

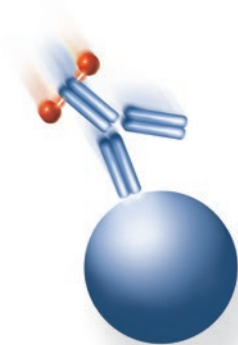
マイロターグ[®]を適正にご使用いただくために

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/ μ 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]

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]



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^注 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

マイロターグ[®]点滴静注用5mg

MYLOTARG[®] Injection 5mg

ゲムツスマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)製剤

「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」は、最新の電子添文でご確認ください。

略語

APTT : activated partial thromboplastin time(活性化部分トロンボプラスチン時間)

AML : acute myeloid leukemia(急性骨髄性白血病)

AL-P : alkaline phosphatase(アルカリホスファターゼ)

ALT : alanine aminotransferase(アラニンアミノトランスフェラーゼ)

AST : aspartate aminotransferase(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)

CI : confidence interval(信頼区間)

CR : complete remission(完全寛解)

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

GOT : glutamic oxaloacetic transaminase(グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)

GPT : glutamic pyruvic transaminase(グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)

HSCT : hematopoietic stem cell transplantation(造血幹細胞移植)

OS : overall survival(全生存)

SOS : sinusoidal obstruction syndrome(類洞閉塞症候群)

VOD : veno-occlusive liver disease(静脈閉塞性肝疾患)

適正使用のお願い

『マイロターグ®を適正にご使用いただくために』は、「再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病(AML)」の治療において、マイロターグ®点滴静注用5mg(以下、マイロターグ)を適正にご使用いただくため、マイロターグの投与方法、有効性、注意を要する重要な副作用とその対策について解説したものです。

マイロターグは、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γ-カリケアマイシン(以下、カリケアマイシン)の誘導体を結合した抗悪性腫瘍剤です。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の誘導体が殺細胞活性を発揮して抗腫瘍作用を示します。

海外の臨床試験において、造血幹細胞移植対象とはならず、また他の化学療法の適応が難しい60歳以上の再発AML患者に対して、本剤は安全性の改善と従来の治療法に匹敵する効果が期待できる治療剤であると評価され、米国において2000年5月にaccelerated approval(迅速承認)医薬品として承認されました。その後、2010年10月に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ため、米国内での販売中止と自主的な迅速承認の取下げを行いました。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たため、再承認されました。

本邦では、国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験と海外臨床試験成績に基づき、他の再寛解導入療法の適応がない患者を対象とした「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月に承認されました。

なお、国内及び海外臨床試験で本剤に関連したと考えられる死亡例が報告されています。また、本剤を投与した症例に重篤な骨髄抑制、infusion reaction、静脈閉塞性肝疾患(VOD)を含む肝障害等が報告されています。

マイロターグの投与は、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ってください。使用に際しましては、最新の電子添文及び本書『マイロターグ®を適正にご使用いただくために』を熟読の上、適正使用をお願い申し上げます。

なお、本剤の適正使用情報は、弊社ウェブサイト(<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>)でもご確認いただけます。併せてご利用くださいますようお願い申し上げます。

マイロターゲットとは

- 1 **マイロターゲットは、遺伝子組換えヒト化抗CD33モノクローナル抗体(ゲムツズマブ)に、細胞傷害性抗腫瘍性抗生物質であるN-アセチル- γ -カリケアマイシンを共有結合させた抗体薬物複合体です。**
- 2 **CD33発現腫瘍細胞に結合したマイロターゲットは細胞内に取り込まれ、リンカーの加水分解により遊離したN-アセチル- γ -カリケアマイシン ジメチルヒドライドが2本鎖DNAを切断し、細胞死を引き起こします。**
- 3 **マイロターゲット点滴静注用5mgは、1バイアル中にゲムツズマブオゾガマイシンを5mg含有しています。**
- 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30.0% (6/20例)の奏効率が認められました(国内第Ⅱ相臨床試験)。**
- 5 **副作用**
国内臨床試験の第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ました。

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%)、AL-P上昇23例(57.5%)、頭痛20例(50.0%)、血中フィブリノゲン増加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%)でした(2005年7月 承認時社内集計)。

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%)等でした[国内使用成績調査(全例調査)終了時]。

わが国の「造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版」では、再発・難治性AMLに対する救援療法として、以下のようにマイロターゲットの投与が記載されています¹⁾。

CQ11 再発・難治性AMLに対する救援療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード
カテゴリー 2A

再発・難治性AMLに対して若年者ではシタラピン大量投与を主体とする救援化学療法により完全寛解に導入し、引き続いて適切な症例に造血幹細胞移植を施行することが勧められる。強力化学療法が適応とならない症例では非強力化学療法、緩和的支持療法が選択される。

■ 解説

Kurosawaらの検討では再発AML(年齢中央値53歳、16~70歳)の50%が化学療法により再度CRに到達し、寛解率はinv(16)(p13.1q22)例84%、t(8;21)(q22;q22)例58%、染色体予後中間群48%、不良群31%であった²⁾。染色体予後中間群、不良群では、第二寛解期での移植施行例のOSは非移植例より優っていた。Sarkozyらの検討では初回再発高齢者AML(年齢中央値64歳、50~80歳)において2/3に再寛解導入療法が施行されCR率は31%、再発後生存期間中央値は第二寛解到達例で17.3カ月、非寛解例では4.2カ月であった³⁾。このように再発・難治性AMLでの最善の策は化学療法でCRに導入し、引き続いて適切な症例に造血幹細胞移植を施行することと考えられる。

救援化学療法として多くのレジメンが検討されたが、標準治療は未だ確立されていない。一般的に若年者ではシタラピン(AraC)中等量~大量投与を主体とするレジメンが用いられ、30~50%で再寛解が得られる。アントラサイクリンが併用されることが多い⁴⁾。Herzigらは再発AML(年齢中央値37歳、16~60歳)に対するAraC大量投与の臨床効果を検討し、再CR率はAraC大量投与単独で47%、アントラサイクリン併用で59%であった⁵⁾。治療抵抗例ではAraC大量投与単独のCR率は20%と、アントラサイクリン併用例の56%に比して有意に劣った。なお、本邦での大量投与の保険適用は1回2g/m²を12時間ごとに最大6日間投与である。MEC療法はミトキサントロン(MIT)、エトポシド(ETP)、AraCの併用療法である。報告により薬剤の投与量、日数は少し異なる。再CR率は50~60%である^{6,7)}。Yamamotoらの減量MEC療法では奏効率(完全寛解+末梢血回復不十分な寛解)は36.4%であった⁸⁾。AraC大量療法の変法としてFLAG療法(AraC、FLU、G-CSF)がある。本邦ではJALSGにより再発・難治性AML(年齢中央値52歳、18~64歳)に対してFLAGM療法(AraC、FLU、G-CSF、MIT)による第II相試験が行われ、CR率は73%、2年OSは39.4%であった⁹⁾。

強力化学療法が適応とならない症例ではAraC低用量療法、ゲムツズマブ オゾガマイシン(GO)(CD33陽性例に対して)、アザシチジン(AZA)単剤療法、ベネトクラクス(VEN)併用療法等の非強力化学療法、緩和的支持療法が選択される¹⁰⁻¹⁵⁾。本邦での再発・難治性AMLに対するGOの第I/II相試験においてCR率は25%、血小板未回復の寛解率は5%であった¹⁰⁾。近年GO少量分割投与の有効性が報告されているが¹¹⁾、本邦での保険適用は「1回量9mg/m²で、投与回数は、少なくとも14日間の投与間隔において、2回」である。再発・難治性AML(年齢中央値62歳、19~81歳)に対するVENと脱メチル化薬併用の後方視的解析ではCR率は30%、奏効率64%、1年OS 53%であった^{14,16)}。

(日本血液学会 編：造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版 金原出版：37, 2023より引用)

※上記ガイドラインには、本邦において承認外の効能又は効果、用法及び用量の内容が含まれます。本邦で承認された「効能又は効果」「用法及び用量」は以下の通りです。

ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え) [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[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/m²(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。

目次

| | |
|--|----|
| I. 治療スケジュールと注意事項 | 5 |
| 1 治療スケジュール | 5 |
| 2 対象患者の選択 | 6 |
| II. 用法及び用量 | 7 |
| 1 用法及び用量 | 7 |
| 2 投与開始前の注意事項 | 8 |
| 3 投与開始後の注意事項 | 10 |
| 4 2回目投与時の注意事項 | 11 |
| 5 投与方法の実際 | 12 |
| III. 重要な副作用の発現状況とその対処 | 14 |
| 1 静脈閉塞性肝疾患 (veno-occlusive liver disease : VOD) | 14 |
| 2 infusion reaction | 16 |
| IV. 国内外における臨床成績(有効性・安全性) | 19 |
| 1 国内第 I / II 相臨床試験(試験103) | 19 |
| 2 海外第 II 相臨床試験(試験201、試験202、試験203の併合解析) (海外データ) | 24 |
| V. 市販後調査結果(PMS) | 30 |
| 1 使用成績調査(全例調査)の概要 | 30 |
| 2 調査結果 | 31 |
| VI. Appendix | 64 |
| 1 投与前確認ポイント | 64 |
| 2 同意書(案) | 65 |
| 参考文献 | 66 |

I. 治療スケジュールと注意事項

1 治療スケジュール

マイロターゲットの使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

| | | 投与開始にあたって(投与スケジュール) | | |
|--------|--------|---|--|-------|
| 診断 | | ●再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病患者 | | |
| 治療計画時 | | <ul style="list-style-type: none"> ●対象患者の選択(6頁) ●投与前検査：臨床検査の実施(全血球算定、凝固検査、肝機能検査、腎機能検査、電解質等のモニタリング) ●患者の全身状態を観察 ●患者説明 | | |
| 初回投与時 | 時間 | 投与薬剤 | 処置 | 副作用対策 |
| | 開始前 | <ul style="list-style-type: none"> ●アロプリノール投与* ●水分補給 | <ul style="list-style-type: none"> ●投与環境を考慮 ●白血球除去を考慮 | |
| | 1時間前 | <ul style="list-style-type: none"> ●抗ヒスタミン剤投与* (ジフェンヒドラミン等) ●解熱鎮痛剤投与* (アセトアミノフェン等) ●副腎皮質ホルモン剤投与* (メチルプレドニゾロン等) ●その後も必要に応じ追加投与 | | |
| | 開始～2時間 | <ul style="list-style-type: none"> ●マイロターゲット9mg/m²点滴静脈内投与開始 ●点滴静脈内投与終了 | <ul style="list-style-type: none"> ●バイタルサインのモニタリング ●患者の状態を十分に観察 ●有害事象発現時 <ul style="list-style-type: none"> ー 経過観察 ー 対症療法 ー 投与中止の検討 等 ●その後も患者の状態を十分に観察 | |
| | 4時間 | | <ul style="list-style-type: none"> ●その後も患者の状態を十分に観察 | |
| 休薬期間 | 最低14日間 | | <ul style="list-style-type: none"> ●患者の状態を十分に観察 ●臨床検査の実施 ●2回目投与の開始基準の確認 | |
| 2回目投与時 | 時間 | 投与薬剤 | 処置 | 副作用対策 |
| | 開始前 | <ul style="list-style-type: none"> ●アロプリノール投与* ●水分補給 | <ul style="list-style-type: none"> ●投与環境を考慮 | |
| | 1時間前 | <ul style="list-style-type: none"> ●抗ヒスタミン剤投与* (ジフェンヒドラミン等) ●解熱鎮痛剤投与* (アセトアミノフェン等) ●副腎皮質ホルモン剤投与* (メチルプレドニゾロン等) ●その後も必要に応じ追加投与 | | |
| | 開始～2時間 | <ul style="list-style-type: none"> ●マイロターゲット9mg/m²点滴静脈内投与開始 ●点滴静脈内投与終了 | <ul style="list-style-type: none"> ●バイタルサインのモニタリング ●患者の状態を十分に観察 ●有害事象発現時 <ul style="list-style-type: none"> ー 経過観察 ー 対症療法 ー 投与中止の検討 等 ●その後も患者の状態を十分に観察 | |
| | 4時間 | | <ul style="list-style-type: none"> ●その後も患者の状態を十分に観察 | |
| 投薬終了後 | 2週間 | | <ul style="list-style-type: none"> ●患者の状態を十分に観察 ●臨床検査の実施 | |
| | その後 | | <ul style="list-style-type: none"> ●定期的に患者の状態を観察 | |

重要な副作用

- VOD (14頁)
- infusion reaction (16頁)

*：本邦では、アロプリノールに高尿酸血症予防の適応はありません。また、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤にinfusion reaction軽減の適応はありません。

I. 治療スケジュールと注意事項

2 対象患者の選択

(1) 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(再発又は難治性の患者)が対象となります。また、本剤の使用の必要性を慎重に検討してください。

- 1) 再寛解導入療法(シタラピン大量療法等)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
- 2) 高齢者(60歳以上の初回再発患者)
- 3) 再発を2回以上繰り返す患者
- 4) 同種造血幹細胞移植後の再発患者[1.6参照]
- 5) 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

(2) 下記の患者群に対しては、本剤の有効性及び安全性は確立していません。

- 1) 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、致命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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 本剤を投与した後の再発患者

(3) 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してください。

Ⅱ. 用法及び用量

1 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/m²(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日間の投与間隔をおいて、2回とする。

[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。

*：本邦では、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤にinfusion reaction軽減の適応はありません。また、アロプリノールに高尿酸血症予防の適応はありません。

II. 用法及び用量

2 投与開始前の注意事項

1) 前投与(premedication)の必要性(infusion reaction 軽減のために)

本剤は前投与を実施しない場合の安全性は確立していません。

国内臨床試験において、マイロターゲットを投与した患者にinfusion reaction(発熱、悪寒、呼吸困難等)が高頻度に発現しています。ほとんどのinfusion reactionの症状は投与開始後24時間以内にあらわれています。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てください。(16頁「infusion reaction」の項参照)

抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与*

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)の前投与を行ってください。その後も必要に応じ解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン等)の追加投与を考慮してください。

なお、国内第I相臨床試験では、抗ヒスタミン剤として塩酸ジフェンヒドラミン及び解熱鎮痛剤としてアセトアミノフェンが以下のような投与方法で使用されました。

- 投与開始1時間前：塩酸ジフェンヒドラミン50mg及びアセトアミノフェン500mgの経口投与
- 投与終了1時間後：アセトアミノフェン500mgの経口投与
- 投与終了5時間後：アセトアミノフェン500mgの経口投与

副腎皮質ホルモン剤の投与*

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が軽減されたとの報告があります。

なお、国内第II相臨床試験では、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムが以下のような投与方法で使用されました。

- 投与開始1時間前：コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100mgの静脈内投与
(併用薬として塩酸ジフェンヒドラミン50mgの経口投与)
- 投与終了1時間後：コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100mgの静脈内投与
- 投与終了5時間後：コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100mgの静脈内投与

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してください。

- 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してください。
- その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行ってください。

*：本邦では、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤にinfusion reaction軽減の適応はありません。

2) その他の投与前の注意事項

投与環境

- ① 重篤な骨髓機能抑制が起こり、その結果、致命的な感染症及び出血等を惹起することがあるので、本療法施行にあたっては、感染予防として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、十分に考慮してください。
- ② 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てください。

水分補給・アロプリノール投与** (高尿酸血症を予防するために)

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ります。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ります。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ってください。

白血球除去(肺障害及び腫瘍崩壊症候群を予防するために)

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ます。本剤投与前に末梢血白血球数を30,000/ μ L未満に抑えるよう、白血球除去を考慮してください。

投与経路及び注入速度

- ① 急激な血中薬物濃度の上昇を避けるため、2時間かけて点滴静脈内投与とし、静脈内への急速投与は行わないでください。
- 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ります。この不溶性微粒子を除去するために、孔径1.2 μ 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してください。
- ③ 同一の点滴ラインで他の薬剤は使用しないでください。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ります。
- ④ 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に局所壊死等を起こす可能性があります。薬液が血管外に漏れないように、投与ルートを確認した上で本剤の投与を開始してください。

**：本邦では、アロプリノールに高尿酸血症予防の適応はありません。

II. 用法及び用量

3 投与開始後の注意事項

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ます。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してください。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行ってください。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等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してください。（16頁「infusion reaction」の項参照）

過量投与

成人への単回投与としては9mg/m²を超える試験は実施されていません。

過量投与時には、血圧測定や血液検査を行うなど観察を十分に行い、適切な処置を行ってください。なお、本剤は透析によって除去はできません。

4 2回目投与時の注意事項

1) 2回目投与開始時の判断基準

承認事項

2回目投与にあたり、以下の基準を満たしていることを確認してください。

- 初回投与時から少なくとも14日間経過している。
- 初回投与時に重篤な過敏症が認められていない。

〈参考〉2回目投与実施の判断の目安

2回目投与前にも、必ず臨床検査〔全血球算定(CBC)、肝機能検査、腎機能検査、電解質等のモニタリング〕を実施し、全身状態を観察の上、本剤投与の実施可否を検討してください。

判断基準の目安は以下のとおりです。

- ① 初回投与による血液障害以外の副作用が回復している。
- ② 初回投与による血液障害以外の副作用及びinfusion reactionがグレード^{注)}3未満である。
- ③ コントロール不能な感染症がない。
- ④ 原疾患が悪化していない。

注) CTCAE v5.0 - JCOG参照

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ません。

2) 2回目投与の注意事項

- ◆ 投与中にあらわれた症状が重篤な場合(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等)

→ ルートを確保したまま、直ちに本剤投与を中止し、適切な処置を行ってください。
症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

