜血陽性	1 ( 2.5%)
胸部不快感	2 ( 5.0%)	ヘマトクリット増加	1 ( 2.5%)
穿刺部位出血	2 ( 5.0%)	ヘモグロビン増加	1 ( 2.5%)
カテーテル留置部位炎症	1 ( 2.5%)	心拍数減少	1 ( 2.5%)
カテーテル留置部位出血	1 ( 2.5%)	酸素飽和度低下	1 ( 2.5%)
異常感	1 ( 2.5%)	総蛋白増加	1 ( 2.5%)
浮腫	1 ( 2.5%)	呼吸数増加	1 ( 2.5%)
末梢性浮腫	1 ( 2.5%)	心電図 ST-T 変化	1 ( 2.5%)

\* ICH 国際医薬品用語集 (MedDRA/J) ver. 8.0 の PT (Preferred Terms) に基づき記載した。

(2005 年 7 月 承認時社内集計)

＜参考＞海外第Ⅱ相臨床試験における有害事象

有害事象*	症例数 (%) (n=277)	有害事象*	症例数 (%) (n=277)
<b>全身</b>		<b>全身</b>	
発熱	227 ( 81.9%)	失神	6 ( 2.2%)
悪寒	183 ( 66.1%)	不整脈	5 ( 1.8%)
頭痛	102 ( 36.8%)	心臓血管所見	5 ( 1.8%)
脱力感	100 ( 36.1%)	うっ血性心不全	5 ( 1.8%)
腹痛	88 ( 31.8%)	洞性頻脈	4 ( 1.4%)
敗血症	73 ( 26.4%)	心不全	3 ( 1.1%)
疼痛	49 ( 17.7%)	頭蓋内出血	3 ( 1.1%)
好中球減少性発熱	48 ( 17.3%)	体位性低血圧	3 ( 1.1%)
背部痛	38 ( 13.7%)	血管障害	3 ( 1.1%)
感染	26 ( 9.4%)	チアノーゼ	2 ( 0.7%)
胸痛	20 ( 7.2%)	心電図異常	2 ( 0.7%)
腹部腫脹	17 ( 6.1%)	動悸	2 ( 0.7%)
蜂巣炎	14 ( 5.1%)	末梢血管障害	2 ( 0.7%)
顔面浮腫	14 ( 5.1%)	洞性徐脈	2 ( 0.7%)
非特異的な薬物反応	14 ( 5.1%)	血栓性静脈炎	2 ( 0.7%)
全身性浮腫	13 ( 4.7%)	血管炎	2 ( 0.7%)
頸部痛	12 ( 4.3%)	心タンポナーデ	1 ( 0.4%)
倦怠感	11 ( 4.0%)	大脳血栓症	1 ( 0.4%)
事故による外傷	10 ( 3.6%)	ジギタリス中毒	1 ( 0.4%)
膿瘍	8 ( 2.9%)	期外収縮	1 ( 0.4%)
アレルギー反応	8 ( 2.9%)	心停止	1 ( 0.4%)
腹水	8 ( 2.9%)	循環血液量減少	1 ( 0.4%)
臨床検査異常	6 ( 2.2%)	左心不全	1 ( 0.4%)
腫瘍崩壊症候群	6 ( 2.2%)	片頭痛	1 ( 0.4%)
胸骨下痛	4 ( 1.4%)	閉塞	1 ( 0.4%)
注射部位炎症	4 ( 1.4%)	心膜炎	1 ( 0.4%)
インフルエンザ症候群	2 ( 0.7%)	肺高血圧症	1 ( 0.4%)
注射部位出血	2 ( 0.7%)	QT 間隔延長	1 ( 0.4%)
注射部位疼痛	2 ( 0.7%)	ST 低下	1 ( 0.4%)
注射部位反応	2 ( 0.7%)	くも膜下出血	1 ( 0.4%)
モニリア症	2 ( 0.7%)	上室性頻脈	1 ( 0.4%)
頸部硬直	2 ( 0.7%)	静脈瘤	1 ( 0.4%)
嚢胞	1 ( 0.4%)	血管形成異常	1 ( 0.4%)
口臭	1 ( 0.4%)	<b>消化器系</b>	
低体温	1 ( 0.4%)	悪心	188 ( 67.9%)
注射部位蜂巣炎	1 ( 0.4%)	嘔吐	162 ( 58.5%)
新生物	1 ( 0.4%)	下痢	90 ( 32.5%)
骨盤痛	1 ( 0.4%)	食欲不振	69 ( 24.9%)
光線過敏性反応	1 ( 0.4%)	口内炎	69 ( 24.9%)
後腹膜出血	1 ( 0.4%)	肝機能検査値異常	66 ( 23.8%)
<b>心臓血管系</b>		便秘	63 ( 22.7%)
低血圧	55 ( 19.9%)	消化不良	28 ( 10.1%)
高血圧	43 ( 15.5%)	歯肉出血	25 ( 9.0%)
出血	30 ( 10.8%)	メレナ	19 ( 6.9%)
頻脈	28 ( 10.1%)	口腔モニリア症	17 ( 6.1%)
ショック	11 ( 4.0%)	直腸出血	14 ( 5.1%)
血栓症	11 ( 4.0%)	口腔内潰瘍形成	13 ( 4.7%)
血管拡張	10 ( 3.6%)	吐血	12 ( 4.3%)
循環血液量増加	9 ( 3.2%)	口内乾燥	11 ( 4.0%)
心房細動	8 ( 2.9%)	鼓腸	10 ( 3.6%)
徐脈	7 ( 2.5%)	舌炎	10 ( 3.6%)
静脈炎	7 ( 2.5%)	便異常	9 ( 3.2%)
脳溢血	6 ( 2.2%)	口唇炎	8 ( 2.9%)
		歯肉炎	8 ( 2.9%)