- ◆ 投与中にあらわれた症状が重篤でない場合

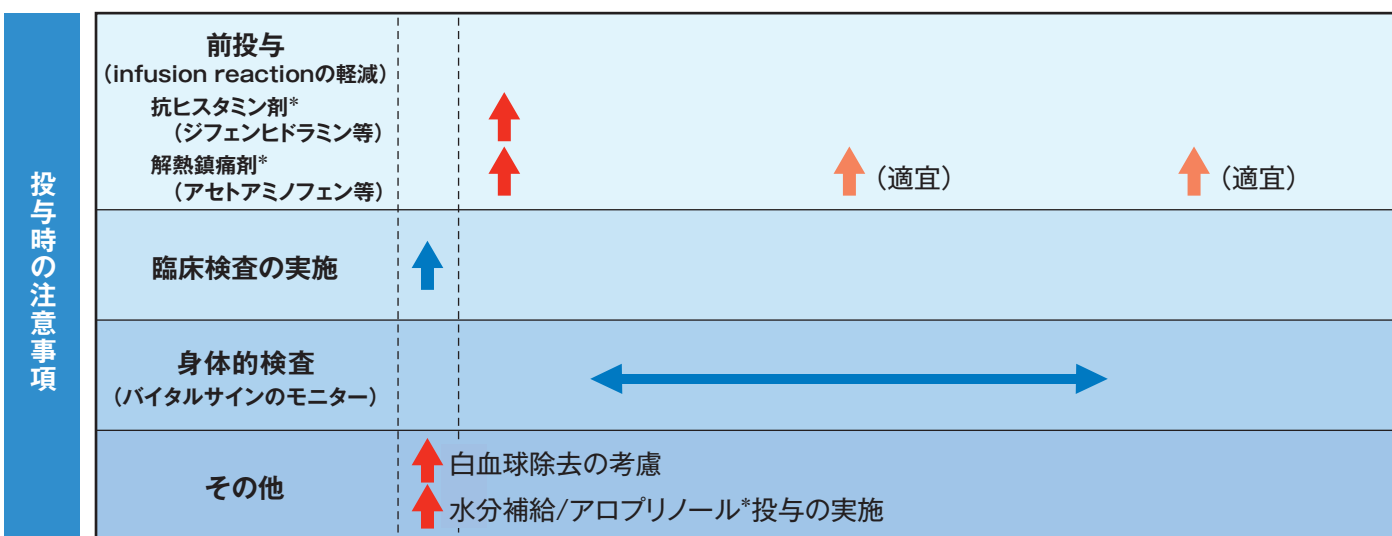
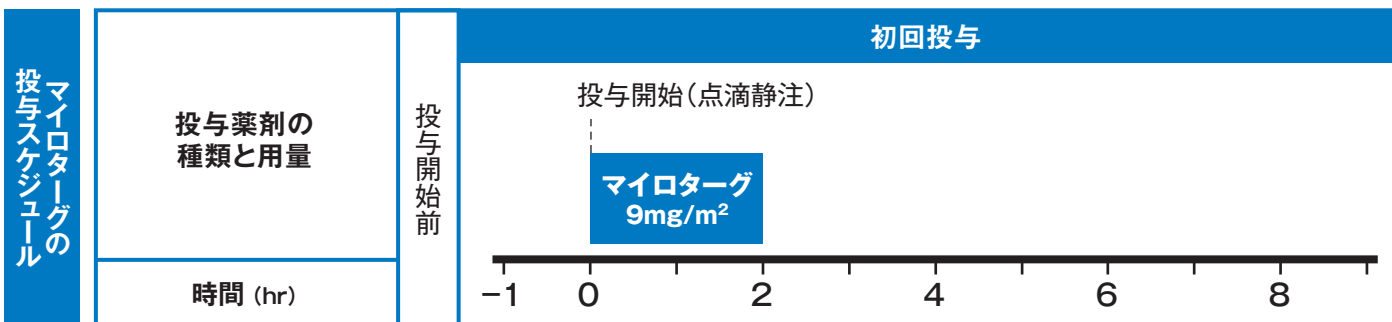
→ 患者の状態を十分に観察し、必要に応じて対症療法を行ってください。また、場合により本剤投与の中止を検討してください。

※ 初回投与時に副作用が発現していない症例においても、2回目投与時に副作用が発現することがありますので、患者の観察を十分に行ってください。

II. 用法及び用量

5 投与方法の実際

(承認の用法及び用量、用法及び用量に関連する注意をもとに作成)



↑: 副作用対策のための処置 ↑: 患者の状態の確認

投与時の

■ 前投与 (infusion reactionの軽減)

本剤の投与により、infusion reaction (発熱、悪寒、呼吸困難等) があらわれることがあります。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) の追加投与を考慮してください*。また、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤 (メチルプレドニゾン等) を投与するとinfusion reactionが軽減するとの報告があります*。

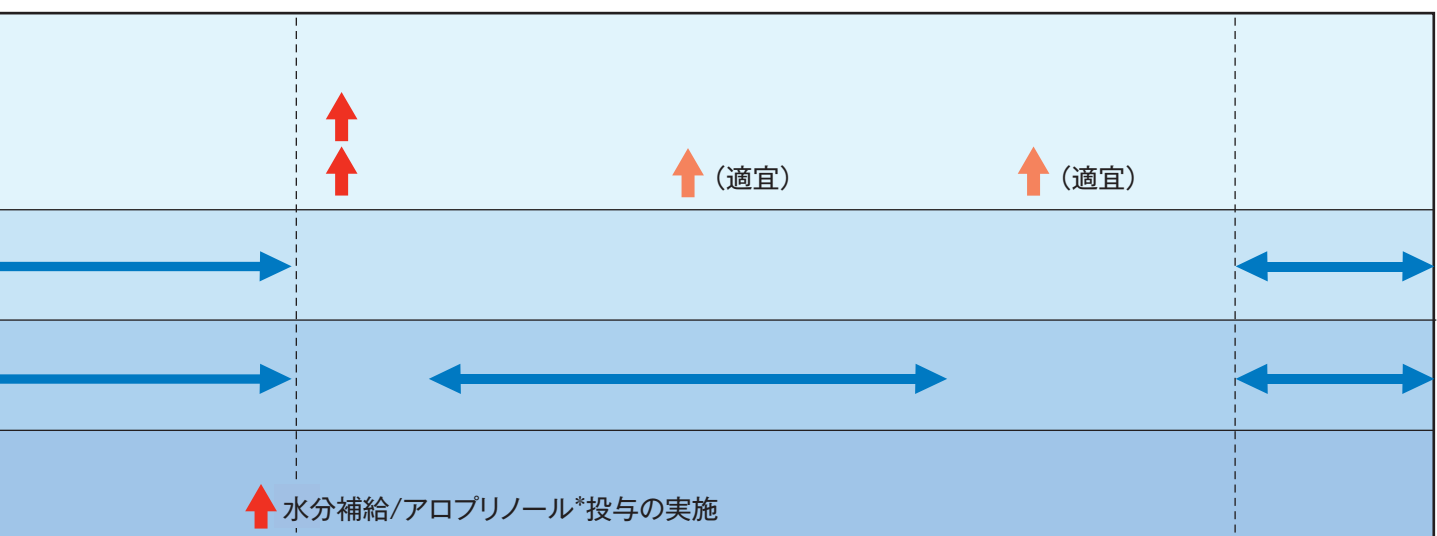
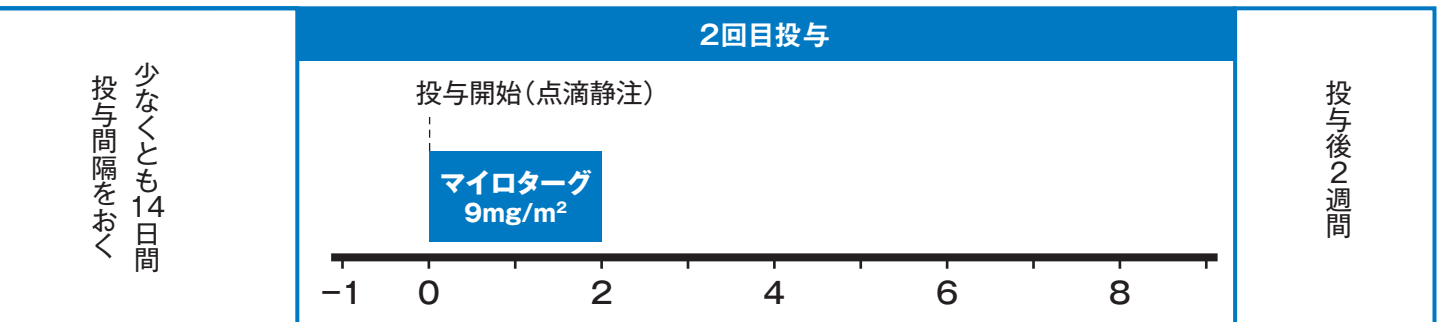
■ 臨床検査の実施

本剤の投与前には必ず臨床検査を実施し、全身状態を観察の上、本剤投与の実施可否をご検討ください。また、本剤の投与により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ため、頻回に臨床検査 (血液検査) を行うなど患者の状態を十分観察してください。

*: 本邦では、アロプリノールに高尿酸血症予防の適応はありません。また、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤にinfusion reaction軽減の適応はありません。

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]



注意事項

■ **身体的検査(バイタルサインのモニター)**

ほとんどのinfusion reactionは、本剤投与開始後24時間以内に発現しています。
 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してください。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行ってください。

■ **その他**

- (1) 肺障害、腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与前に末梢血白血球数を30,000/ μ L未満に抑えるよう、白血球除去を考慮してください。
- (2) 高尿酸血症を予防するため、水分補給又はアロプリノール*の投与等を行ってください。
- (3) 初回投与時に副作用が認められない症例においても、2回目投与時に副作用が発現することがありますので、患者の観察を十分に行ってください。

投与にあたっては電子添文の「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」をご参照ください。

Ⅲ. 重要な副作用の発現状況とその対処

1 静脈閉塞性肝疾患 (veno-occlusive liver disease : VOD)

VODの発現状況と症例

国内第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験の全静脈閉塞性肝疾患 (veno-occlusive liver disease : VOD)、グレード3以上のVODの発現率はそれぞれ、2.50% (1/40例)、0% (0/40例) でした。また、全例調査*におけるVOD発現率は、全VOD 5.58% (42/753例)、グレード3以上のVOD 4.38% (33/753例) でした (42頁「静脈閉塞性肝疾患」の項参照)。

* : 全例調査 (使用成績調査) : 2005年9月22日 (発売開始) から2009年5月16日までに、275施設から852症例が登録され、758症例を収集し安全性評価除外症例として5例を除外した753症例を安全性評価対象症例として安全性の検討を行いました。

国内第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験と全例調査のVOD発現状況

| 種類 | 時期 | 症例数 | VOD | | |
|-------------|---------------|-----|-------|------|-------|
| | | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 |
| 全VOD | 国内第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験 | 40 | 1 | 1 | 2.50% |
| | 全例調査 | 753 | 42 | 42 | 5.58% |
| グレード3以上のVOD | 国内第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験 | 40 | 0 | 0 | 0% |
| | 全例調査 | 753 | 33 | 33 | 4.38% |

国内第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験において認められたVOD発現症例の経過を以下に示します。

VOD発現症例の経過

| 性別 | 年齢 | 再発回数 | 本剤の投与量 | 本剤の投与回数 |
|-----------|---------|---|--------------------|---------|
| 女性 | 50歳代 | 0 | 9mg/m ² | 2 |
| 経過 | | | | |
| 本剤の初回投与から | 23日目 | 2回目投与。 | | |
| 2回目投与から | 7日目 | 体重増加傾向。 | | |
| | 8日目 | 右季肋部の圧痛が出現した。 | | |
| | 15日目 | 腹満感の自覚症状が出現、VODの兆候がみられたため、腹部超音波検査を施行した結果、腹水と肝腫大が認められた。 | | |
| | 56日目 | 総ビリルビン値の上昇 (2.3mg/dL) が確認され、臨床的にJonesらによるVODの三徴が揃い、VODと確定診断。その後、利尿剤により腹水はコントロールされ、肝障害もある程度軽快した。 | | |
| | 62日目 | 症状の悪化がなく、全身症状の改善がみられたことから外来通院可能との判断で退院、通院治療に移行した。 | | |
| | 106日目 | CT検査で腹水の消失が確認されたが、肝実質の不均一な造影像は持続した。 | | |
| | 138日目 | 末梢血中芽球が16%となり、AMLの再発と診断した。 | | |
| | 142日目 | 他の治療に移行した。 | | |
| 因果関係 | 多分関連あり。 | | | |

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は、D. I. 頁をご参照ください。

VODの発症と造血幹細胞移植(HSCT)

海外第Ⅱ相臨床試験におけるVOD発現率は、HSCTの施行の有無により異なり、本剤投与前にHSCTを施行した患者では18.5%(5/27例)、本剤投与後にHSCTを施行した患者では16.0%(8/50例)でした³⁾。一方、HSCTを施行していない患者のVOD発現率は1.0%(2/200例)でした(なお、全例調査におけるHSCT施行有無別のVOD発現状況については45、46頁を参照)。

海外第Ⅱ相臨床試験におけるHSCT施行有無別のVOD発現状況

| | 症例数 | 発現症例数(%) |
|---------|-----|------------|
| | 277 | 15 (5.4%) |
| HSCTなし | 200 | 2 (1.0%) |
| HSCTあり | 77 | 13 (16.9%) |
| 本剤投与前施行 | 27 | 5 (18.5%) |
| 本剤投与後施行 | 50 | 8 (16.0%) |

対処方法

骨髄移植に伴うVODの治療として確立された方法はなく、マイロターグによるVODについても同様に治療法は確立していません。したがって、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

Ⅲ. 重要な副作用の発現状況とその対処

2 infusion reaction

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験における infusion reaction の主な症状と発現頻度

| 器官別大分類 基本語*2 | 投与1回目**症例数 (n=20) | | 投与2回目**症例数 (n=18) | | 器官別大分類 基本語*2 | 投与1回目**症例数 (n=20) | | 投与2回目**症例数 (n=18) | |
|-----------------|----------------------|-------|----------------------|-------|-----------------|----------------------|-------|----------------------|-------|
| | グレード3,4 | 全グレード | グレード3,4 | 全グレード | | グレード3,4 | 全グレード | グレード3,4 | 全グレード |
| 筋・骨格系障害 | 0 | 3 | 0 | 2 | 心・血管障害(一般) | 1 | 3 | 0 | 1 |
| 関節痛* | 0 | 2 | 0 | 1 | 高血圧 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| 筋(肉)痛* | 0 | 2 | 0 | 1 | 低血圧* | 1 | 2 | 0 | 0 |
| 中枢・末梢神経系障害 | 0 | 1 | 0 | 1 | 心拍数・心リズム障害 | 0 | 4 | 0 | 5 |
| ジスキネジア* | 0 | 0 | 0 | 1 | 期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| めまい* | 0 | 1 | 0 | 0 | 心悸亢進* | 0 | 1 | 0 | 0 |
| その他の特殊感覚障害 | 0 | 0 | 0 | 1 | 頻脈* | 0 | 3 | 0 | 4 |
| 味覚倒錯* | 0 | 0 | 0 | 1 | 遅脈* | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 精神障害 | 0 | 1 | 0 | 1 | 血管(心臓外)障害 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 不眠(症)* | 0 | 1 | 0 | 0 | 潮紅(フラッシング)* | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 離人症* | 0 | 0 | 0 | 1 | 末梢性虚血* | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 消化管障害 | 5 | 16 | 2 | 11 | 呼吸器系障害 | 0 | 5 | 0 | 2 |
| 嘔気 | 4 | 14 | 1 | 6 | 咽頭炎* | 0 | 2 | 0 | 1 |
| 嘔吐 | 0 | 9 | 1 | 5 | 呼吸障害* | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 口内乾燥* | 0 | 2 | 0 | 2 | 低酸素(症)* | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 歯肉増生* | 0 | 1 | 0 | 0 | 鼻出血 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| しゃっくり* | 0 | 1 | 0 | 0 | 赤血球障害 | 0 | 4 | 1 | 1 |
| 食欲不振* | 2 | 12 | 0 | 5 | 貧血* | 0 | 4 | 1 | 1 |
| 便秘 | 0 | 1 | 0 | 0 | 白血球・網内系障害 | 3 | 4 | 0 | 1 |
| 肝臓・胆管系障害 | 1 | 1 | 0 | 1 | 白血球減少(症) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 血清GOT上昇 | 1 | 1 | 0 | 0 | リンパ球減少 | 3 | 4 | 0 | 1 |
| 血清GPT上昇 | 1 | 1 | 0 | 0 | 血小板・出血凝血障害 | 6 | 6 | 0 | 2 |
| ビリルビン血症 | 0 | 1 | 0 | 1 | 血小板減少(症) | 6 | 6 | 0 | 0 |
| 代謝・栄養障害 | 1 | 5 | 0 | 8 | 血漿フィブリノゲン増加* | 0 | 2 | 0 | 0 |
| AL-P上昇 | 0 | 1 | 0 | 0 | 紫斑(病) | 0 | 0 | 0 | 1 |
| LDH上昇* | 0 | 2 | 0 | 0 | 線維素溶解現象亢進* | 0 | 5 | 0 | 1 |
| 高リン酸塩血症* | 0 | 0 | 0 | 1 | プロトロンビン減少* | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 高カルシウム血症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 血漿フィブリノゲン減少 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 | 2 | 0 | 0 | APTT延長 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 高尿酸血症* | 0 | 1 | 0 | 0 | 泌尿器系障害 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 0 | 0 | 0 | 2 | 排尿頻回* | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症* | 0 | 1 | 0 | 3 | 一般の全身障害 | 0 | 17 | 0 | 10 |
| 低カルシウム血症 | 0 | 2 | 0 | 0 | 悪寒* | 0 | 5 | 0 | 2 |
| 低蛋白血症* | 0 | 2 | 0 | 1 | 顔面浮腫* | 0 | 1 | 0 | 0 |
| BUN上昇* | 0 | 0 | 0 | 1 | 頭痛 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症* | 0 | 2 | 0 | 1 | 発熱 | 0 | 15 | 0 | 5 |
| 血中尿酸低下* | 0 | 1 | 0 | 2 | 倦怠(感)* | 0 | 10 | 0 | 6 |
| 高トリグリセライド血症* | 0 | 0 | 0 | 1 | ほてり* | 0 | 1 | 0 | 0 |

| 器官別大分類 基本語*2 | 投与1回目**症例数 (n=20) | | 投与2回目**症例数 (n=18) | | 器官別大分類 基本語*2 | 投与1回目**症例数 (n=20) | | 投与2回目**症例数 (n=18) | |
|-----------------|----------------------|-------|----------------------|-------|-----------------|----------------------|-------|----------------------|-------|
| | グレード3,4 | 全グレード | グレード3,4 | 全グレード | | グレード3,4 | 全グレード | グレード3,4 | 全グレード |
| アレルギー | 0 | 0 | 0 | 1 | 帯状疱疹* | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 抵抗機構障害 | 1 | 4 | 0 | 2 | 単純疱疹* | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 感染* | 1 | 3 | 0 | 1 | | | | | |

有害事象のグレードは、NCIによる毒性判定基準(NCI-CTC ver.1.0及び2.0)を参考としました。

本剤投与当日及び翌日に発現した有害事象をinfusion reactionとして集計しました。

*1：NCIグレードによる毒性判定基準に記載されていない場合は医師による判断(軽度=グレード1、中等度=グレード2、重度=グレード3)に従いました。

2：重症度が医師により判断された事象が含まれるものには[]を付加しました。

**：マイロターゲットは、少なくとも14日間の投与間隔において最高2回投与されました。

海外第Ⅱ相臨床試験におけるグレード3、4のinfusion reactionの主な症状と発現頻度

| 器官別大分類 | 有害事象 | グレード3、4の 症例数(%) (n=277) | 器官別大分類 | 有害事象 | グレード3、4の 症例数(%) (n=277) |
|----------|----------|-------------------------------|----------|-----------|-------------------------------|
| 全ての有害事象 | | | 95 (34%) | | |
| 全身 | 悪寒 | 21 (8%) | 血液及びリンパ系 | 白血球減少症 | 18 (6%) |
| | 発熱 | 17 (6%) | | 汎血球減少症 | 1 (<1%) |
| | 頭痛 | 2 (<1%) | | 血小板減少症 | 25 (9%) |
| | 好中球減少性発熱 | 3 (1%) | 代謝及び栄養系 | ビリルビン血症 | 1 (<1%) |
| | 疼痛 | 1 (<1%) | | 浮腫 | 1 (<1%) |
| | 敗血症 | 3 (1%) | | 高血糖 | 3 (1%) |
| 心臓血管系 | 高血圧 | 5 (2%) | 低リン酸血症 | 1 (<1%) | |
| | 低血圧 | 12 (4%) | 筋骨格系 | 骨痛 | 2 (<1%) |
| | 頭蓋内出血 | 1 (<1%) | | 筋痛 | 1 (<1%) |
| | ショック | 1 (<1%) | 神経系 | 錯乱 | 1 (<1%) |
| 消化器系 | 食欲不振 | 1 (<1%) | | 振戦 | 1 (<1%) |
| | 便秘 | 1 (<1%) | 呼吸器系 | 喘息 | 2 (<1%) |
| | 鼓腸 | 1 (<1%) | | 呼吸困難 | 4 (1%) |
| | 肝機能検査値異常 | 1 (<1%) | | 鼻出血 | 1 (<1%) |
| | 口腔内潰瘍形成 | 1 (<1%) | | 低酸素症 | 4 (1%) |
| | 嘔気 | 8 (3%) | | 肺障害 | 1 (<1%) |
| | 嘔吐 | 3 (1%) | | 呼吸不全 | 1 (<1%) |
| 血液及びリンパ系 | 貧血 | 2 (<1%) | 皮膚及び付属器 | 発疹 | 1 (<1%) |
| | 播種性血管内凝固 | 1 (<1%) | 泌尿生殖系 | 血尿 | 1 (<1%) |
| | | | その他 | 処置に伴う局所所見 | 1 (<1%) |

有害事象のグレードは、NCIによる毒性判定基準(NCI-CTC ver.1.0)を参考としました。

本剤投与当日に発現した有害事象(本剤との関連性を問わず、投与開始前に認められなかったか、または投与開始前にも認められたが、その後治療中に悪化した事象)をinfusion reactionとして集計しました。

なお、本試験については、投与回数別に集計しておりません。

注意 上記の表では、2回目投与時の発現頻度は1回目投与時と比べて減少していますが、1回目投与時より2回目投与時に頻度が高くなっているものや、1回目投与時にみられず2回目投与時に発現するものもありますので、2回目投与時においても、infusion reactionの発現には注意が必要です。

Ⅲ. 重要な副作用の発現状況とその対処

予防方法*

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)の前投与を行ってください。その後も必要に応じて解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン等)の追加投与を考慮してください。(8頁「投与開始前の注意事項」の項参照)

注意 前投与を行っていても infusion reaction が起こる可能性があるため、患者さんの状態を十分に観察してください。

*：本邦では、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤に infusion reaction 軽減の適応はありません。

対処方法

◆投与中に重篤な症状**があらわれた場合

→ ルートを確保したまま、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行ってください。症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

**：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等を疑わせる呼吸困難

◆投与中に重篤でない症状があらわれた場合

→ 患者の状態を十分に観察し、必要に応じて対症療法を行ってください。
また、場合により本剤投与の中止を検討してください。

注意 末梢血白血球数の多い患者は肺障害を発症するリスクが高いと考えられています。投与前に末梢血白血球数を30,000/ μ L未満に抑えるよう、白血球除去を考慮してください。

IV. 国内外における臨床成績（有効性・安全性）

1 国内第 I / II 相臨床試験（試験103）¹⁷⁾

社内資料：国内第 I / II 相臨床試験（103試験）

COI：本試験は日本ワイスレダリー株式会社（現ファイザー株式会社）のスポンサーシップのもと実施された。

1) 試験概要

| | |
|-----------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、単群、第 I / II 相試験 |
| 対 象 | <p>I 相パート：CD33陽性の再発又は難治性の急性骨髄性白血病(AML)患者20例(6mg/m²群；6例、7.5mg/m²群；3例、9mg/m²群；11例)</p> <p>II 相パート：CD33陽性の再発又は難治性のAML患者20例(有効性解析対象集団、安全性解析対象集団)</p> <p>主な選択基準：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ヵ月以上持続後の再発例(初回寛解がCR導入日より6ヵ月以上経過していることを確認すること)、18歳以上70歳以下、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)の一般状態(Performance Status：PS)が0~2、血清クレアチニン ≤2.0mg/dL</p> <p>主な除外基準：抗癌剤の前治療の影響が認められる患者*、造血幹細胞移植(HSCT)の既往がある患者、AMLの初発以前に骨髄異形成症候群を発現した患者、二次性白血病、投与前の末梢白血球数(WBC)が30,000/μL以上</p> <p>*：原則として前化学療法から4週間経過していない患者</p> |
| 試験方法 | <p>I 相パート：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。</p> <p>II 相パート：本剤9mg/m²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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> |
| 評価項目 | II 相パート：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 |
| 解析計画 | <p>II 相パート：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ▶ CR及びCRpを以下のように定義し、奏効率とその両側90%信頼区間を算出し有効性を評価した。 <ul style="list-style-type: none"> ■ CR：以下をすべて満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> 末梢血中芽球消失 骨髄中芽球5%以下 ヘモグロビン9g/dL以上 好中球数1,500/μL以上 血小板数100,000/μL以上 赤血球輸血及び血小板輸血に依存しない 髄外白血病を認めない ■ CRp：血小板数 ≥ 100,000/μL 以外のCR基準を全て満たす場合 ■ CR、CRp以外を非寛解(NR)と定義した。 ※骨髄検査は盲検化し、中央検査機関で評価した。 ▶ 無再発生存期間(RFS)は、CRまたはCRpが最初に確認されてから再発または死亡が発現した時点、あるいはデータカットオフ日までとした。全生存(OS)は、マイロターゲット初回投与日から死亡またはデータカットオフ日まで観察した。Kaplan-Meier法を用いて解析した。 ● 安全性 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 有害事象は、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria(NCI-CTC) Ver. 2.0を用いてグレード0~5で評価した。用量制限毒性(DLT)は、グレード3以上の非血液毒性とした。 |
| データカットオフ日 | 2007年2月28日 |

IV. 国内外における臨床成績（有効性・安全性）

2) ベースラインの患者背景

| 項目 | | 第Ⅰ相パート | | | | 第Ⅱ相パート | |
|------------------------------------|------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | 6mg/m ² (N=6) | 7.5mg/m ² (N=3) | 9mg/m ² (N=11) | 計 (N=20) | N=20 | |
| 年齢 | 歳 | 平均値(範囲) | 53.0 (34.0-68.0) | 53.3 (35.0-63.0) | 55.7 (39.0-67.0) | 54.6 (34.0-68.0) | 53.6 (28.0-68.0) |
| 性別 | 例 | 女性/男性 | 4/2 | 1/2 | 4/7 | 9/11 | 6/14 |
| 再発回数* | | 0/1/2/3/4/5回 | 0/6/0/0/0/0 | 0/2/1/0/0/0 | 1/7/1/1/0/1 | 1/15/2/1/0/1 | 12/4/2/1/1/0 |
| 初回寛解持続期間 日 | 中央値 | | | | | | 497 |
| | 平均値 | | 281 | 666 | 497 | 465 | 696.3 |
| | 最大 | | 651 | 741 | 1,711 | 1,711 | 2,620 |
| | 最小 | | 142 | 617 | 38 | 38 | 191 |
| | 例数 | | 5 | 3 | 10 | 18 | 20 |
| 初回診断時の FAB分類 例 | M0 | | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | M1 | | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | M2 | | 2 | 0 | 4 | 6 | 6 |
| | M3 | | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | M4 | | 1 | 2 | 4 | 7 | 2 |
| | M4E0 | | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| | M5 | | 2 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| | M6 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| スクリーニング時の 染色体異常による 予後分類 例 | 予後良好 | | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| | 予後中間 | | 1 | 2 | 3 | 6 | 7 |
| | 予後不良 | | 0 | 0 | 3 | 3 | 3 |
| | 未実施 | | 5 | 1 | 4 | 10 | 7 |
| スクリーニング時の ECOG PS 例 | 0 | | 4 | 2 | 6 | 12 | 15 |
| | 1 | | 1 | 1 | 5 | 7 | 3 |
| | 2 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |

*：第Ⅱ相パートでは、試験登録時の再発は含まない。

3) 試験結果

第Ⅰ相パート：用量設定

初回投与量として3例に6mg/m²を投与しました。忍容性を確認後、9mg/m²に移行したところ、1例目にはグレード3の嘔気、嘔吐が、2例目にはグレード3の発熱が発現したため、3例を追加して計6例で検討を行うこととしました。しかし、5例目に重篤な有害事象(肺出血による死亡)が発現したため、血液凝固系検査の検査項目やPT及びAPTTの検査時期を追加し、心電図モニターを投与開始後24時間行うことを条件に試験を再開しました。

再開時の投与量は6mg/m²とし、3例に投与しましたが、グレード3の嘔気が1例で発現したのみであったため、7.5mg/m²に移行しました。7.5mg/m²を3例に投与したところ、グレード3以上の非血液毒性は発現しなかったため、再度9mg/m²に移行し、6例で検討を行いました。その結果、グレード3のAST(GOT)、ALT(GPT)上昇が1例、グレード3のAST(GOT)上昇が1例発現しましたが、他の症例ではグレード3の非血液毒性は発現しなかったことから、9mg/m²は忍容であると判断しました。

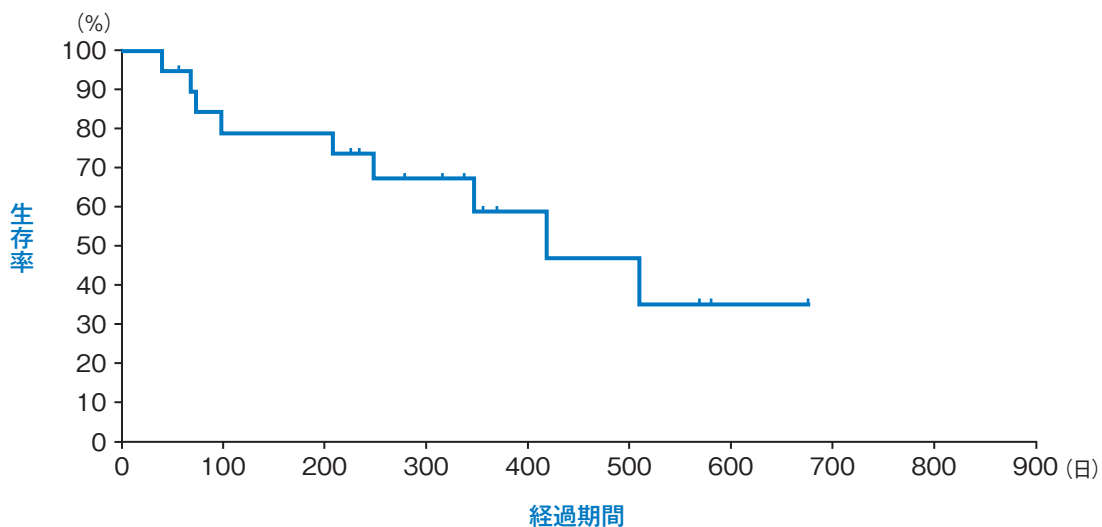
第Ⅱ相パート：CR率、CRp率及び奏効率[評価項目]

マイロターグ9mg/m²を20例に投与したところ、奏効率(95%信頼区間)は30.0(14.0~50.8)%、CR率は25.0%、CRp率は5.0%でした。

| 奏効の状態 | 例(20例) | %(95%CI) |
|---------------|--------|-----------------|
| 奏効率(CR + CRp) | 6 | 30.0(14.0~50.8) |
| CR | 5 | 25.0 |
| CRp | 1 | 5.0 |
| 末梢血中芽球消失 | 3 | — |

第Ⅱ相パート：全生存期間[評価項目]

全生存期間の中央値は、420日でした。



IV. 国内外における臨床成績（有効性・安全性）

薬物動態（第 I 相パート） [評価項目]

血漿中のゲムツズマブおよび総カリケアマイシンの C_{max} 、 AUC_{inf} は、用量依存性を示しました。

hP67.6の AUC_{inf} は1回目より2回目の投与後で増加する傾向がありました。また、総カリケアマイシンの C_{max} 、半減期、 AUC_{inf} も1回目より2回目の投与後で増加する傾向がありました。

ゲムツズマブの薬物動態パラメータ

| GO (mg/m ²) | Dose period | N | C_{max} (ng/ml) | $AUC_{0\sim t}$ (mg h/l) | AUC_{inf} (mg h/l) | $t_{1/2}$ (h) | λ_2 (1/h) | CL (l/h) | V_z (l) | V_{ss} (l) |
|-------------------------|-------------|----|-------------------|--------------------------|----------------------|---------------|-------------------|-------------|-------------|--------------|
| 6.0 | 1 | 6 | 1837±237 | 63.5±15.6 | 67.1±16.6 | 62.78±7.90 | 0.0112±0.0014 | 0.151±0.045 | 13.64±4.29 | 7.54±2.02 |
| | 2 | 5 | 1934±569 | 90.0±44.1 | 109.1±42.9 | 310.51±514.76 | 0.0084±0.0055 | 0.097±0.037 | 37.58±54.98 | 23.23±29.75 |
| 7.5 | 1 | 3 | 2497±832 | 103.2±79.8 | 108.7±81.1 | 54.08±28.38 | 0.0151±0.0068 | 0.152±0.089 | 11.73±8.66 | 6.93±4.84 |
| | 2 | 2 | 2808 | 170.0 | 180.9 | 52.24 | 0.0136 | 0.084 | 5.91 | 3.79 |
| 9.0 | 1 | 11 | 3248±1195 | 123.6±95.5 | 133.4±94.0 | 50.94±24.72 | 0.0164±0.0078 | 0.188±0.139 | 12.89±11.78 | 6.71±4.99 |
| | 2 | 6 | 3640±859 | 217.4±134.4 | 223.1±135.9 | 59.06±36.03 | 0.0140±0.0046 | 0.082±0.037 | 5.99±2.00 | 3.95±1.13 |

(平均±標準偏差)

総カリケアマイシンおよび非抱合型カリケアマイシンの薬物動態パラメータ

| GO (mg/m ²) | Dose period | N | C_{max} (ng/ml) | | $AUC_{0\sim t}$ (mg h/l) | | AUC_{inf} (mg h/l) | | $t_{1/2}$ (h) | | λ_2 (1/h) | |
|-------------------------|-------------|----|-------------------|--------------|--------------------------|--------------|----------------------|--------------|---------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| | | | Total | Unconjugated | Total | Unconjugated | Total | Unconjugated | Total | Unconjugated | Total | Unconjugated |
| 6.0 | 1 | 6 | 45±8 | 4±3 | 0.95±0.24 | 0.17±0.28 | 1.07±0.27 | 0.28±0.51 | 15.31±4.34 | 54.76±69.94 | 0.0481 ±0.0123 | 0.0306 ±0.0212 |
| | 2 | 5 | 40±5 | 5±4 | 1.53±0.69 | 0.49±0.57 | 1.79±0.77 | 1.52±1.65 | 60.31±46.85 | 1880.56 ±1836.56 | 0.0224 ±0.0191 | 0.0021 ±0.0031 |
| 7.5 | 1 | 3 | 56±20 | 5±0 | 2.23±1.99 | 0.14±0.07 | 2.35±2.05 | 0.15±0.08 | 21.70±14.49 | 23.49±19.92 | 0.0408 ±0.0199 | 0.0435 ±0.0248 |
| | 2 | 2 | 59 | 7 | 3.60 | 0.25 | 4.05 | 0.27 | 42.46 | 28.15 | 0.0208 | 0.0310 |
| 9.0 | 1 | 11 | 83±25 | 6±4 | 2.50±1.91 | 0.21±0.16 | 2.72±1.98 | 0.35±0.32 | 24.39±15.88 | 169.86 ±270.02 | 0.0463 ±0.0445 | 0.0272 ±0.0321 |
| | 2 | 6 | 107±18 | 9±5 | 5.83±1.45 | 0.43±0.19 | 6.16±1.57 | 0.79±0.78 | 48.67±13.40 | 609.51 ±1221.08 | 0.0151 ±0.0035 | 0.0088 ±0.0061 |