＜参考＞海外第Ⅱ相臨床試験における有害事象（つづき）

有害事象*	症例数 (%) (n=277)	有害事象*	症例数 (%) (n=277)
静脈閉塞性肝疾患	7 ( 2.5%)	凝固障害	3 ( 1.1%)
アフタ性口内炎	6 ( 2.2%)	白血球増加症	3 ( 1.1%)
食道炎	6 ( 2.2%)	フィブリノゲン減少	2 ( 0.7%)
胃腸出血	6 ( 2.2%)	プロトロンビン減少	2 ( 0.7%)
肝腫大	6 ( 2.2%)	脾腫	2 ( 0.7%)
黄疸	6 ( 2.2%)	トロンボプラスチン減少	2 ( 0.7%)
γ-グルタミルトランスペプチターゼ上昇	5 ( 1.8%)	急性骨髄芽球性白血病	1 ( 0.4%)
歯周膿瘍	5 ( 1.8%)	白血病	1 ( 0.4%)
直腸障害	5 ( 1.8%)	骨髄抑制	1 ( 0.4%)
胃腸障害	4 ( 1.4%)	プロトロンビン増加	1 ( 0.4%)
舌変色	4 ( 1.4%)	脾臓障害	1 ( 0.4%)
血性下痢	3 ( 1.1%)	代謝及び栄養系	
嚥下障害	3 ( 1.1%)	低カリウム血症	73 ( 26.4%)
胃炎	3 ( 1.1%)	乳酸脱水素酵素増加	45 ( 16.2%)
肝障害	3 ( 1.1%)	末梢性浮腫	40 ( 14.4%)
胆嚢炎	2 ( 0.7%)	ビリルビン血症	33 ( 11.9%)
大腸炎	2 ( 0.7%)	高血糖	29 ( 10.5%)
便失禁	2 ( 0.7%)	低カルシウム血症	29 ( 10.5%)
胃腸所見	2 ( 0.7%)	クレアチニン増加	23 ( 8.3%)
肝圧痛	2 ( 0.7%)	アルカリホスファターゼ増加	21 ( 7.6%)
膵炎	2 ( 0.7%)	低リン酸血症	21 ( 7.6%)
胃潰瘍	2 ( 0.7%)	浮腫	17 ( 6.1%)
潰瘍性口内炎	2 ( 0.7%)	低マグネシウム血症	16 ( 5.8%)
胆石症	1 ( 0.4%)	体重増加	13 ( 4.7%)
胆汁うっ滞性黄疸	1 ( 0.4%)	体重減少	12 ( 4.3%)
十二指腸潰瘍	1 ( 0.4%)	脱水	10 ( 3.6%)
小腸炎	1 ( 0.4%)	低蛋白血症	9 ( 3.2%)
腸炎	1 ( 0.4%)	BUN 増加	7 ( 2.5%)
おくび	1 ( 0.4%)	低ナトリウム血症	7 ( 2.5%)
食道出血	1 ( 0.4%)	高カリウム血症	5 ( 1.8%)
歯肉増生	1 ( 0.4%)	悪液質	4 ( 1.4%)
出血性胃炎	1 ( 0.4%)	高尿酸血症	4 ( 1.4%)
肝不全	1 ( 0.4%)	アシドーシス	3 ( 1.1%)
肝脾腫	1 ( 0.4%)	低血糖症	3 ( 1.1%)
イレウス	1 ( 0.4%)	SGPT 増加	3 ( 1.1%)
口腔内白斑症	1 ( 0.4%)	クレアチンフォスフォキナーゼ増加	2 ( 0.7%)
吸収不良症候群	1 ( 0.4%)	痛風	2 ( 0.7%)
膵臓障害	1 ( 0.4%)	高クロール血症	2 ( 0.7%)
歯周炎	1 ( 0.4%)	高脂血症	2 ( 0.7%)
唾液腺炎	1 ( 0.4%)	低コレステロール血症	2 ( 0.7%)
内分泌障害		血清 GOT 増加	2 ( 0.7%)
尿崩症	1 ( 0.4%)	電解質異常	1 ( 0.4%)
血液及びリンパ系		成長障害	1 ( 0.4%)
血小板減少	139 ( 50.2%)	耐糖能低下	1 ( 0.4%)
白血球減少	129 ( 46.6%)	高コレステロール血症	1 ( 0.4%)
貧血	60 ( 21.7%)	高マグネシウム血症	1 ( 0.4%)
点状出血	54 ( 19.5%)	高リン酸塩血症	1 ( 0.4%)
斑状出血	28 ( 10.1%)	口渇	1 ( 0.4%)
低色素性貧血	10 ( 3.6%)	筋骨格系	
汎血球減少症	10 ( 3.6%)	関節痛	22 ( 7.9%)
播種性血管内凝固	8 ( 2.9%)	筋痛	18 ( 6.5%)
紫斑	7 ( 2.5%)	骨痛	14 ( 5.1%)
リンパ節症	6 ( 2.2%)	下肢痙攣	4 ( 1.4%)
再生不良性貧血	3 ( 1.1%)	関節障害	3 ( 1.1%)