(平均±標準偏差)

4) 安全性

第Ⅰ相パートでは、全症例(20/20例)に何らかの血液毒性が発現しました。血液毒性として主なものは、白血球減少、血小板減少症、リンパ球減少、貧血、顆粒球減少でした。非血液毒性としては、発熱、LDH上昇、嘔気、血清AST(GOT)上昇、高血糖、血清ALT(GPT)上昇、食欲不振、嘔吐、倦怠(感)、感染、線維素溶解現象亢進、悪寒、低カルシウム血症が発現しました。7.5mg/m²群では、グレード3の高血圧、アレルギー反応、血清ALT(GPT)上昇が、9mg/m²群では、グレード4の肺出血、グレード3の嘔気、嘔吐、発熱、高血糖、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇、食欲不振が発現しました。副作用*として、6mg/m²群では、グレード3の高血糖、食欲不振、感染、嘔気、9mg/m²群では、グレード4の肺出血、グレード3の嘔気、嘔吐、発熱、高血糖、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇、食欲不振が発現しました。7.5mg/m²群では、グレード3または4の非血液毒性の副作用は発現しませんでした。また、有害事象の種類、発現頻度、重症度に投与量群による違いは認められませんでした。

第Ⅱ相パートでは、全症例(20/20例)に有害事象および副作用*が発現し、そのうち19例に何らかの血液毒性が発現しました。非血液毒性としては、LDH上昇、嘔気、血清AST(GOT)上昇、倦怠(感)、感染、食欲不振、線維素溶解現象亢進、血清ALT(GPT)上昇、AL-P上昇、高血糖、発熱、血中尿酸低下、血漿フィブリノゲン増加が発現しました。副作用*として、嘔気、血清AST(GOT)上昇、食欲不振、血清ALT(GPT)上昇、高血糖及び感染、嘔吐及び倦怠(感)、高血圧、心不全、低血圧、呼吸困難、低酸素(症)、肺出血、肺浸潤、紫斑(病)、線維素溶解現象亢進及び敗血症が発現しました。

*副作用：本剤との関連性が否定できない有害事象

IV. 国内外における臨床成績（有効性・安全性）

2 海外第Ⅱ相臨床試験

（試験201、試験202、試験203の併合解析）（海外データ）¹⁸⁾

社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験まとめ（試験201、試験202、試験203）
COI：本試験はWyeth Pharmaceuticals社（現Pfizer Inc.）のスポンサーシップのもと実施された。

1) 試験概要

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---|---------------|-----------|---------------|----------------------|------------------------|--|-----------------------------|--|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、単群、第Ⅱ相試験 | | | | | | | | | |
| 対 象 | CD33陽性の初回再発急性骨髄性白血病患者277例 | | | | | | | | | |
| 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。 | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 奏効(CR + CRp)率、安全性 | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | 寛解達成までの期間、無再発生存期間(RFS)、全生存期間、反応予測因子の検討 | | | | | | | | | |
| 解析計画 | <ul style="list-style-type: none"> ● 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ▶ CR及びCRpを以下のように定義し、奏効率とその両側95%信頼区間を算出し有効性を評価した。 <ul style="list-style-type: none"> ▪ CR：以下をすべて満たす場合 <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">末梢血中芽球消失</td> <td style="width: 33%;">骨髄中芽球5%以下</td> <td style="width: 33%;">ヘモグロビン9g/dL以上</td> </tr> <tr> <td>好中球数1,500/μL以上</td> <td>血小板数100,000/μL以上</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">赤血球輸血、血小板輸血に依存しない 髄外病変を認めない</td> </tr> </table> ▪ CRp：血小板数\geq100,000/μL以外のCR基準を全て満たす場合 ▪ CR、CRp以外を非寛解(NR)と定義した。 ※骨髄検査は盲検化し、中央検査機関で評価した。 ▶ 無再発生存期間(RFS)は、CRまたはCRpが最初に確認されてから再発または死亡が発現した時点、あるいはデータカットオフ日までとした。全生存(OS)は、マイロタール初回投与日から死亡またはデータカットオフ日まで観察した。Kaplan-Meier法を用いて解析した。 ● 安全性 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 治療期間中の有害事象(TEAE)の発現率を検討した。TEAEは、ベースライン時に存在しなかったか、またはベースライン時に存在し治療期間中に悪化したすべての事象とした。The United States National Cancer Institute Common Toxicity Criteria(Ver. 1)を用いてTEAEの重症度を評価した。 | 末梢血中芽球消失 | 骨髄中芽球5%以下 | ヘモグロビン9g/dL以上 | 好中球数1,500/ μ L以上 | 血小板数100,000/ μ L以上 | | 赤血球輸血、血小板輸血に依存しない 髄外病変を認めない | | |
| 末梢血中芽球消失 | 骨髄中芽球5%以下 | ヘモグロビン9g/dL以上 | | | | | | | | |
| 好中球数1,500/ μ L以上 | 血小板数100,000/ μ L以上 | | | | | | | | | |
| 赤血球輸血、血小板輸血に依存しない 髄外病変を認めない | | | | | | | | | | |
| データカットオフ日 | 2002年2月28日 | | | | | | | | | |

2) ベースラインの患者背景

| 項目 | 患者数(%) | | |
|---------------------|-------------|-------------|----------|
| | 60歳未満(120例) | 60歳以上(157例) | 全例(277例) |
| 年齢(歳) | | | |
| 中央値 | 47 | 68 | 61 |
| 範囲 | 20-59 | 60-87 | 20-87 |
| 性別 | | | |
| 女性 | 60(50) | 66(42) | 126(45) |
| 男性 | 60(50) | 91(58) | 151(55) |
| 人種 | | | |
| 白人 | 110(92) | 154(98) | 264(95) |
| 黒人 | 4(3) | 2(1) | 6(2) |
| アジア人 | 2(2) | — | 2(<1) |
| その他 | 4(3) | 1(<1) | 5(2) |
| 初回寛解期間(月) | | | |
| 中央値 | 10.9 | 9.9 | 10.6 |
| 範囲 | 4-117 | 2-74 | 2-117 |
| 6ヵ月未満 | 5(4) | 32(20) | 37(13) |
| 6~12ヵ月 | 62(52) | 62(39) | 124(45) |
| 12ヵ月以上 | 53(44) | 63(40) | 116(42) |
| 染色体異常による予後分類 | | | |
| 予後良好 | 5(4) | 1(1) | 6(2) |
| 予後中間 | 58(48) | 54(34) | 112(40) |
| 予後不良 | 24(20) | 39(25) | 63(23) |

IV. 国内外における臨床成績（有効性・安全性）

3) 有効性

奏効率[主要評価項目]

奏効率は26%(71/277例)、CR率は13%(35/277例)、CRp率は13.0%(36/277例)でした。
60歳未満及び60歳以上の奏効率はそれぞれ28%(33/120例)及び24%(38/157例)でした。

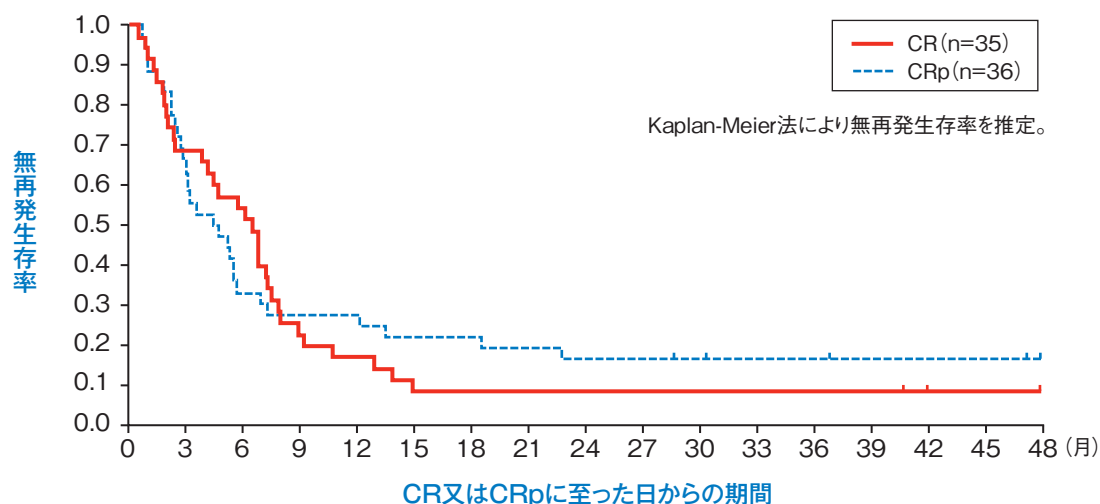
| 寛解タイプ | 60歳未満(120例) | | 60歳以上(157例) | | 全例(277例) | |
|-------|-------------|---------|-------------|---------|----------|---------|
| | 患者数(%) | 95%信頼区間 | 患者数(%) | 95%信頼区間 | 患者数(%) | 95%信頼区間 |
| CR | 16(13) | 8-21 | 19(12) | 7-18 | 35(13) | 9-17 |
| CRp | 17(14) | 8-22 | 19(12) | 7-18 | 36(13) | 9-18 |
| 奏効率 | 33(28) | 20-36 | 38(24) | 18-32 | 71(26) | 21-31 |

寛解達成までの期間[副次評価項目]

CR達成(35例)までの期間中央値(95%信頼区間)は、66.0(52~79)日、CRp達成(36例)までは65.5(51~75)日でした。

無再発生存期間[副次評価項目]

奏効例(71例)における50%無再発生存期間は5.2ヵ月で、CR例6.3ヵ月、CRp例4.5ヵ月であり、両群間に有意差は認められませんでした。奏効例における年齢別の無再発生存期間中央値は60歳未満(33例)6.1ヵ月、60歳以上(38例)4.2ヵ月で群間に有意差が認められました($p=0.008$ 、Log-rank検定)。

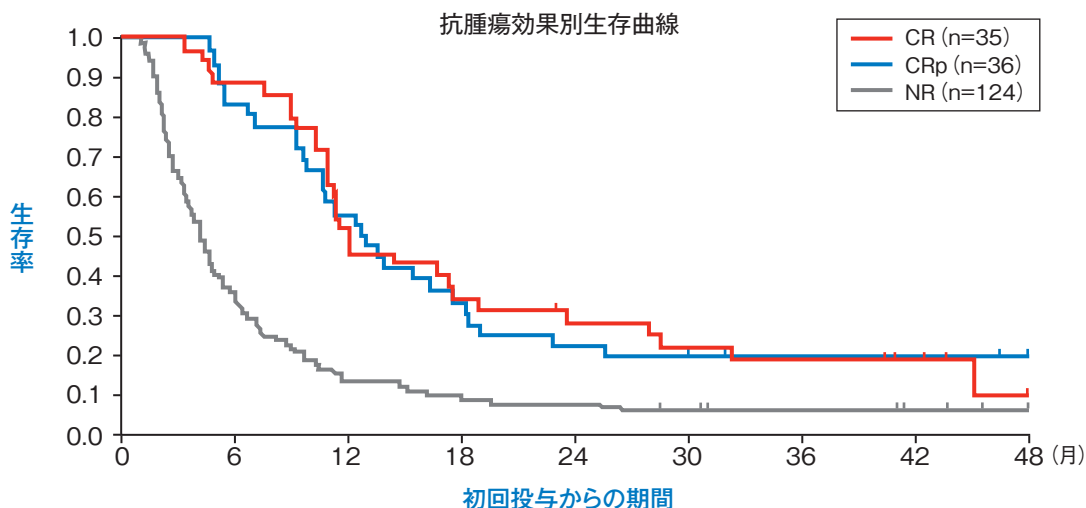


全生存期間[副次評価項目]

全277例の生存期間中央値は4.8ヵ月でした。

OS期間中央値は、CR例が12.2ヵ月、CRp例が12.8ヵ月、非奏効例が4.2ヵ月であり、奏効例と非奏効例で有意差が認められました($p < 0.001$ 、Log-rank 検定)。また、年齢別のOS期間中央値は60歳未満例が5.3ヵ月、60歳以上例が4.5ヵ月であり、群間に有意差が認められました($p = 0.005$ 、Log-rank 検定)。

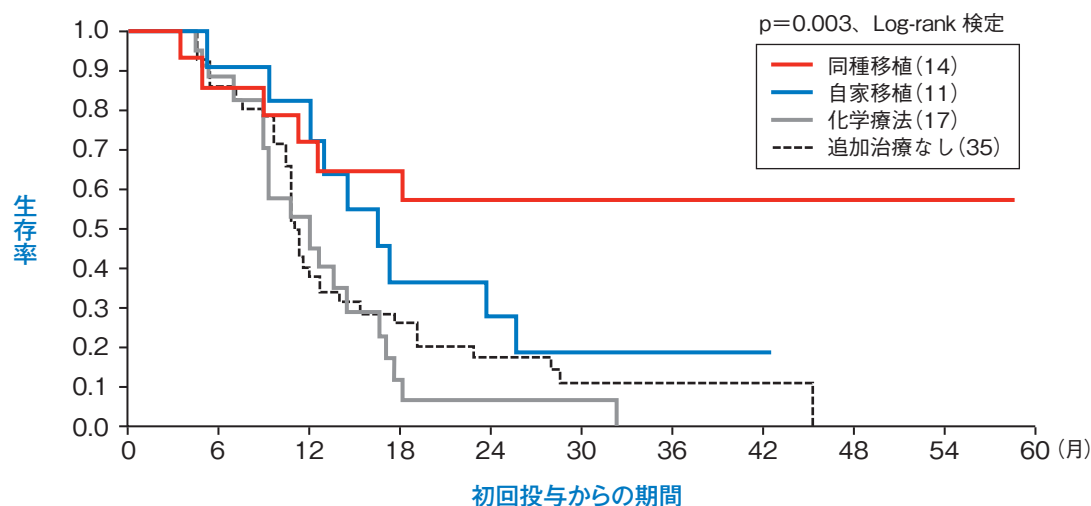
マイロターゲットを2回以上投与された患者における全生存期間



マイロターゲット投与後の追加治療別全生存

マイロターゲット投与後に完全寛解を達成した症例の造血細胞移植状況別全生存は、下記のとおりでした。

| 治療(例数) | OS期間中央値 |
|------------|---------|
| 同種移植(14) | 18.3ヵ月超 |
| 自家移植(11) | 16.5ヵ月 |
| 化学療法(17) | 12.2ヵ月 |
| 追加治療なし(35) | 11.2ヵ月 |



IV. 国内外における臨床成績（有効性・安全性）

骨髄機能の回復に対する作用[副次評価項目]

好中球数の回復期間

本剤の初回投与から好中球数の回復(500/ μ L以上)までの期間中央値は、CR例(35例)で40日、CRp例(36例)で43日、非寛解例(205例)で51日であり、寛解例と非寛解例との間に有意差が認められました($p < 0.001$ 、Log-rank検定)。

血小板数の回復期間

本剤の初回投与から血小板数の回復(25,000/ μ L以上)までの期間中央値は、CR例(35例)で36日、CRp例(36例)で51日、非寛解例(205例)で61日であり、寛解例と非寛解例との間($p = 0.008$ 、Log-rank検定)及びCR例とCRp例との間に有意差が認められました($p < 0.001$ 、Log-rank検定)。

4) 安全性

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%)、無力症(36%)、下痢(32%)及び腹痛(32%)でした。

主な臨床検査の異常変動(グレード3又は4^{注)})は、血小板減少(99%)、総好中球数減少(98%)、白血球減少(96%)、ヘモグロビン減少(52%)、総ビリルビン変動(29%)、AST(GOT)変動(18%)及びALT(GPT)変動(9%)でした。(承認時¹⁰⁾)

注) グレード分類はNCI-CTC ver.1.0を基準とした。

海外第Ⅱ相臨床試験における発現頻度10%以上の有害事象

| 器官別大分類 | 有害事象 | 症例数(%) (n=277) | 器官別大分類 | 有害事象 | 症例数(%) (n=277) |
|--------|----------|-------------------|-----------|------------|-------------------|
| 全身 | 発熱 | 227 (81.9%) | 血液及びリンパ系 | 血小板減少 | 139 (50.2%) |
| | 悪寒 | 183 (66.1%) | | 白血球減少 | 129 (46.6%) |
| | 頭痛 | 102 (36.8%) | | 貧血 | 60 (21.7%) |
| | 無力症 | 100 (36.1%) | | 点状出血 | 54 (19.5%) |
| | 腹痛 | 88 (31.8%) | | 斑状出血 | 28 (10.1%) |
| | 敗血症 | 73 (26.4%) | | 代謝及び栄養系 | 低カリウム血症 |
| | 疼痛 | 49 (17.7%) | 乳酸脱水素酵素増加 | | 45 (16.2%) |
| | 好中球減少性発熱 | 48 (17.3%) | 末梢性浮腫 | | 40 (14.4%) |
| | 背部痛 | 38 (13.7%) | ビリルビン血症 | | 33 (11.9%) |
| 心臓血管系 | 低血圧 | 55 (19.9%) | 高血糖 | | 29 (10.5%) |
| | 高血圧 | 43 (15.5%) | 低カルシウム血症 | 29 (10.5%) | |
| | 出血 | 30 (10.8%) | 神経系 | 浮動性めまい | 33 (11.9%) |
| | 頻脈 | 28 (10.1%) | | 不眠症 | 33 (11.9%) |
| 消化器系 | 悪心 | 188 (67.9%) | 呼吸器系 | 鼻出血 | 78 (28.2%) |
| | 嘔吐 | 162 (58.5%) | | 呼吸困難 | 73 (26.4%) |
| | 下痢 | 90 (32.5%) | | 咳嗽増加 | 47 (17.0%) |
| | 食欲不振 | 69 (24.9%) | | 肺炎 | 35 (12.6%) |
| | 口内炎 | 69 (24.9%) | | 咽頭炎 | 33 (11.9%) |
| | 肝機能検査値異常 | 66 (23.8%) | 皮膚及び付属器 | 単純ヘルペス | 59 (21.3%) |
| | 便秘 | 63 (22.7%) | | 発疹 | 51 (18.4%) |
| | 消化不良 | 28 (10.1%) | | | |

(2005年7月 承認時社内集計)

海外第Ⅱ相臨床試験における主な臨床検査の異常変動(グレード3又は4)

| 検査項目 | 症例数(%) (n=277) | 検査項目 | 症例数(%) (n=277) |
|----------|-------------------|------------|-------------------|
| 血小板減少 | 272/276 (98.6%) | 総ビリルビン変動 | 80/274 (29.2%) |
| 総好中球数減少 | 267/272 (98.2%) | AST(GOT)変動 | 49/274 (17.9%) |
| 白血球減少 | 266/276 (96.4%) | ALT(GPT)変動 | 26/274 (9.5%) |
| ヘモグロビン減少 | 143/276 (51.8%) | | |

(2005年7月 承認時社内集計)

V. 市販後調査結果 (PMS)

1 使用成績調査(全例調査)の概要

マイロターグ点滴静注用5mgは、2005年7月25日に「再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病」を
効能・効果として承認を取得し、同年9月22日に発売を開始いたしました。

本項では、再審査申請書類の中から使用成績調査(全例調査)の結果の概要をご紹介します。
使用成績調査の概要は表V-1に示すとおりです。

表V-1 使用成績調査の概要

| |
|---|
| <p>1. 目的 再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病患者を対象として、本剤の投与時における以下の事項について問題点、疑問点等を把握することを目的とする。</p> <ul style="list-style-type: none">1)有害事象の発現状況2)安全性、有効性等に影響を与えられ得る要因3)静脈閉塞性肝疾患の発現率の推定、および静脈閉塞性肝疾患の発現に影響を与えられ得る要因の検討4)感染症、出血、Infusion reaction(アナフィラキシー反応を含む)、肺障害、腫瘍崩壊症候群の発現状況5)無再発生存期間および生存期間 |
| <p>2. 調査予定症例数 解析対象症例数：300例</p> |
| <p>3. 調査を予定する診療科別の施設数 以下に示す施設選定基準を満たす血液内科、内科を中心に約300施設</p> <ul style="list-style-type: none">1)使用成績調査(全例調査)の協力施設2)使用患者の状態急変時に、緊急対応が可能な施設またはそれらの施設と連携可能な施設3)本剤投与時に、感染予防として無菌状態に近い状況を確認できる施設4)急性骨髄性白血病患者の専門治療が可能な医師(日本血液学会認定専門医)が常勤している施設 |
| <p>4. 調査方法 中央登録方式による全例調査</p> |
| <p>5. 調査期間 調査期間：2005年9月22日～2010年12月14日 登録期間：2005年9月22日～2007年8月17日</p> |

2 調査結果

1) 症例構成

発売開始(2005年9月22日)から2010年5月16日までに、275施設より852症例の患者登録があり、261施設より758症例の調査票(調査票Ⅰ【投与期】758冊、調査票Ⅱ【投与後6ヵ月】469冊、追跡調査票【1年後】199冊、【1年半後】127冊、【2年後】88冊)を収集し、2010年12月14日付けで、収集された全ての調査票のデータを固定し、全例調査を終了しました。そのうち安全性評価除外症例として5例を除外した753症例を安全性評価対象症例として安全性の検討を行いました。また、安全性評価対象症例753例から調査票Ⅱ未収集症例(生存例)等の225例を除いた528例を有効性評価対象症例として有効性の検討を行いました(図V-1)。

図V-1 症例構成

| | | | |
|------------|------|----------------|------|
| 登録症例数* | 852例 | | |
| | | 調査票未収集症例数 | 94例 |
| | | 内訳 | |
| | | 未投与・投与延期症例 | 46例 |
| | | 調査票未収集症例 | 48例 |
| 調査票収集症例数 | 758例 | | |
| | | 安全性評価除外症例数 | 5例 |
| | | 内訳 | |
| | | 信頼性が保証されていない症例 | 3例 |
| | | その他、特殊症例 | 2例 |
| 安全性評価対象症例数 | 753例 | | |
| | | 有効性評価除外症例数** | 225例 |
| | | 内訳 | |
| | | 調査票Ⅱ未収集症例(生存例) | 37例 |
| | | 承認適応外疾患症例 | 21例 |
| | | 承認用法外症例 | 116例 |
| | | 有効性評価未判定症例 | 28例 |
| | | 有効性評価「判定不能」症例 | 89例 |
| | | その他、特殊症例 | 1例 |
| 有効性評価対象症例数 | 528例 | | |

*:登録症例の重複あり(投与延期による再登録症例)

** :除外理由の重複あり

V. 市販後調査結果 (PMS)

2) 患者背景

安全性評価対象症例753例の患者背景要因は表V-2に示すとおりです。

表V-2 患者背景要因

| 患者背景要因 | | 対象症例数 | 構成比 |
|------------------|-----------|-------|-------|
| 性別 | 男 | 437 | 58.0% |
| | 女 | 316 | 42.0% |
| 年齢 | 15歳未満 | 20 | 2.7% |
| | 15~25歳未満 | 22 | 2.9% |
| | 25~35歳未満 | 39 | 5.2% |
| | 35~45歳未満 | 42 | 5.6% |
| | 45~55歳未満 | 79 | 10.5% |
| | 55~65歳未満 | 184 | 24.4% |
| | 65~75歳未満 | 235 | 31.2% |
| | 75歳以上 | 132 | 17.5% |
| 年齢(基礎統計量) | 平均値 | 60歳 | |
| | 最小値 | 1歳 | |
| | 最大値 | 90歳 | |
| 投与前PS* | 0 | 174 | 23.1% |
| | 1 | 220 | 29.2% |
| | 2 | 117 | 15.5% |
| | 3 | 82 | 10.9% |
| | 4 | 27 | 3.6% |
| | 不明・未記載 | 133 | 17.7% |
| 対象疾患 | 承認適応疾患 | 732 | 97.2% |
| | 承認適応外疾患 | 21 | 2.8% |
| FAB分類 (n=732) | M0 | 55 | 7.3% |
| | M1 | 114 | 15.1% |
| | M2 | 300 | 39.8% |
| | M3 | 27 | 3.6% |
| | M4 | 96 | 12.7% |
| | M5 | 60 | 8.0% |
| | M6 | 25 | 3.3% |
| | M7 | 12 | 1.6% |
| | 未確定 | 41 | 5.4% |
| | 不明・未記載 | 2 | 0.3% |
| 再発回数 (n=501) | 1回 | 308 | 40.9% |
| | 2回 | 130 | 17.3% |
| | 3回 | 37 | 4.9% |
| | 4回以上 | 25 | 3.3% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0.1% |
| CR歴 (n=732) | CR歴なし(難治) | 230 | 30.5% |
| | CR歴あり | 501 | 66.5% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0.1% |
| アレルギー歴 | 無 | 624 | 82.9% |
| | 有 | 119 | 15.8% |
| | 不明・未記載 | 10 | 1.3% |

* : ECOG のPerformance Status

| 患者背景要因 | | 対象症例数 | 構成比 | |
|-----------------|-------------------------------|--------|-------|-------|
| 既往歴 | 静脈閉塞性肝疾患 | 無 | 752 | 99.9% |
| | | 有 | 1 | 0.1% |
| | GVHD | 無 | 672 | 89.2% |
| | | 有 | 79 | 10.5% |
| | | 不明 | 2 | 0.3% |
| | その他 | 無 | 442 | 58.7% |
| | | 有 | 305 | 40.5% |
| | | 不明 | 6 | 0.8% |
| | 合併症 | 肝機能障害 | 無 | 595 |
| 有 | | | 156 | 20.7% |
| 不明・未記載 | | | 2 | 0.3% |
| 腎機能障害 | | 無 | 716 | 95.1% |
| | | 有 | 36 | 4.8% |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0.1% |
| 肺疾患 | | 無 | 679 | 90.2% |
| | | 有 | 72 | 9.6% |
| | | 不明・未記載 | 2 | 0.3% |
| 感染症 | | 無 | 563 | 74.8% |
| | | 有 | 188 | 25.0% |
| | | 不明・未記載 | 2 | 0.3% |
| 心疾患 | | 無 | 659 | 87.5% |
| | | 有 | 93 | 12.4% |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0.1% |
| その他 | | 無 | 415 | 55.1% |
| | | 有 | 336 | 44.6% |
| | | 不明・未記載 | 2 | 0.3% |
| 対象疾患に 対する治療歴 | 寛解導入化学療法 | 無 | 12 | 1.6% |
| | | 有 | 740 | 98.3% |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0.1% |
| | 造血幹細胞移植 | 無 | 611 | 81.1% |
| | | 有 | 142 | 18.9% |
| | 造血幹細胞移植「有」の内訳 (n=146:重複あり) | 自家移植 | 11 | 1.5% |
| | | 同種移植 | 135 | 17.9% |
| | 同種移植「有」の内訳 (n=135) | フル移植 | 89 | 11.8% |
| | | ミニ移植 | 31 | 4.1% |
| フル移植+ミニ移植 | | 15 | 2.0% | |
| 投与回数 | 1回 | 280 | 37.2% | |
| | 2回 | 444 | 59.0% | |
| | 3回 | 13 | 1.7% | |
| | 4回 | 12 | 1.6% | |
| | 5回 | 1 | 0.1% | |
| | 6回 | 3 | 0.4% | |

(次頁に続く)

V. 市販後調査結果 (PMS)

表V-2 患者背景要因(つづき)

| 患者背景要因 | | 対象症例数 | 構成比 | |
|----------------------------|--------------------------|--------|-------|-------|
| 1日投与量 (1回目) | 5mg/m ² 未満 | 25 | 3.3% | |
| | 5~7mg/m ² 未満 | 66 | 8.8% | |
| | 7~9mg/m ² 未満 | 22 | 2.9% | |
| | 9mg/m ² | 634 | 84.2% | |
| | 9mg/m ² 超 | 1 | 0.1% | |
| | その他 | 5 | 0.7% | |
| 1日投与量 (2回目) (n=473) | 5mg/m ² 未満 | 20 | 4.2% | |
| | 5~7mg/m ² 未満 | 37 | 7.8% | |
| | 7~9mg/m ² 未満 | 9 | 1.9% | |
| | 9mg/m ² | 402 | 85.0% | |
| | 9mg/m ² 超 | 2 | 0.4% | |
| | その他 | 3 | 0.6% | |
| 総投与量 | 9mg/m ² 未満 | 57 | 7.6% | |
| | 9~18mg/m ² 未満 | 285 | 37.8% | |
| | 18mg/m ² | 383 | 50.9% | |
| | 18mg/m ² 超 | 19 | 2.5% | |
| | その他 | 9 | 1.2% | |
| 1~2回目投与 の間隔 (n=473) | 14日未満 | 26 | 5.5% | |
| | 14日 | 186 | 39.3% | |
| | 15~22日未満 | 143 | 30.2% | |
| | 22~29日未満 | 58 | 12.3% | |
| | 29日以上 | 60 | 12.7% | |
| 本剤投与開始後 の治療 (対象疾患) | 化学療法 | 無 | 327 | 43.4% |
| | | 有 | 426 | 56.6% |
| | 放射線療法 | 無 | 721 | 95.8% |
| | | 有 | 32 | 4.2% |
| | その他 | 無 | 722 | 95.9% |
| | | 有 | 31 | 4.1% |
| 本剤投与開始後 の治療 (対象疾患以外) | 併用薬剤 | 無 | 40 | 5.3% |
| | | 有 | 713 | 94.7% |
| | 併用療法 | 無 | 733 | 97.3% |
| | | 有 | 12 | 1.6% |
| | | 不明・未記載 | 8 | 1.1% |

3) 投与状況

安全性評価対象症例753例のうち、投与1回の症例は280例で全体の37.2%を占めました。投与1回のみで2回目の投与を中止した症例の中止理由は表V-3に示すとおりで、「病状進行」が58.9%と最も多く、次いで「有害事象」21.6%、「患者死亡」4.2%の順でした。

表V-3 2回目投与の中止理由

| 投与中止理由 | | 件数 | 構成比 |
|--------|-------------------|------|--------|
| 病状進行 | | 169 | 58.9% |
| 有害事象 | | 62 | 21.6% |
| その他 | 患者死亡 | 12 | 4.2% |
| | 効果不十分 | 10 | 3.5% |
| | 患者・家族の拒否 | 7 | 2.4% |
| | 当初より予定せず | 7 | 2.4% |
| | 造血幹細胞移植施行 | 6 | 2.1% |
| | CR | 4 | 1.4% |
| | 他の抗癌剤治療を選択(状態が安定) | 4 | 1.4% |
| その他 | 6 | 2.1% | |
| 合計 | | 287 | 100.0% |

(中止理由の重複症例あり)

4) 副作用発現状況

副作用は662例で3,288件(Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.3.0によるGrade3以上の副作用：593例1,803件)報告されました。

本調査における全副作用、Grade3以上の副作用発現症例率はそれぞれ87.92%、78.75%で、承認時までの試験の100.00%、97.50%より低いものでした(p=0.0101、p=0.0019：表V-4)。

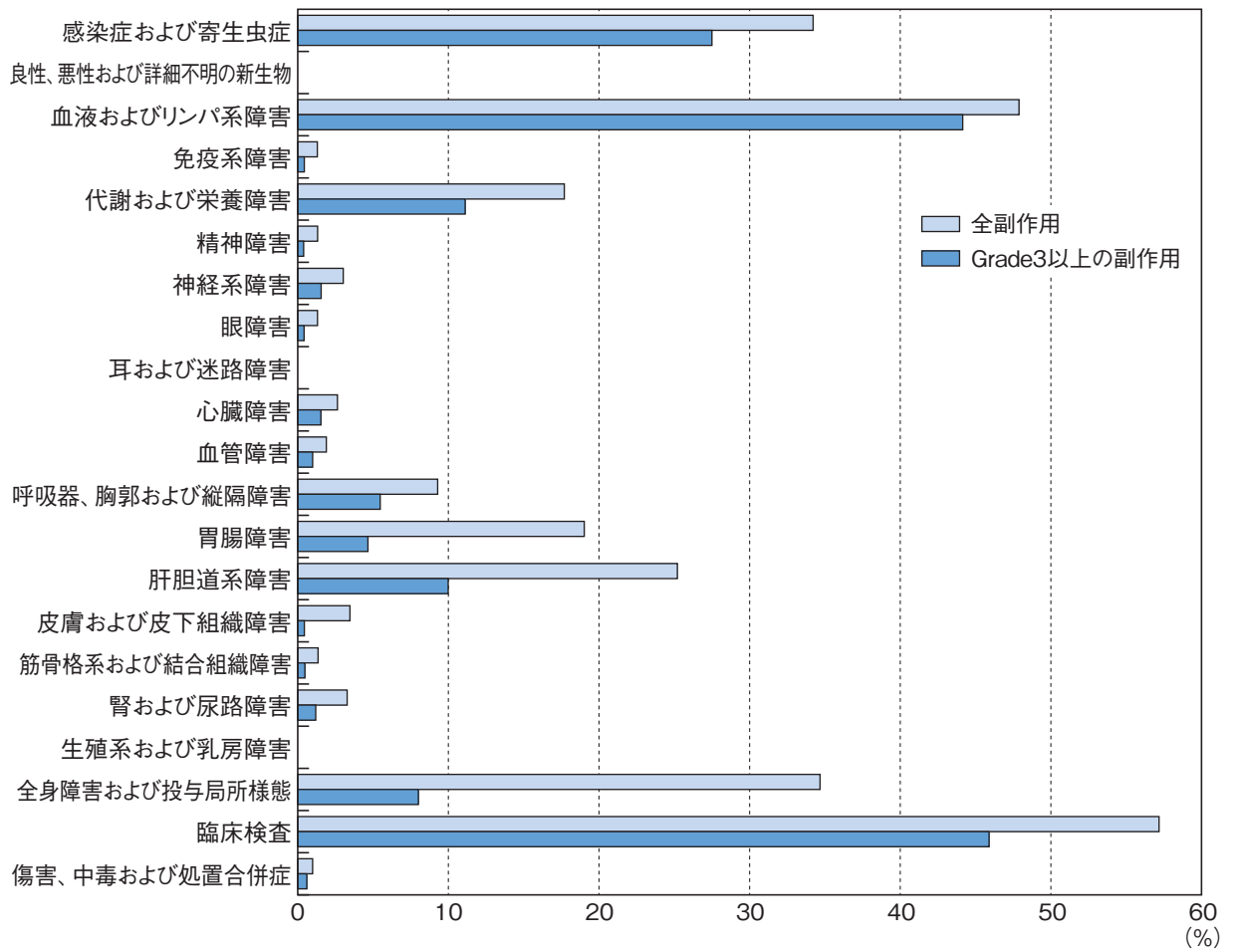
器官別大分類別の副作用発現症例率は、『臨床検査』57.10%(430例：血小板数減少232件、好中球数減少170件、白血球数減少147件等)が最も高く、次いで『血液およびリンパ系障害』47.68%(359例：発熱性好中球減少症251件、貧血102件、播種性血管内凝固58件等)、『全身障害および投与局所様態』34.40%(259例：発熱203件、悪寒64件等)、『感染症および寄生虫症』34.13%(257例：敗血症118件、肺炎58件等)、『肝胆道系障害』25.23%(190例：肝機能異常73件、肝障害54件、静脈閉塞性肝疾患42件等)、『胃腸障害』19.12%(144例：悪心61件、嘔吐20件、下痢18件等)、『代謝および栄養障害』17.40%(131例：低カリウム血症47件、食欲減退37件等)の順でした(図V-2)。