＜参考＞海外第Ⅱ相臨床試験における有害事象（つづき）

有害事象*	症例数 (%) (n=277)	有害事象*	症例数 (%) (n=277)
筋無力症	1 ( 0.4%)	肺障害	7 ( 2.5%)
骨髄炎	1 ( 0.4%)	しゃっくり	6 ( 2.2%)
骨硬化症	1 ( 0.4%)	肺水腫	6 ( 2.2%)
腱鞘炎	1 ( 0.4%)	副鼻腔炎	6 ( 2.2%)
神経系		呼吸障害	5 ( 1.8%)
浮動性めまい	33 ( 11.9%)	過換気	4 ( 1.4%)
不眠症	33 ( 11.9%)	音声変調	3 ( 1.1%)
うつ病	24 ( 8.7%)	無気肺	2 ( 0.7%)
不安	23 ( 8.3%)	肺真菌症	2 ( 0.7%)
錯乱	20 ( 7.2%)	上気道感染	2 ( 0.7%)
傾眠	17 ( 6.1%)	気管支炎	1 ( 0.4%)
激越	8 ( 2.9%)	肺癌	1 ( 0.4%)
錯感覚	6 ( 2.2%)	低換気	1 ( 0.4%)
回転性眩暈	6 ( 2.2%)	喉頭炎	1 ( 0.4%)
痙攣	4 ( 1.4%)	肺出血	1 ( 0.4%)
筋緊張亢進	4 ( 1.4%)	気胸	1 ( 0.4%)
思考異常	4 ( 1.4%)	呼吸窮迫症候群	1 ( 0.4%)
振戦	4 ( 1.4%)	皮膚及び付属器	
幻覚	3 ( 1.1%)	単純ヘルペス	59 ( 21.3%)
感覚鈍麻	3 ( 1.1%)	発疹	51 ( 18.4%)
神経過敏	3 ( 1.1%)	そう痒症	18 ( 6.5%)
不全麻痺	3 ( 1.1%)	発汗	17 ( 6.1%)
昏迷	3 ( 1.1%)	皮膚障害	14 ( 5.1%)
情動不安定	2 ( 0.7%)	小水疱水疱性皮疹	9 ( 3.2%)
運動過多	2 ( 0.7%)	ざ瘡	8 ( 2.9%)
硬膜下血腫	2 ( 0.7%)	斑状丘疹状皮疹	6 ( 2.2%)
アカシジア	1 ( 0.4%)	蕁麻疹	6 ( 2.2%)
中枢神経系抑制	1 ( 0.4%)	皮膚潰瘍	5 ( 1.8%)
昏睡	1 ( 0.4%)	投与部位反応	4 ( 1.4%)
顔面麻痺	1 ( 0.4%)	皮膚乾燥	3 ( 1.1%)
敵意	1 ( 0.4%)	湿疹	2 ( 0.7%)
筋緊張低下	1 ( 0.4%)	せつ腫症	2 ( 0.7%)
髄膜炎	1 ( 0.4%)	点状出血性皮疹	2 ( 0.7%)
神経痛	1 ( 0.4%)	皮膚変色	2 ( 0.7%)
ニューロパシー	1 ( 0.4%)	皮膚壊死	2 ( 0.7%)
精神病	1 ( 0.4%)	脱毛症	1 ( 0.4%)
睡眠障害	1 ( 0.4%)	剥脱性皮膚炎	1 ( 0.4%)
会話障害	1 ( 0.4%)	毛髪障害	1 ( 0.4%)
自殺念慮	1 ( 0.4%)	乾癬	1 ( 0.4%)
攣縮	1 ( 0.4%)	紫斑性皮疹	1 ( 0.4%)
呼吸器系		皮膚良性新生物	1 ( 0.4%)
鼻出血	78 ( 28.2%)	皮膚肥厚	1 ( 0.4%)
呼吸困難	73 ( 26.4%)	皮下結節	1 ( 0.4%)
咳嗽増加	47 ( 17.0%)	特殊感覚	
ニューモシスティスカリニ肺炎	35 ( 12.6%)	視覚異常	9 ( 3.2%)
咽頭炎	33 ( 11.9%)	眼出血	8 ( 2.9%)
肺所見	25 ( 9.0%)	結膜炎	6 ( 2.2%)
鼻炎	23 ( 8.3%)	耳痛	5 ( 1.8%)
低酸素症	15 ( 5.4%)	複視	4 ( 1.4%)
喀血	13 ( 4.7%)	目の障害	4 ( 1.4%)
胸水	10 ( 3.6%)	眼痛	4 ( 1.4%)
呼吸不全	9 ( 3.2%)	網膜出血	4 ( 1.4%)
喘息	8 ( 2.9%)	味覚倒錯	4 ( 1.4%)

＜参考＞海外第Ⅱ相臨床試験における有害事象（つづき）

有害事象*	症例数 (%) (n=277)	有害事象*	症例数 (%) (n=277)
羞明	3 ( 1.1%)	多尿	2 ( 0.7%)
難聴	2 ( 0.7%)	尿意切迫	2 ( 0.7%)
瞳孔障害	2 ( 0.7%)	アルブミン尿	1 ( 0.4%)
耳鳴	2 ( 0.7%)	無尿	1 ( 0.4%)
眼乾燥	1 ( 0.4%)	膀胱痛	1 ( 0.4%)
耳の障害	1 ( 0.4%)	膀胱炎	1 ( 0.4%)
緑内障	1 ( 0.4%)	性器浮腫	1 ( 0.4%)
虹彩炎	1 ( 0.4%)	腎結石	1 ( 0.4%)
硝子体障害	1 ( 0.4%)	腎臓痛	1 ( 0.4%)
泌尿生殖系		夜間頻尿	1 ( 0.4%)
血尿	23 ( 8.3%)	陰嚢浮腫 <sup>注2)</sup>	1 ( 0.7%)
膣出血 <sup>注1)</sup>	12 ( 9.5%)	精巣疾患 <sup>注2)</sup>	1 ( 0.7%)
腎機能異常	8 ( 2.9%)	中毒性ネフロパシー	1 ( 0.4%)
不正子宮出血 <sup>注1)</sup>	7 ( 5.6%)	尿毒症	1 ( 0.4%)
尿失禁	7 ( 2.5%)	尿路障害	1 ( 0.4%)
尿路感染	6 ( 2.2%)	肥大性子宮頸線維症	1 ( 0.4%)
排尿障害	5 ( 1.8%)	外陰腫障害 <sup>注1)</sup>	1 ( 0.8%)
腎不全	5 ( 1.8%)	分類できない用語	
乏尿	5 ( 1.8%)	評価不能の反応	4 ( 1.4%)
尿閉	5 ( 1.8%)	神経血管反応	1 ( 0.4%)
月経過多 <sup>注1)</sup>	4 ( 3.2%)	その他	
急性腎不全	3 ( 1.1%)	処置に伴う局所反応	60 ( 21.7%)
頻尿	3 ( 1.1%)	分類されない検査所見	1 ( 0.4%)
月経困難症 <sup>注1)</sup>	2 ( 1.6%)		