表V-4 副作用発現状況(承認時との比較)

| 副作用の種類 | 時期 | 対象症例数 | 副作用 | | | χ ² 検定 p値 |
|--------------|----------|-------|-------|-------|---------|-------------------------|
| | | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 | |
| 全副作用 | 承認時までの試験 | 40 | 40 | 1,072 | 100.00% | 0.0101 |
| | 使用成績調査 | 753 | 662 | 3,288 | 87.92% | |
| Grade3以上の副作用 | 承認時までの試験 | 40 | 39 | 210 | 97.50% | 0.0019 |
| | 使用成績調査 | 753 | 593 | 1,803 | 78.75% | |

V. 市販後調査結果 (PMS)

図V-2 器官別大分類別の副作用発現症例率



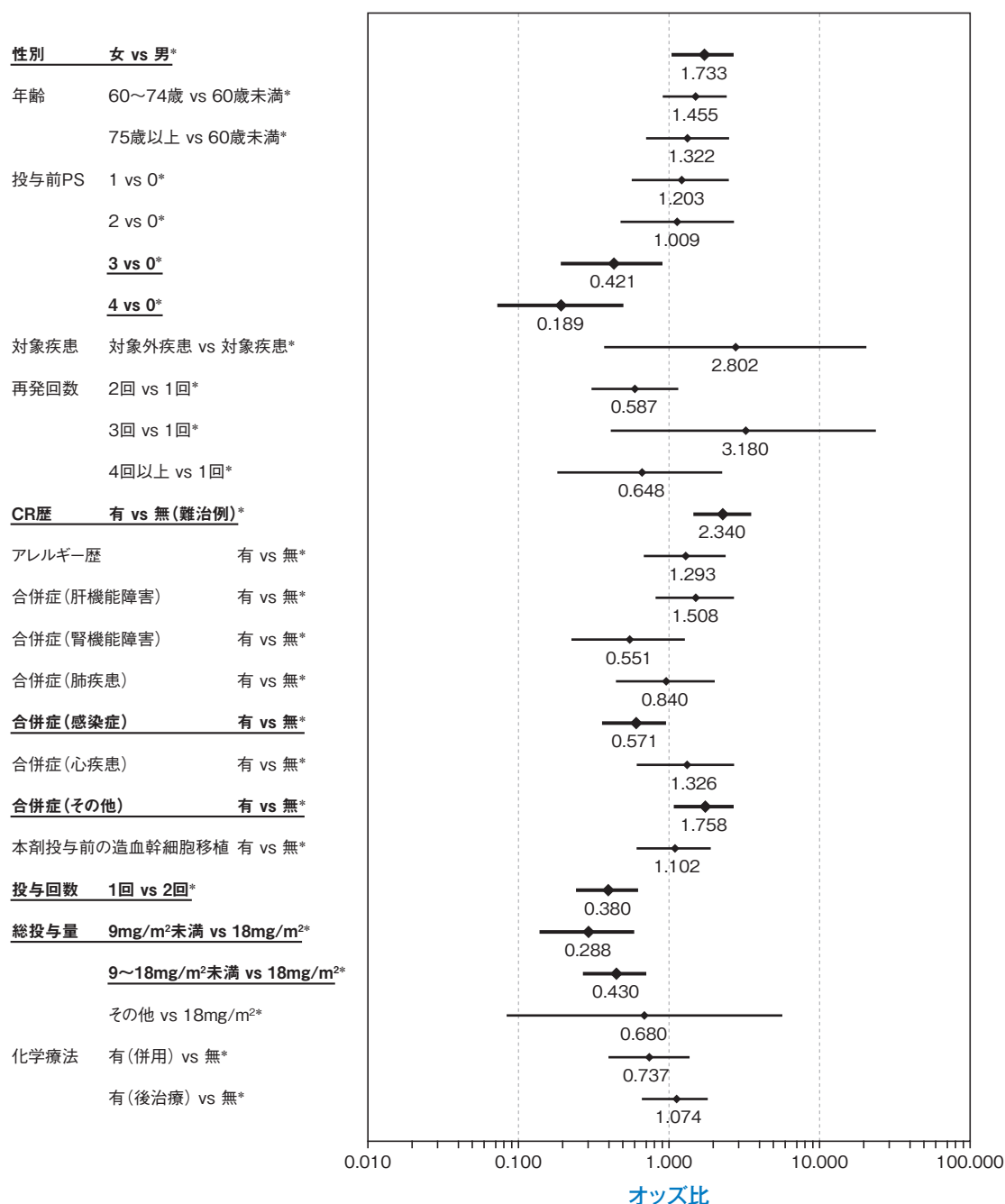
5) 副作用発現に影響を及ぼす要因

患者背景要因と副作用発現との関連性について、ロジスティック回帰モデルを用いた検討を行いました。ロジスティック回帰モデルは、まず、各要因について単変量モデルにより検討し、さらに全ての要因を含めた多変量モデル(フルモデル)および変数選択(変数増加法、 $p=0.05$)を行ったモデルにより検討しました。

各患者背景要因と副作用発現との関連性について、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおける解析結果を図V-3～図V-5に示しました。

検討の結果、全副作用の発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として、性別、投与前PSが考えられました。

図V-3 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(全副作用)

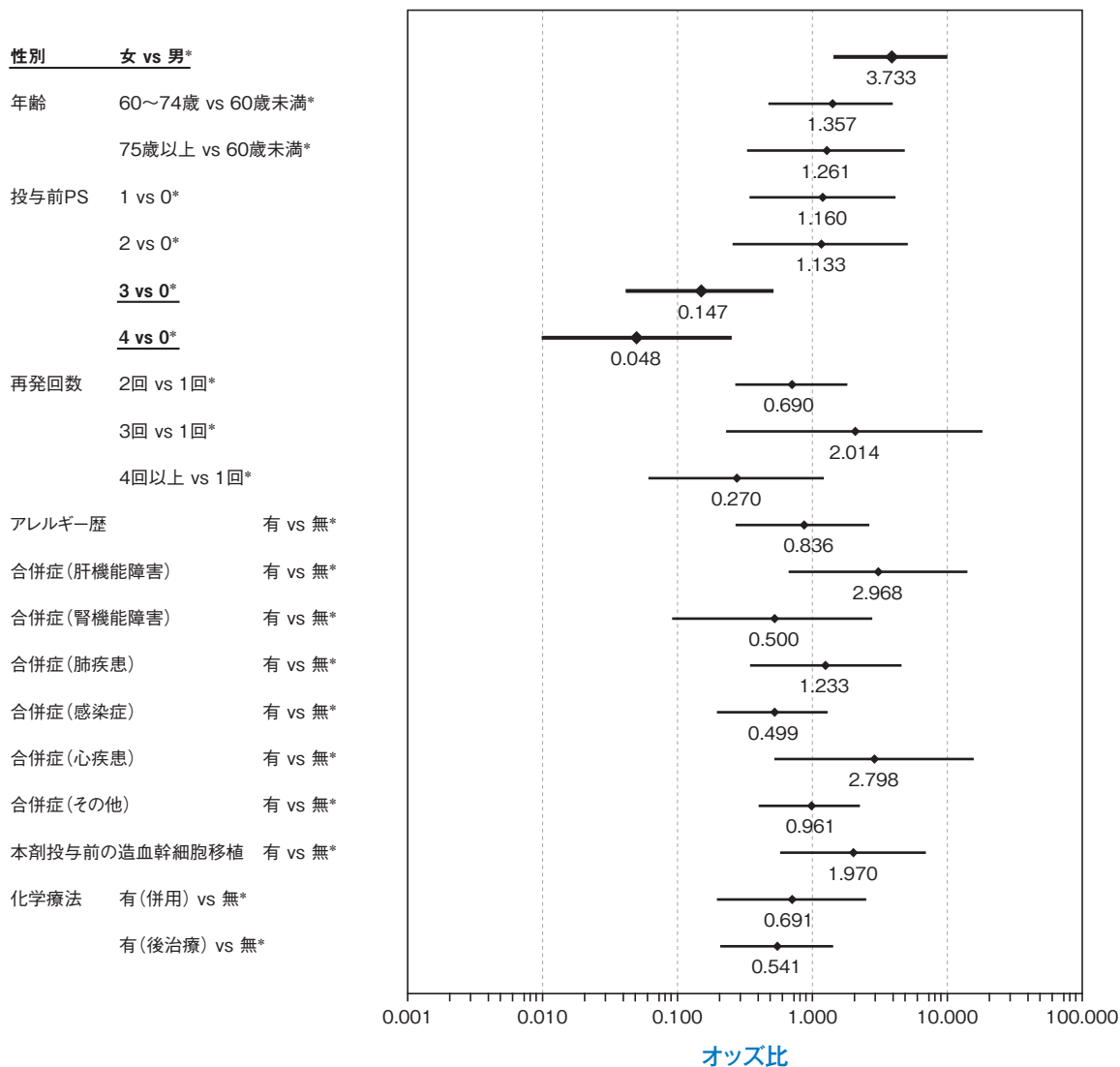


解析症例(各要因毎に当該要因が非欠測の症例):753例、副作用発現症例:662例

*:基準カテゴリー 下線:有意差あり

V. 市販後調査結果 (PMS)

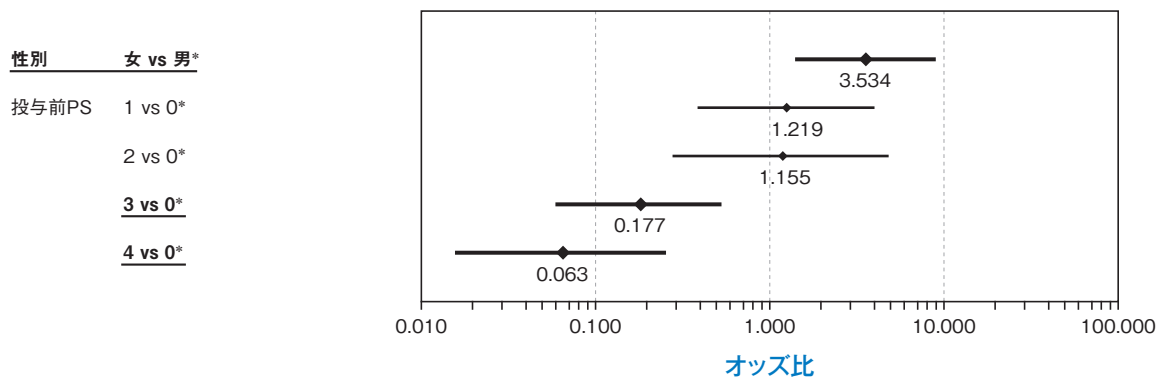
図V-4 多変量モデル(フルモデル)によるロジスティック回帰分析(全副作用)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例):409例、副作用発現症例:378例

*:基準カテゴリー 下線:有意差あり

図V-5 変数選択(変数増加法)を行ったモデルによるロジスティック回帰分析(全副作用)



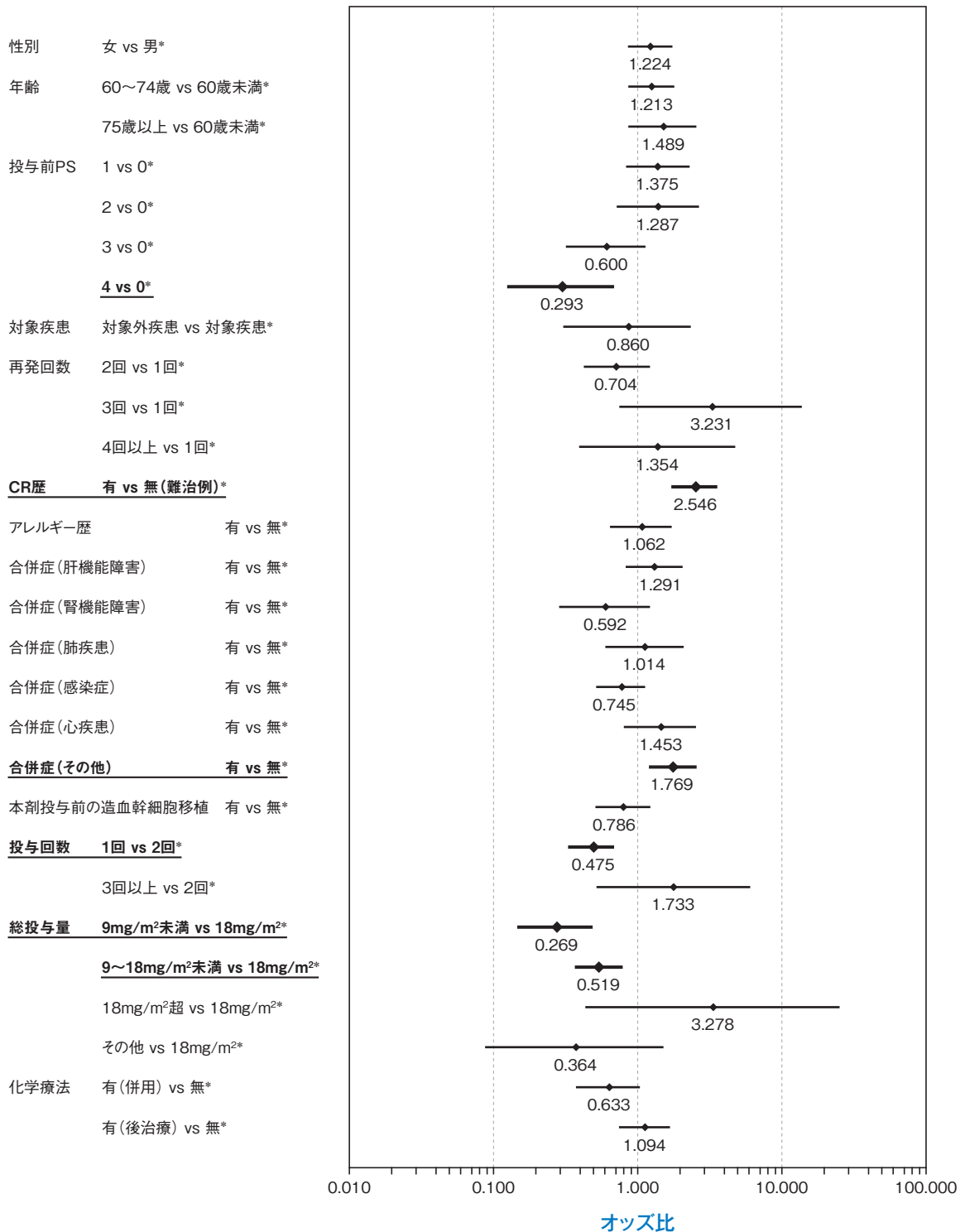
解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例):409例、副作用発現症例:378例

*:基準カテゴリー 下線:有意差あり

各患者背景要因とGrade3以上の副作用発現との関連性について、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおける解析結果を図V-6～図V-8に示しました。

検討の結果、Grade3以上の副作用の発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として、投与前PSが考えられました。

図V-6 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(Grade3以上の副作用)

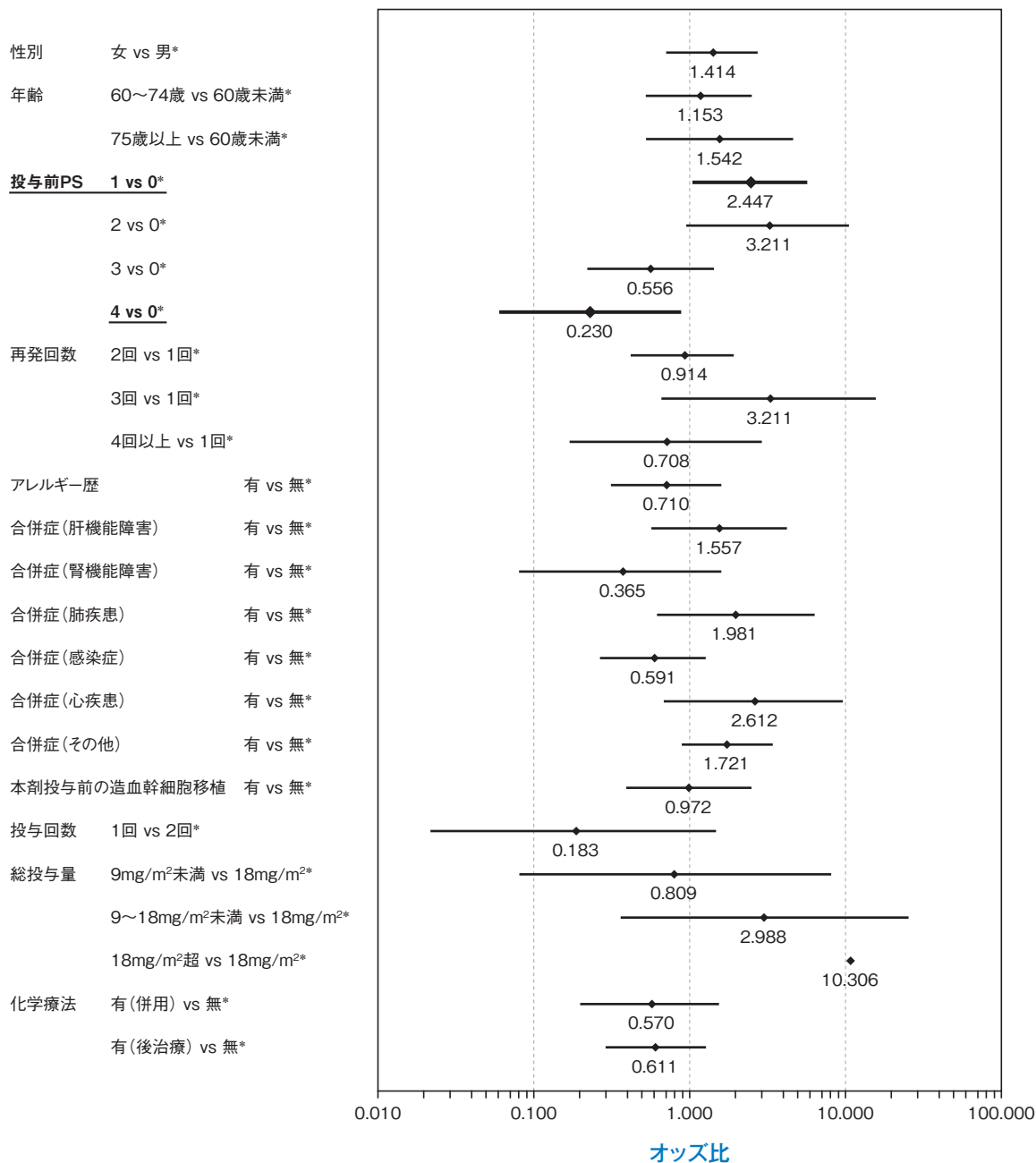


解析症例(各要因毎に当該要因が非欠測の症例):753例、Grade3以上の副作用発現症例:593例

*:基準カテゴリー 下線:有意差あり

V. 市販後調査結果 (PMS)

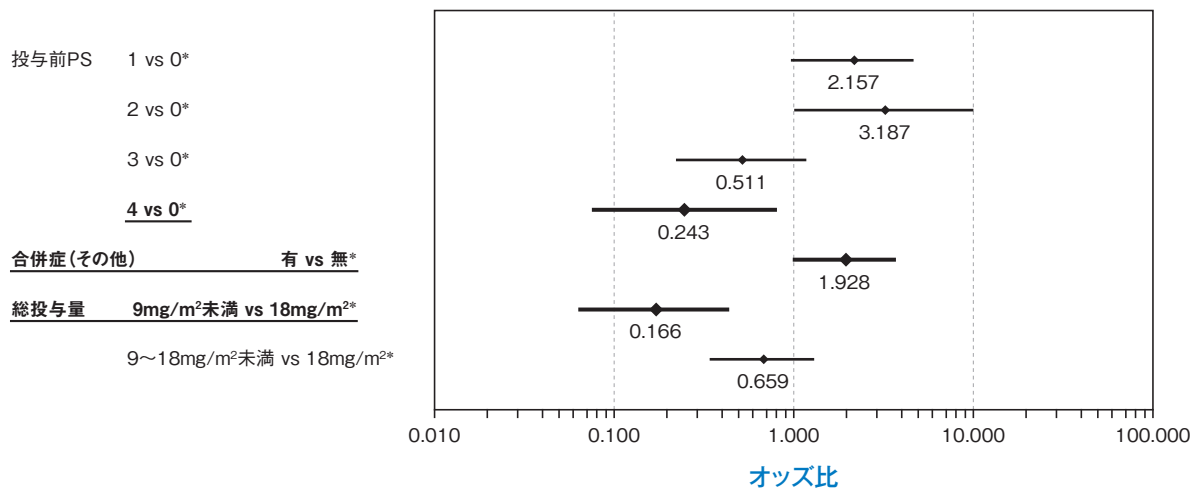
図V-7 多変量モデル(フルモデル)によるロジスティック回帰分析(Grade3以上の副作用)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例):409例、Grade3以上の副作用発現症例:353例

*:基準カテゴリー 下線:有意差あり

図V-8 変数選択(変数増加法)を行ったモデルによるロジスティック回帰分析(Grade3以上の副作用)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例): 409例、Grade3以上の副作用発現症例: 353例

*: 基準カテゴリー 下線: 有意差あり

V. 市販後調査結果 (PMS)

6) 重点調査事項

① 静脈閉塞性肝疾患 (veno-occlusive liver disease : VOD)

A. 静脈閉塞性肝疾患の発現状況

静脈閉塞性肝疾患は42例で42件(Grade3以上の静脈閉塞性肝疾患：33例33件)報告されました。本調査における静脈閉塞性肝疾患、Grade3以上の静脈閉塞性肝疾患の発現症例率は5.58%、4.38%で、承認時までの試験の2.50%、0.00%と比較して有意差は認められませんでした(表V-5)。

Grade別では、Grade1が4件、Grade2が5件、Grade3が13件、Grade4が9件、Grade5が11件でした(図V-9)。

発現時期は、直前の投与日から7日以内が10件、8～14日が17件、15～21日が4件、22～28日が2件、29日以上が9件でした(図V-10)。

転帰は、回復あるいは軽快17件、死亡11件、未回復13件、不明1件でした。

静脈閉塞性肝疾患が発現した42例において、造血幹細胞移植を施行された症例は21例でした。このうち本剤投与前に移植を施行された症例は20例、本剤投与後に移植を施行された症例は6例であり、5例は本剤投与前・後ともに移植を施行された症例でした。なお、造血幹細胞移植の施行がない症例で静脈閉塞性肝疾患が発現した症例は21例でした(表V-6)。

表V-5 静脈閉塞性肝疾患の発現状況(承認時との比較)

| 種類 | 時期 | 対象症例数 | 静脈閉塞性肝疾患 | | | Fisher 検定 p値 |
|-----------------------|----------|-------|----------|------|-------|-----------------|
| | | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 | |
| 全静脈閉塞性肝疾患 | 承認時までの試験 | 40 | 1 | 1 | 2.50% | 0.7178 |
| | 使用成績調査 | 753 | 42 | 42 | 5.58% | |
| Grade3以上の 静脈閉塞性肝疾患 | 承認時までの試験 | 40 | 0 | 0 | 0.00% | 0.4036 |
| | 使用成績調査 | 753 | 33 | 33 | 4.38% | |

表V-6 発現症例の概要(静脈閉塞性肝疾患)(その1)

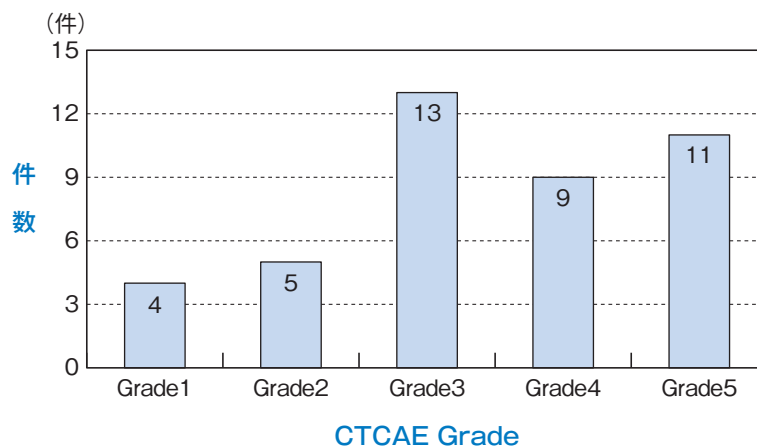
| No | 性別 | 年齢 | 投与回数 | 投与量(mg/m ²) | | | | | | 投与間隔 | Grade | 発現時期 | 直前投与～発現の期間 | 転帰 |
|----|----|-------|------|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|---------------------------|-------|------|------------|-----|
| | | | | 1回目 | 2回目 | 3回目 | 4回目 | 5回目 | 6回目 | | | | | |
| 1 | 女 | 30歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 15日 | 5 | 2回目 | 130日 | 死亡 |
| 2 | 男 | 10歳代 | 1回 | 6 | — | — | — | — | — | — | 1 | 1回目 | 8日 | 回復 |
| 3 | 女 | 40歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 2 | 1回目 | 80日 | 回復 |
| 4 | 男 | 30歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 37日 | 5 | 2回目 | 93日 | 死亡 |
| 5 | 男 | 40歳代 | 3回 | 3 | 3 | 3 | — | — | — | 4日 4日 | 3 | 3回目 | 93日 | 未回復 |
| 6 | 男 | 40歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 3 | 1回目 | 3日 | 未回復 |
| 7 | 女 | 50歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 2 | 1回目 | 10日 | 回復 |
| 8 | 男 | 50歳代 | 1回 | 6 | — | — | — | — | — | — | 3 | 1回目 | 14日 | 軽快 |
| 9 | 男 | 30歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 4 | 1回目 | 2日 | 未回復 |
| 10 | 女 | 40歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 4 | 1回目 | 9日 | 未回復 |
| 11 | 女 | 50歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 3 | 1回目 | 4日 | 回復 |
| 12 | 男 | 50歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 16日 | 4 | 2回目 | 15日 | 軽快 |
| 13 | 女 | 10歳未満 | 1回 | 6 | — | — | — | — | — | — | 1 | 1回目 | 6日 | 回復 |
| 14 | 女 | 30歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 15日 | 3 | 2回目 | 3日 | 未回復 |
| 15 | 男 | 50歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 2 | 1回目 | 2日 | 回復 |
| 16 | 女 | 20歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 15日 | 3 | 1回目 | 6日 | 軽快 |
| 17 | 女 | 20歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 15日 | 5 | 2回目 | 15日 | 死亡 |
| 18 | 男 | 50歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 5 | 1回目 | 15日 | 死亡 |
| 19 | 女 | 40歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 4 | 1回目 | 9日 | 未回復 |
| 20 | 男 | 30歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 3 | 1回目 | 10日 | 回復 |
| 21 | 女 | 40歳代 | 2回 | 3 | 3 | — | — | — | — | 78日 | 4 | 2回目 | 75日 | 未回復 |
| 22 | 男 | 60歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 15日 | 2 | 2回目 | 15日 | 未回復 |
| 23 | 男 | 50歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 3 | 1回目 | 3日 | 不明 |
| 24 | 男 | 60歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 16日 | 5 | 2回目 | 39日 | 死亡 |
| 25 | 男 | 60歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 5 | 1回目 | 11日 | 死亡 |
| 26 | 男 | 50歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 5 | 1回目 | 11日 | 死亡 |
| 27 | 男 | 70歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 1 | 1回目 | 8日 | 回復 |
| 28 | 女 | 50歳代 | 2回 | 6 | 4.5 | — | — | — | — | 15日 | 4 | 2回目 | 14日 | 軽快 |
| 29 | 女 | 70歳代 | 5回 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | — | 265日 63日 54日 74日 | 1 | 5回目 | 8日 | 軽快 |
| 30 | 男 | 60歳代 | 1回 | 7.3 | — | — | — | — | — | — | 3 | 1回目 | 12日 | 未回復 |
| 31 | 男 | 70歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 15日 | 5 | 2回目 | 88日 | 死亡 |
| 32 | 男 | 70歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 3 | 1回目 | 8日 | 未回復 |
| 33 | 女 | 60歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 20日 | 4 | 2回目 | 27日 | 未回復 |
| 34 | 男 | 60歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 4 | 1回目 | 10日 | 未回復 |
| 35 | 男 | 60歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 2 | 1回目 | 8日 | 回復 |
| 36 | 男 | 60歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 15日 | 3 | 2回目 | 38日 | 回復 |
| 37 | 男 | 50歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 3 | 1回目 | 3日 | 回復 |
| 38 | 女 | 70歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 8日 | 5 | 2回目 | 24日 | 死亡 |
| 39 | 女 | 50歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 15日 | 3 | 2回目 | 5日 | 軽快 |
| 40 | 男 | 80歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 4 | 1回目 | 9日 | 未回復 |
| 41 | 男 | 60歳代 | 1回 | 9 | — | — | — | — | — | — | 5 | 1回目 | 10日 | 死亡 |
| 42 | 男 | 80歳代 | 2回 | 9 | 9 | — | — | — | — | 29日 | 5 | 2回目 | 63日 | 死亡 |

V. 市販後調査結果 (PMS)

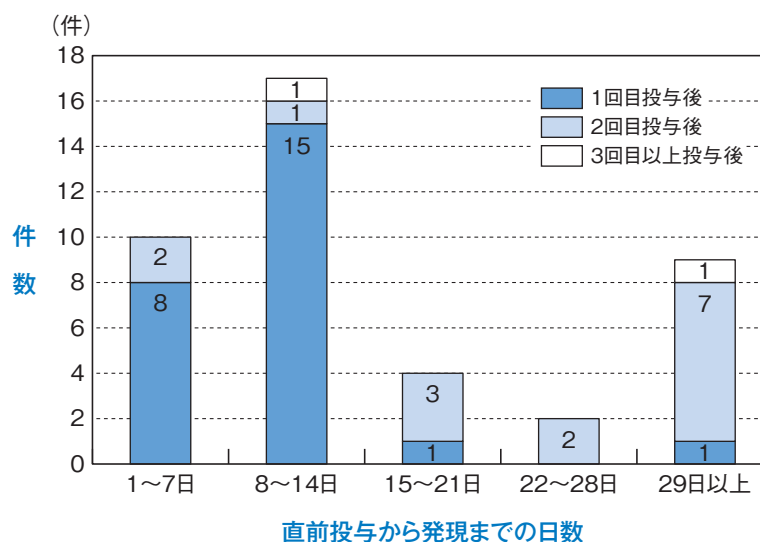
表V-6 発現症例の概要(静脈閉塞性肝疾患)(その2)

| No | 投与前の造血幹細胞移植 | | | | 投与後の造血幹細胞移植 | | | | 既往歴 静脈閉塞性 肝疾患 | 合併症 | |
|----|-------------|----|-----------|--------------|-------------|----|------|------------|---------------------|-------|-----|
| | 有無 | 回数 | 種類 | 最終施行～投与開始の期間 | 有無 | 回数 | 種類 | 投与開始～施行の期間 | | 肝機能障害 | 感染症 |
| 1 | 有 | 2回 | フル移植、フル移植 | 190日 | 有 | 1回 | フル移植 | 127日 | 無 | 有 | 有 |
| 2 | 有 | 1回 | フル移植 | 138日 | 有 | 1回 | ミニ移植 | 53日 | 無 | 無 | 無 |
| 3 | 有 | 2回 | フル移植、フル移植 | 821日 | 有 | 1回 | ミニ移植 | 65日 | 無 | 有 | 無 |
| 4 | 有 | 1回 | フル移植 | 496日 | 有 | 1回 | フル移植 | 85日 | 無 | 有 | 無 |
| 5 | 有 | 1回 | フル移植 | 98日 | 有 | 1回 | ミニ移植 | 27日 | 無 | 無 | 無 |
| 6 | 有 | 2回 | フル移植、フル移植 | 182日 | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 無 |
| 7 | 有 | 1回 | フル移植 | 29日 | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 8 | 有 | 1回 | フル移植 | 78日 | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 無 |
| 9 | 有 | 1回 | フル移植 | 73日 | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 有 |
| 10 | 有 | 2回 | フル移植、ミニ移植 | 49日 | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 有 |
| 11 | 有 | 1回 | ミニ移植 | 120日 | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 無 |
| 12 | 有 | 1回 | フル移植 | 162日 | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 13 | 有 | 1回 | フル移植 | 73日 | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 14 | 有 | 2回 | フル移植、ミニ移植 | 47日 | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 無 |
| 15 | 有 | 1回 | フル移植 | 148日 | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 有 |
| 16 | 有 | 1回 | フル移植 | 185日 | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 無 |
| 17 | 有 | 2回 | フル移植、ミニ移植 | 291日 | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 18 | 有 | 1回 | ミニ移植 | 410日 | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 19 | 有 | 2回 | フル移植、ミニ移植 | 85日 | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 無 |
| 20 | 有 | 1回 | フル移植 | 162日 | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 無 |
| 21 | 無 | - | - | - | 有 | 1回 | フル移植 | 67日 | 無 | 無 | 無 |
| 22 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 有 |
| 23 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 24 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 有 |
| 25 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 有 |
| 26 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 27 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 無 |
| 28 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 有 |
| 29 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 30 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 31 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 32 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 33 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 有 |
| 34 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 35 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 36 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 無 |
| 37 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 有 |
| 38 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 有 | 無 |
| 39 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 40 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 有 |
| 41 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |
| 42 | 無 | - | - | - | 無 | - | - | - | 無 | 無 | 無 |

図V-9 静脈閉塞性肝疾患のGrade



図V-10 静脈閉塞性肝疾患の発現時期



B. 造血幹細胞移植

本剤の投与前または投与後に造血幹細胞移植が施行された症例は176例(投与前のみ施行129例、投与後のみ施行34例、投与前後ともに施行13例)でした。

本剤投与後のみ造血幹細胞移植が施行された症例における静脈閉塞性肝疾患の発現症例率は2.94%であり、施行されなかった症例の3.64%と同程度でしたが、本剤投与前のみ施行された症例、投与前後ともに施行された症例での静脈閉塞性肝疾患の発現症例率はそれぞれ11.63%、30.77%と高いものでした($p=0.0007$ 、 $p=0.0014$ ：表V-7)。

V. 市販後調査結果 (PMS)

表V-7 造血幹細胞移植の有無

| 造血幹細胞移植 | 対象症例数 | 造血幹細胞移植後の静脈閉塞性肝疾患 | | | Fisher 検定 p 値 |
|--------------|-------|-------------------|------|--------|------------------|
| | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 | |
| 移植なし | 577 | 21 | 21 | 3.64% | 0.0007 |
| 本剤投与前のみ移植 | 129* | 15 | 15 | 11.63% | |
| 本剤投与後のみ移植 | 34 | 2 | 1 | 2.94% | |
| 本剤投与前・後ともに移植 | 13 | 4** | 4** | 30.77% | |

*：本剤投与後の移植の有無が「不明」の1例を含む。

**：造血幹細胞移植前に静脈閉塞性肝疾患が発現した1例を除く。

C. 静脈閉塞性肝疾患発現に影響を及ぼす要因

患者背景要因と静脈閉塞性肝疾患発現との関連性については、各要因での静脈閉塞性肝疾患発現症例数および発現症例率を算出(表V-8)し、変数選択(変数増加法)によるロジスティック回帰モデルを用いた検討も行いました。