注1) 発現頻度は、女性の症例数（126例）をもとに算出した。

注2) 発現頻度は、男性の症例数（151例）をもとに算出した。

\*COSTART (Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms) に基づく記載を日本語に変換した。

(2005年7月 承認時社内集計)

## 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

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

本剤は透析によって除去できない。

## 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 本剤の調製は、安全キャビネット内で行うことが望ましい。なお、本剤は光による影響を受けやすいため、日光を避け、安全キャビネット内の蛍光灯を遮蔽すること。本剤の溶液は溶解しているたん白質の光拡散により濁って見えることがある。

#### 14.1.2 溶解方法

1 バイアルに日局注射用水 5mL を加え 1mg/mL とし、泡立てないように静かに回転させながら溶解する。本剤が完全に溶解していることを確認した後、速やかに希釈すること。

#### 14.1.3 希釈方法

必要量を日局生理食塩液 100mL で希釈する。溶液を混和する際は点滴バッグを激しく振とうしないこと。希釈後、異物及び変色がないことを確認し、速やかに点滴バッグを遮光すること。なお、保存を必要とする場合、遮光下常温で 16 時間以内に投与を開始すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は光による影響を受けやすいため、遮光した点滴バッグを用いて投与すること。

14.2.2 孔径 1.2 $\mu$ m 以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を用いたインラインフィルターを通し末梢静脈又は中心静脈ラインを使用すること。同一の点滴ラインで他の薬剤を使用しないこと。

#### <解説>

14.1.1 本剤は光による影響を受けやすいため、調製時に直接的、間接的な日光照射を避けるほか、安全キャビネット内の蛍光灯を遮蔽すること。なお、本剤の溶解液は、溶解しているたん白質の光拡散により濁って見えることがある。

14.1.2 1 バイアルに日局注射用水 5mL を加え（ゲムツズマブオゾガマイシン濃度が 1mg/mL となる）、泡立てないように静かに回転させながら溶解する。本剤が完全に溶解していることを確認したら、速やかに希釈を行うこと。

14.1.3 必要量を日局生理食塩液 100mL の入った点滴バッグに注入する。

点滴バッグを穏やかに反転して溶液を混和する。一般に抗体製剤は凝集しやすいので、希釈時及び希釈後に、泡立つような激しい振動は加えないようにすること。

希釈後、異物及び変色がないことを確認し、速やかに点滴バッグを遮光すること。希釈後は速やかに使用すること。なお、保存する必要がある場合は、遮光下常温で 16 時間以内に投与を開始すること。

14. 2. 1 本剤は光による影響を受けやすいため、投与時には遮光した点滴バッグを用いること。
14. 2. 2 本剤の溶解液中に不溶性微粒子が存在する可能性がある。この不溶性微粒子を除去するために、孔径 1.2 μm 以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を用いたインラインフィルターを通し末梢静脈又は中心静脈ラインを使用すること。また、他の薬剤と混合した場合、本剤の安全性に問題が生じる可能性があることから、同一の点滴ラインで他の薬剤は使用しないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床試験に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

18 歳から 60 歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、標準的な初回寛解導入療法（ダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法）への本剤の上乗せ投与時の有用性、並びに、地固め療法（大量シタラビン療法）後の本剤追加投与時の有用性を検討したところ、本剤の寛解導入療法への上乗せ投与、並びに、地固め療法後の追加投与による有効性は認められず、寛解導入期に生じた治療との関連が否定できない致死性有害事象の発現率は、本剤上乗せ群で有意に高かったため、当該試験が早期中止された（本剤上乗せ群 5.7% (16/283)、対照群 1.4% (4/281)、 $p=0.01$ 、2010 年 4 月データ固定時）。 [1.2 参照]

#### <解説>

米国で実施された 18 歳から 60 歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（SWOG S0106 試験）の結果概要を記載した\*。

なお、この結果に基づき、米国においては本剤の承認を自主的に取り下げたが、日本で承認された効能・効果及び用法・用量とは異なる対象での試験結果であることから、その他の注意の項に、本剤の適応外使用や併用療法に関する注意喚起の目的で当該試験結果を記載した。

\*関連情報掲載サイト：

S0106 Phase III : <https://www.swogstat.org/ROS/ROSBooks/Spring%202010/Leukemia.pdf>  
(2021 年 1 月 20 日時点)

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 *in vivo* のマウス骨髄小核試験の遺伝毒性試験において陽性の結果が報告されている。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) は細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示した。 [9.4.3 参照]

- 15.2.2 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6.4倍の曝露量で肝臓に前腫瘍性病変（オーバル細胞の過形成）が認められた。また、本剤と同様にN-Ac- $\gamma$ -カリケアマイシンDMHが結合した抗体薬物複合体であるイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）において変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。
- 15.2.3 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の2.5倍以上（ラット）又は6.5倍以上（サル）の曝露量で精細管萎縮又は変性等が、サルを用いた反復投与毒性試験において、卵巣萎縮等が認められた。[9.4.1 参照]
- 15.2.4 ラットを用いた試験において雄受胎率の低下が認められた。[9.4.1 参照]
- 15.2.5 イヌ循環器系に対してゲムツズマブオゾガマイシン 4mg/m<sup>2</sup>の静脈内投与では影響は認められなかったが、13mg/m<sup>2</sup>では心拍数増加及び心電図への影響が認められ、また、40mg/m<sup>2</sup>では、血圧低下、心拍数の増加傾向、心拍出量減少及び心電図への影響が認められたとの報告がある。
- 15.2.6 CD33 抗原を発現していないラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、ゲムツズマブオゾガマイシンの非特異的な取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来するものと考えられる毒性が報告されている。

<解説>

CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)に基づき、非臨床試験結果の情報を記載した。（「IX-1 薬理試験」及び「IX-2 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」参照

#### (2) 安全性薬理試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量		試験成績
			カリケアマイシン当量 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ( $\mu\text{g}/\text{m}^2$ )	たん白当量 $\text{mg}/\text{kg}$ ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )	
1. 一般症状及び行動に及ぼす影響 (マウス)					
一般症状及び行動に及ぼす影響	ICR マウス	静脈内	25、75、250、750 (75、225、750、2250)	1、3、10、30 (3、9、30、90)	影響は認められなかった。
2. 中枢神経系に及ぼす影響 (マウス、ラット)					
1) 自発運動量に及ぼす影響 2) チオペンタール誘発麻酔に及ぼす影響 3) 抗痙攣作用 (1) 最大電撃痙攣法 (2) ペンチレンテトラゾール痙攣法 (3) ストリキニーネ痙攣法 4) ペンチレンテトラゾール痙攣増強作用 5) 鎮痛作用 (ホットプレート法)	ICR マウス	静脈内	25、75、250 (75、225、750)	1、3、10 (3、9、30)	1) ~6) いずれも影響は認められなかった。
6) 正常体温に及ぼす影響	SD ラット	静脈内	7.5、25、75 (52.5、175、525)	0.3、1、3 (2.1、7、21)	
3. 平滑筋及び自律神経系に及ぼす影響 (モルモット)					
摘出回腸に及ぼす影響 (1) 自動運動に及ぼす影響 (2) 収縮薬の収縮反応に及ぼす影響 (アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン-クレアチニン及び塩化バリウム)	Hartley モルモット	<i>in vitro</i>	0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$	30 $\mu\text{g}/\text{mL}$	(1)、(2) ともに影響は認められなかった。
4. 循環器系に及ぼす影響 (イヌ)					
無麻酔イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響	Beagle イヌ	静脈内	4.8、16、48 (100、330、1000)	0.19、0.63、1.9 (4、13、40)	4mg たん白/ $\text{m}^2$ : 影響なし 13mg たん白/ $\text{m}^2$ : 心拍数増加、P 波及び T 波増大 40mg たん白/ $\text{m}^2$ : 血圧低下、心拍数の増加傾向、心拍出量減少及び心電図への影響 (P 波及び T 波増大) が認められた。
5. 消化器系に及ぼす影響 (マウス)					
消化管輸送能に及ぼす影響	ICR マウス	静脈内	25、75、250 (75、225、750)	1、3、10 (3、9、30)	影響は認められなかった。
6. 腎機能に及ぼす影響 (ラット、マウス)					
1) ラットの尿量及び尿中電解 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ ) に及ぼす影響	SD ラット	静脈内	7.5、25、75 (52.5、175、525)	0.3、1、3 (2.1、7、21)	溶媒の影響により検出できなかった。

試験項目 試験系	動物種	投与経路	投与量		試験成績
			カリケアマイシン当量 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ( $\mu\text{g}/\text{m}^2$ )	たん白当量 $\text{mg}/\text{kg}$ ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )	
2) マウスの尿量及び尿中電解 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ ) に及ぼす影響	ICR マウス	静脈内	25、75、250 (75、225、750)	1、3、10 (3、9、30)	影響は認められなかった。
7. 肝機能に及ぼす影響 (ラット)					
スルホプロモフタレイン排泄に及ぼす影響	SD ラット	静脈内	7.5、25、75 (52.5、175、525)	0.3、1、3 (2.1、7、21)	影響は認められなかった。
8. 巨核球の分化に及ぼす影響					
正常ヒト巨核球のコロニー形成に及ぼす影響	正常ヒト骨髄	<i>in vitro</i>	0.017~0.34 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	5例中3例において 1 $\mu\text{g}$ たん白/ $\text{mL}$ の $\text{IC}_{50}$ で 形成阻害が認められた。

### (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

動物種等	投与回数、投与経路 観察期間等	投与量等	試験成績
ラット ♂♀ (各群 n=5)	単回、静脈内 16日間観察	0、2.8、28、84 $\text{mg}/\text{m}^2$ <sup>a)</sup> 0、10、100、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>b)</sup>	概略の致死量 28 $\text{mg}/\text{m}^2$
ラット ♂♀ (各群 n=5)	単回、静脈内 14日間観察	5.6、9.8、14、21 $\text{mg}/\text{m}^2$ <sup>a)</sup> 20、35、50、75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>b)</sup>	概略の致死量 14 $\text{mg}/\text{m}^2$
サル ♂ (各群 n=4)	単回、静脈内 16日間又は23日間観察	0、36.9*、55.4、73.8 $\text{mg}/\text{m}^2$ <sup>a)</sup> 0、75*、112.5、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>b)</sup> *16日間観察	概略の致死量 55.4 $\text{mg}/\text{m}^2$
チンパンジー ♂ (n=2)	単回、点滴静脈内 15日間観察	0.5 $\text{mg}/\text{m}^2$ <sup>a)</sup> 0.39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>b)</sup>	一過性の白血球、AST 及び ALT の増加がみられたが、 死亡例は認められなかった。

a) : hP67.6 としての投与量

b) : カリケアマイシン誘導体 B としての投与量

## (2) 反復投与毒性試験

臨床投与が2週間に1回の2サイクル(4週間)であることから、ラットとサルを用いて、間欠でかつ毒性がより強く現れることが期待された6サイクル又は12サイクル(週1回=1サイクル)投与による間欠投与毒性試験により評価された。

CD33抗原を発現していないラット及びサルにおけるマイロターゲットの毒性は主に骨髄、リンパ器官、肝臓、腎臓及び雌雄生殖器官で発現した。また、ラットにおいては肝臓に前腫瘍性病変(オーバル細胞の過形成)が認められた。これらの毒性は、CD33抗原とhP67.6の結合を介さないマイロターゲットの細胞内への非特異的な取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来するものと考えられ、hP67.6に起因する毒性はほとんどないものと考えられた。

動物種等	投与回数、投与経路 観察期間等	投与量等	試験成績
ラット ♂♀ (各群 n=15)	1回/週×6サイクル 静脈内 4週間の回復期間後に評価	0、0.7、2.8、8.4mg/m <sup>2</sup> /回 <sup>a)</sup> 0、3、10、30 μg/kg/回 <sup>b)</sup> (hP67.6 <sup>c)</sup> : 8.4mg/m <sup>2</sup> /回)	無毒性量 0.7mg/m <sup>2</sup> /回、 強い抗体産生あり
サル ♂♀ (各群 n=5)	1回/週×6サイクル 静脈内 4週間の回復期間後に評価	0、2.46、7.38、22.14mg/m <sup>2</sup> /回 <sup>a)</sup> 0、5、15、45 μg/kg/回 <sup>b)</sup> (hP67.6 <sup>c)</sup> : 22.14mg/m <sup>2</sup> /回)	無毒性量 2.46mg/m <sup>2</sup> /回、 弱い抗体産生あり
サル ♂♀ (各群 n=3)	1回/週×12サイクル 静脈内	0、2.2、6.6、11mg/m <sup>2</sup> /回 <sup>a)</sup> 0、5、15、25 μg/kg/回 <sup>b)</sup>	無毒性量 <2.2mg/m <sup>2</sup> /回、 弱い抗体産生あり

a) : hP67.6としての投与量

b) : カリケアマイシン誘導体Bとしての投与量

c) : 抗体のみの毒性学的影響を検討するために hP67.6 単独群を併設

## (3) 遺伝毒性試験

### マウス小核試験

雌雄 ICR マウスに 0、21.3、42.6 又は 85.2mg/m<sup>2</sup> (カリケアマイシン誘導体 B として 0、225、450 又は 900 μg/kg) を単回静脈内投与したとき、雌雄のマウスとも小核を有する多染性赤血球の出現率は陰性対照と比較して有意に増加し、また、全赤血球に対する多染性赤血球の割合は全ての投与量で雌雄ともに減少した。したがって、ゲムツズマブオゾガマイシンは染色体異常誘発性を有し、同時に骨髄細胞の増殖を抑制するものと考えられた。これらの変化は、カリケアマイシン誘導体の DNA 傷害作用に基づく変化であると考えられる。

### 細菌を用いる復帰突然変異試験：カリケアマイシン誘導体 A

ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及び大腸菌 (WP2 *uvrA* pKM101 株) にカリケアマイシン誘導体 A を代謝活性化系存在下又は非存在下で 0.0121、0.0241、0.0482、0.0964、0.193、0.386、0.771、1.54、3.09、6.17、12.3、24.7、49.4、98.8、198 又は 395 μg/プレートの濃度で添加したところ、ネズミチフス菌においては代謝活性化系存在下又は非存在下で変異原性陰性であったが、大腸菌 WP2 *uvrA* pKM101 株の復帰突然変異体のコロニー数は代謝活性化系非存在下で 3.09 μg/プレート以上で、存在下では 12.3 μg/プレート以上で増加し、変異原性陽性と判定された。

*in vitro*小核試験：カリケアマイシン誘導体 A

TK6 ヒトリンパ芽球細胞をカリケアマイシン誘導体 A と 0.00235～39.5 ng/mL の濃度範囲で 4 時間又は 27 時間、代謝活性化系存在下又は非存在下で培養したところ、4 時間処理（代謝活性化系非存在下）では 0.198 ng/mL で、27 時間処理（代謝活性化系非存在下）では 0.0417 及び 0.0989 ng/mL で、4 時間処理（代謝活性化系存在下）では 0.395 及び 0.618 ng/mL で小核を有する細胞の割合が統計的に有意に増加した。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

以下の結果より、本剤は動物実験において、催奇形性及び胎児毒性誘発作用を有するものと考えられる。雌ラットの受胎能には影響はなかったが、雄ではラット及びサルともに精巣毒性が発現し、ラットでは雄授胎能に影響が認められた。なお、9 週間の回復期間をおくと、精巣の精祖及び精母細胞に対する影響に軽度な回復傾向が認められたことから、十分な回復期間を設けることにより精巣への影響は回復するものと考えられた。

動物種等	投与回数、 投与経路、 投与期間等	投与量等	試験成績
ラット ♂ (各群 n=32)	交配前 4 週間 連続投与、 静脈内、 9 週間回復	0、0.112、0.342、1.033mg/m <sup>2</sup> /day <sup>a)</sup> 0、0.55、1.69、5.09 μg/kg/day <sup>b)</sup> 0、0.02、0.06、0.18mg/kg/day <sup>c)</sup>	雄動物の無毒性量 一般：0.112mg/m <sup>2</sup> /day 未満 授胎能：0.112mg/m <sup>2</sup> /day 未満 体重・摂餌量・精巣精子形成 初期ステージに回復傾向あり
ラット ♀ (各群 n=32)	交配前 2 週間 連続投与、 静脈内、 6 週間回復	0、0.118、0.348、1.038mg/m <sup>2</sup> /day <sup>a)</sup> 0、0.48、1.44、4.32 μg/kg/day <sup>b)</sup> 0、0.02、0.06、0.18mg/kg/day <sup>c)</sup>	母動物の無毒性量 一般：0.118mg/m <sup>2</sup> /day 生殖：1.038mg/m <sup>2</sup> /day 胎児の無毒性量 発生：0.118mg/m <sup>2</sup> /day 母・胎児の影響回復性あり
ラット ♀ (各群 n=25)	妊娠 6～17 日 連続投与 (12 回)、 静脈内	0、0.059、0.142、0.342mg/m <sup>2</sup> /day <sup>a)</sup> 0、0.367、0.881、2.13 μg/kg/day <sup>b)</sup> 0、0.01、0.025、0.06mg/kg/day <sup>c)</sup>	母動物の無毒性量 一般：0.059mg/m <sup>2</sup> /day 未満 生殖：0.142mg/m <sup>2</sup> /day 胎児の無毒性量 発生：0.059mg/m <sup>2</sup> /day 催奇形性あり 0.342mg/m <sup>2</sup> /day

a) : hP67.6 としての投与量

b) : カリケアマイシン誘導体 B としての投与量

c) : hP67.6+カリケアマイシン誘導体 B を合わせたゲムツズマブオゾガマイシン総量としての投与量

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

溶血性試験

ヒト全血を用いて溶血性を検討したところ、hP67.6 としての濃度が  $12 \mu\text{g/mL}$ 、カリケアマイシン誘导体量としての濃度が  $0.3 \mu\text{g/mL}$  の条件下において、ヒト血液に対し溶血性を示さなかった。この濃度は、国内第 I 相臨床試験（試験 103）において  $9\text{mg/m}^2$  の 2 サイクル投与後のヒト最高血漿中薬物濃度  $3.6 \mu\text{g/mL}$ （薬物動態に関する項目参照）と比較すると約 3.3 倍の濃度であった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：生物由来製品、毒薬

### 2. 有効期間

5年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

遮光保存、凍結を避け、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. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一有効成分薬：なし  
同効薬：シタラビン、ダウノルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、ミトキサントロン塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

2000年5月17日

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
マイロターゲット点滴静注用 5mg (マイロターゲット注射用 5mg : 2009年3月31日 経過措置期間終了)	2008年1月18日 (2005年7月25日)	22000AMX00004 (21700AMY00219)	2008年6月20日	2008年6月20日

( ) 内は旧販売名

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

再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病

再審査結果通知日：2018年6月6日

再 審 査 結 果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10年（2005年7月25日～2015年7月24日）（終了）（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
マイロターゲット点滴静注用 5mg	4239400D1030	4239400D1030	117084902	620007499

14. 保険給付上の注意

設定されていない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：副作用集計 [L70010000056]
- 2) Hamann Philip R. et al. : Bioconjug Chem 13 (1) : 47, 2002 (PMID: 11792178) [L70010000005]
- 3) Naito K. et al. : Leukemia 14 (8) : 1436, 2000 (PMID: 10942240) [L70010000031]
- 4) 社内資料：血漿中濃度 [L70010000054]
- 5) 社内資料：代謝と排泄 [L70010000055]

### 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

本剤は、米国において、2017年9月に再承認された。（「I-1. 開発の経緯」の項参照）  
 欧州においては2018年4月に承認された。

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、外国での承認状況とは異なる。

### 4. 効能又は効果

再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病

### 6. 用法及び用量

通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1回量  $9\text{mg}/\text{m}^2$ （たん白質量として表記）を2時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも14日間の投与間隔において、2回とする。

#### 米国の添付文書

国名	アメリカ合衆国
会社名	Pfizer社
販売名	MYLOTARG
剤形・規格	注射剤4.5mg/バイアル
承認年月	2017年9月
効能・効果	未治療のCD33陽性の急性骨髄性白血病（成人、生後1ヵ月以上の小児） 再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病（成人、2歳以上の小児）
用法・用量	未治療のde novo CD33陽性の急性骨髄性白血病（併用療法） 成人には、寛解導入療法1サイクルと地固め療法2サイクルを投与する。 寛解導入療法サイクルの場合、MYLOTARGの推奨用量は、ダウノルビシン及びシタラビンと併用し1、4及び7日目に $3\text{mg}/\text{m}^2$ （最大4.5mg）である。2サイクル目の寛解導入療法が必要な患者の場合、2サイクル目にはMYLOTARGを投与しないこと。 地固め療法サイクルの場合、MYLOTARGの推奨用量は、ダウノルビシン及びシタラビンと併用し1日目に $3\text{mg}/\text{m}^2$ （最大4.5mg）である。 生後1ヵ月以上の小児へのMYLOTARGの推奨用量は、体表面積（BSA）が $0.6\text{ m}^2$ 以上の場合、 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $0.6\text{ m}^2$ 未満の場合、 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ である。寛解導入療法では、1サイクル目は標準化学療法と併用しMYLOTARGを1回投与する。2サイクル目にはMYLOTARGを投与しないこと。強化療法では、1サイクル目と3サイクル目はMYLOTARGを投与せず、2サイクル目は標準化学療法と併用しMYLOTARGを1回投与する。強化療法2サイクル目のMYLOTARGの投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。 未治療のCD33陽性の急性骨髄性白血病（単剤療法） 成人には、寛解導入療法1サイクルと寛解維持療法を最大8サイクル投与する。 寛解導入療法サイクルの場合、MYLOTARGの推奨用量は、1日目に $6\text{mg}/\text{m}^2$ （4.5mgに制限されない）、及び8日目に $3\text{mg}/\text{m}^2$ （4.5mgに制限されない）である。 寛解維持療法サイクルの場合、4週間ごとに1日目に $2\text{mg}/\text{m}^2$ （4.5mgに制限されない）である。 再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病（単剤療法） 成人、2歳以上の小児には、MYLOTARGの推奨用量は、1、4及び7日目に $3\text{mg}/\text{m}^2$ （最大4.5mg）である。

(2020年6月)

欧州のSPC

国名	欧州
会社名	Pfizer社
販売名	MYLOTARG
剤形・規格	注射剤5mg/バイアル
承認年月	2018年4月
効能・効果	未治療のde novo CD33陽性の急性骨髄性白血病（15歳以上）、ただし急性前骨髄球形白血病は除く
用法・用量	<p>未治療のCD33陽性の急性骨髄性白血病（併用療法） 寛解導入療法1サイクルと地固め療法2サイクルを投与する。 寛解導入療法サイクルの場合、MYLOTARGの推奨用量は、ダウノルビシン及びシタラビンと併用し1、4及び7日目に3mg/m<sup>2</sup>（最大5mg）を2時間以上かけて投与する。</p> <p>ダウノルビシン：60mg/m<sup>2</sup>/dayを1及び3日目に30分以上かけて点滴静注する。 シタラビン：200mg/m<sup>2</sup>/dayを1～7日目にかけて持続点滴静注する。 2サイクル目の寛解導入療法が必要な患者の場合、2サイクル目には、MYLOTARGを投与しないこと。</p> <p>地固め療法サイクルの場合、正形成骨髄における芽球細胞数が5%未満及び輸血未実施時の末梢血中の絶対好中球数が1.0×10<sup>9</sup>cells/L超かつ血小板数100×10<sup>9</sup>/L以上であることが確認された寛解導入療法後の完全寛解（CR）となった患者に対し、MYLOTARGを1日目に3mg/m<sup>2</sup>（最大5mg）を2時間以上かけて点滴静注とシタラビンの静脈内投与に併せてダウノルビシンの静脈投与をする地固め療法を2コースまで行うことが推奨されている。</p> <p>ダウノルビシン：60mg/m<sup>2</sup>を1日（1コース目）又は2日間（2コース目）静脈内投与する シタラビン：1～4日目に1000mg/m<sup>2</sup>を2時間以上かけて12時間毎に点滴静注する。</p>

(2019年10月)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付資料、オーストラリアの分類とは異なる。

#### 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

9.4.1 性腺に対する影響を考慮すること。

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をしよう指導すること。

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をしよう指導すること。

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で胎児の外表・内臓・骨格異常、胎児毒性（体重増加抑制、初期死亡胎児数の増加等）及び母体毒性（体重減少、摂餌量の低下）が報告されている。従って、妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。なお、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。

<p>米国の添付文書 (2020年6月)</p>	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on its mechanism of action and findings from animal studies, MYLOTARG can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on MYLOTARG use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. In animal reproduction studies, gentuzumab ozogamicin caused embryo-fetal toxicity, including structural abnormalities and alterations to growth, at maternal systemic exposures that were greater than or equal to 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose based on AUC. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of gentuzumab ozogamicin or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed infant, advise women not to breastfeed during treatment with MYLOTARG and for at least 1 month after the final dose.</p>
<p>オーストラリア の分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>D (2020年4月) &lt;参考：分類の概要&gt; オーストラリアの分類： D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.</p>

#### (2) 小児に関する記載

本邦における「小児等への投与」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. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床経験は実施していない。

<p>米国の添付文書 (2020年6月)</p>	<p>Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of MYLOTARG in combination with standard chemotherapy have been established in pediatric patients 1 month and older with newly-diagnosed de novo AML. The use of MYLOTARG for this indication is supported by evidence of effectiveness from adequate and well-controlled studies in adults with supportive data on safety and effectiveness in Study AAML0531 (NCT00372593). AAML0531 included patients in the following age groups: 2 patients less than 27 days old, 94 patients 28 days to less than 2 years old, 225 patients 2 years to less than 12 years old, 175 patients 12 years old to less than 18 years old, and 36 patients 18 years or older in the MYLOTARG plus chemotherapy arm. The safety and effectiveness of MYLOTARG with standard chemotherapy in pediatric patients less than 1 month of age with newly-diagnosed de novo AML have not been established</p> <p>The safety and effectiveness of MYLOTARG as a single agent in pediatric patients with newly-diagnosed AML have not been established.</p> <p>The safety and effectiveness of MYLOTARG as a single agent in the pediatric patients with relapsed or refractory AML is supported by a single-arm trial in 29 patients in the following age groups: 1 patient 1 month to less than 2 years old, 13 patients 2 years to less than 12 years old, and 15 patients 12 years to 18 years old. A literature review included an additional 96 patients with ages ranging from 0.2 to 21 years. No differences in efficacy and safety were observed by age. The information on this use is discussed throughout the labeling. The safety and effectiveness of MYLOTARG as a single agent in pediatric patients less than 2 years of age with relapsed or refractory AML have not been established.</p>
<p>英国のSPC (2020年11月)</p>	<p>Paediatric population</p> <p>The safety and efficacy of MYLOTARG in patients less than 15 years of age has not been established.</p>

---

## 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  
該当資料なし
2. その他の関連資料  
該当資料なし

---

**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