検討の結果、静脈閉塞性肝疾患発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として、投与前の造血幹細胞移植が考えられ、投与前の造血幹細胞移植「有」における静脈閉塞性肝疾患の発現リスクは、「無」における発現リスクと比較して有意に高いものでした(オッズ比「有/無」：4.430)。

表V-8 患者背景要因別静脈閉塞性肝疾患発現状況一覧表

| 患者背景要因 | | 対象症例数 | 静脈閉塞性肝疾患 | |
|-----------------|-----------|-------|----------|--------|
| | | | 発現症例数 | 発現率 |
| 性別 | 男 | 437 | 26 | 5.95% |
| | 女 | 316 | 16 | 5.06% |
| 年齢 | 60歳未満 | 276 | 26 | 9.42% |
| | 60~75歳未満 | 345 | 12 | 3.48% |
| | 75歳以上 | 132 | 4 | 3.03% |
| 投与前PS | 0 | 174 | 7 | 4.02% |
| | 1 | 220 | 17 | 7.73% |
| | 2 | 117 | 3 | 2.56% |
| | 3 | 82 | 2 | 2.44% |
| | 4 | 27 | 3 | 11.11% |
| | 不明・未記載 | 133 | 10 | 7.52% |
| 対象疾患 | 承認適応疾患 | 732 | 39 | 5.33% |
| | 承認適応外疾患 | 21 | 3 | 14.29% |
| 再発回数 (n=501) | 1回 | 308 | 17 | 5.52% |
| | 2回 | 130 | 10 | 7.69% |
| | 3回 | 37 | 3 | 8.11% |
| | 4回以上 | 25 | 1 | 4.00% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% |
| CR歴 (n=732) | CR歴無(難治例) | 230 | 8 | 3.48% |
| | CR歴有 | 501 | 31 | 6.19% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% |

表V-8 患者背景要因別静脈閉塞性肝疾患発現状況一覧表(続き)

| 患者背景要因 | | | 対象症例数 | 静脈閉塞性肝疾患 | |
|---------------------------|--------------------------|--------|-------|----------|--------|
| | | | | 発現症例数 | 発現率 |
| 既往歴 | 静脈閉塞性肝疾患 | 無 | 752 | 42 | 5.59% |
| | | 有 | 1 | 0 | 0.00% |
| 合併症 | 肝機能障害 | 無 | 595 | 27 | 4.54% |
| | | 有 | 156 | 15 | 9.62% |
| | | 不明・未記載 | 2 | 0 | 0.00% |
| | 感染症 | 無 | 563 | 31 | 5.51% |
| | | 有 | 188 | 11 | 5.85% |
| | | 不明・未記載 | 2 | 0 | 0.00% |
| 対象疾患に対する治療歴 | 造血幹細胞移植 | 無 | 611 | 22 | 3.60% |
| | | 有 | 142 | 20 | 14.08% |
| 投与回数 | 1回 | | 280 | 24 | 8.57% |
| | 2回 | | 444 | 16 | 3.60% |
| | 3回以上 | | 29 | 2 | 6.90% |
| 総投与量 | 9mg/m ² 未満 | | 57 | 5 | 8.77% |
| | 9~18mg/m ² 未満 | | 285 | 22 | 7.72% |
| | 18mg/m ² | | 383 | 14 | 3.66% |
| | 18mg/m ² 超 | | 19 | 1 | 5.26% |
| | その他 | | 9 | 0 | 0.00% |
| 本剤投与後～静脈閉塞性肝疾患発現前の造血幹細胞移植 | 無 | | 705 | 37 | 5.25% |
| | 有 | | 47 | 5 | 10.64% |
| | 不明・未記載 | | 1 | 0 | 0.00% |
| 化学療法 | 無 | | 320 | 22 | 6.88% |
| | 有(併用) | | 110 | 5 | 4.55% |
| | 有(後治療) | | 323 | 15 | 4.64% |

D. 米国で実施した調査との比較

米国において、静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群(VOD/SOS)の発現症例率の推定および関連した危険因子の抽出を主目的とし、重篤な有害事象の発現状況を副次的目的としたProspective Observational Study(POS)が実施されました。

a. VOD/SOSの発現状況

POSの最終報告におけるVOD/SOSの発現症例率は9.13%でした。これは、調査方法、患者背景等が異なることから、単純に比較することはできませんが、本調査の発現症例率5.58%より高いものでした($p=0.0168$)。また、POSにおける重症VOD/SOSの発現症例率は3.94%でした。POSでは主治医判定による重症度、本調査ではGrade判定を用いているため、単純に比較することはできませんが、本調査でのGrade3以上の静脈閉塞性肝疾患の発現症例率4.38%とほぼ同程度でした(表V-9)。

V. 市販後調査結果 (PMS)

表V-9 POSのVOD/SOS発現率と使用成績調査の静脈閉塞性肝疾患発現率

| | 対象症例数 | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 | χ^2 検定 p値 |
|---------------------|-------|-------|------|-------|-------------------|
| POS 全VOD/SOS | 482 | 44 | 44 | 9.13% | 0.0168 |
| 使用成績調査 全VOD | 753 | 42 | 42 | 5.58% | |
| POS 重症のVOD/SOS | 482 | 19 | 19 | 3.94% | 0.7069 |
| 使用成績調査 Grade3以上のVOD | 753 | 33 | 33 | 4.38% | |

b. 造血幹細胞移植

POSにおいて、本剤の投与前または投与後に造血幹細胞移植が施行された症例は143例[投与前のみ施行88例、投与後施行55例(投与前後ともに施行された症例を含む)]でした。

投与前または投与後に造血幹細胞移植が施行された症例のVOD/SOSの発現症例率は13.99%であり、本調査での発現症例率11.93%とほぼ同程度でした(表V-10)。

本剤投与前のみに造血幹細胞移植が施行された症例88例ではVOD/SOSが12例、本剤投与後に施行された症例55例ではVOD/SOSが8例に認められました。

表V-10 本剤投与前/後の造血幹細胞移植の有無別のPOSのVOD/SOS発現率と使用成績調査の静脈閉塞性肝疾患発現率

| | 移植の有無 | 対象症例数 | VOD/SOSまたは静脈閉塞性肝疾患 | |
|--------|-------|-------|--------------------|--------|
| | | | 発現症例数 | 発現症例率 |
| POS | 無 | 333 | 24 | 7.21% |
| | 有 | 143 | 20 | 13.99% |
| | 不明 | 6 | 0 | 0.00% |
| 使用成績調査 | 無 | 577 | 21 | 3.64% |
| | 有 | 176 | 21 | 11.93% |

② 感染症

A. 感染症の発現状況

感染症は257例で331件(Grade3以上の感染症：206例255件)報告されました。

本調査における全感染症の発現症例率は34.13%であり、承認時までの試験の65.00%より有意に低いものでした($p=0.0001$)が、Grade3以上の感染症の発現症例率は27.36%であり、承認時までの試験の12.50%と比較して高いものでした($p=0.0425$)(表V-11)。

主な感染症の種類は、敗血症118件、肺炎58件、口腔ヘルペス11件、帯状疱疹、感染各9件、好中球減少性感染8件、気管支肺アスペルギルス症7件、肺真菌症、敗血症性ショック、全身性真菌症、ブドウ球菌性敗血症各6件、菌血症5件でした(図V-11、図V-12)。

Grade別では、Grade1が29件、Grade2が42件、Grade3が155件、Grade4が62件、Grade5が38件、不明が5件でした(図V-13)。

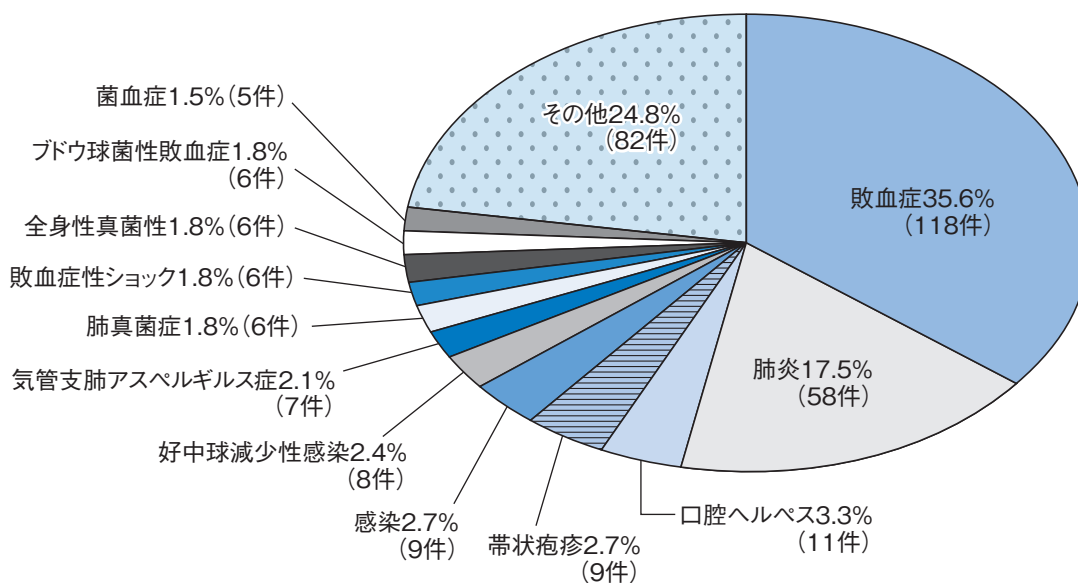
発現時期は、直前の投与前日から7日以内が124件、8~14日が131件、15~21日が40件、22~28日が12件、29日以上が19件、不明が5件であり、77%が14日以内の発現でした(図V-14)。

転帰は、回復あるいは軽快228件、死亡38件、未回復59件、不明6件でした。死亡との関連性が否定できない感染症は、敗血症18件、肺炎11件、敗血症性ショック4件、気管支肺アスペルギルス症2件、真菌血症、ブドウ球菌性肺炎、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎各1件でした。

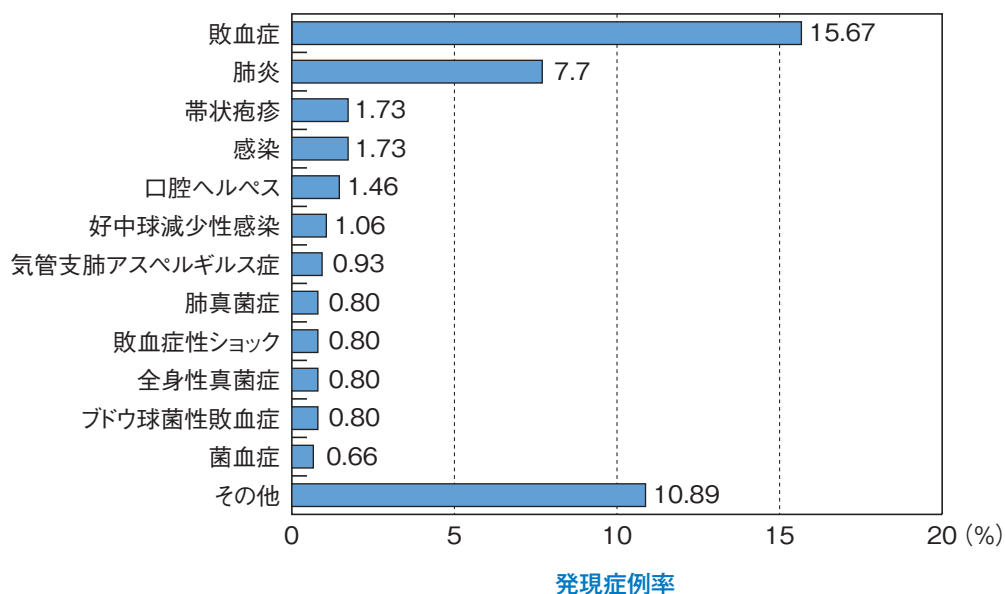
表V-11 感染症の発現状況(承認時との比較)

| 種類 | 時期 | 対象症例数 | 感染症 | | | Fisher 検定 p 値 |
|------------------|----------|-------|-------|------|--------|------------------|
| | | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 | |
| 全感染症 | 承認時までの試験 | 40 | 26 | 33 | 65.00% | 0.0001 |
| | 使用成績調査 | 753 | 257 | 331 | 34.13% | |
| Grade3以上の 感染症 | 承認時までの試験 | 40 | 5 | 5 | 12.50% | 0.0425 |
| | 使用成績調査 | 753 | 206 | 255 | 27.36% | |

図V-11 感染症の内訳(331件)

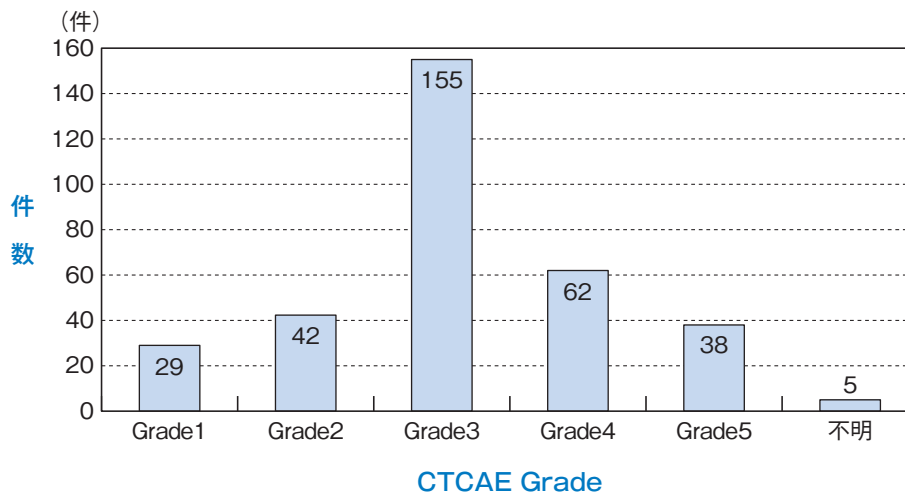


図V-12 感染症の種類別発現状況(n=753)

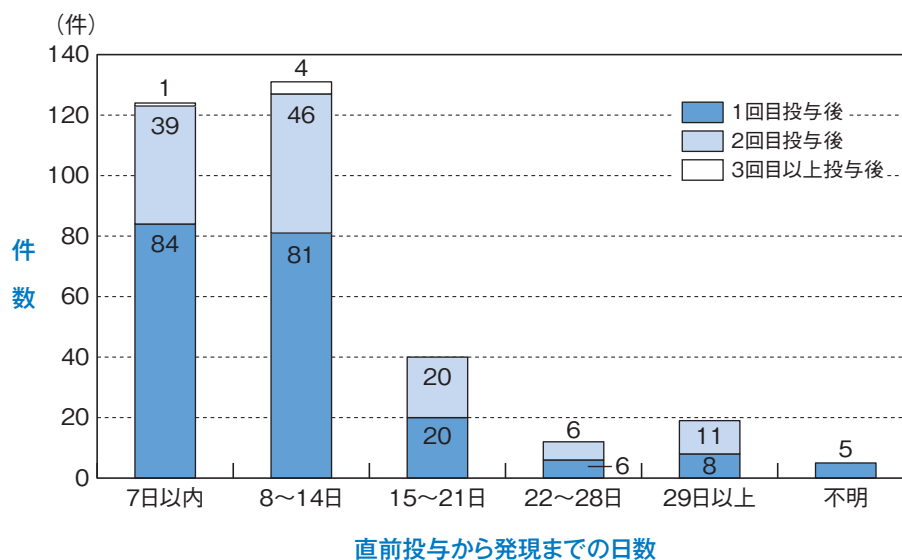


V. 市販後調査結果 (PMS)

図V-13 感染症のGrade



図V-14 感染症の発現時期



B. 感染症発現に影響を及ぼす要因

患者背景要因と感染症発現との関連性については、各要因での感染症発現症例数および発現症例率を算出(表V-12)し、ロジスティック回帰モデルを用いた検討も行いました。

検討の結果、全感染症の発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として投与直前の好中球数、Grade3以上の感染症の発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として、再発回数、合併症の肺疾患および投与直前の好中球数が考えられました。

表V-12 患者背景要因別感染症発現状況一覧表

| 患者背景要因 | | 対象 症例数 | 全感染症 | | Grade3以上の感染症 | | |
|-----------------|----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|--------|
| | | | 発現 症例数 | 発現 症例率 | 発現 症例数 | 発現 症例率 | |
| 性別 | 男 | 437 | 152 | 34.78% | 126 | 28.83% | |
| | 女 | 316 | 105 | 33.23% | 80 | 25.32% | |
| 年齢 | 60歳未満 | 276 | 88 | 31.88% | 73 | 26.45% | |
| | 60~75歳未満 | 345 | 124 | 35.94% | 95 | 27.54% | |
| | 75歳以上 | 132 | 45 | 34.09% | 38 | 28.79% | |
| 投与前PS | 0 | 174 | 53 | 30.46% | 43 | 24.71% | |
| | 1 | 220 | 85 | 38.64% | 65 | 29.55% | |
| | 2 | 117 | 47 | 40.17% | 37 | 31.62% | |
| | 3 | 82 | 23 | 28.05% | 20 | 24.39% | |
| | 4 | 27 | 6 | 22.22% | 6 | 22.22% | |
| | 不明・未記載 | 133 | 43 | 32.33% | 35 | 26.32% | |
| 対象疾患 | 承認適応疾患 | 732 | 249 | 34.02% | 201 | 27.46% | |
| | 承認適応外疾患 | 21 | 8 | 38.10% | 5 | 23.81% | |
| 再発回数 (n=501) | 1回 | 308 | 104 | 33.77% | 82 | 26.62% | |
| | 2回 | 130 | 58 | 44.62% | 52 | 40.00% | |
| | 3回 | 37 | 13 | 35.14% | 10 | 27.03% | |
| | 4回以上 | 25 | 9 | 36.00% | 8 | 32.00% | |
| | 不明・未記載 | 1 | 1 | 100.00% | 1 | 100.00% | |
| CR歴 (n=732) | CR歴無(難治) | 230 | 63 | 27.39% | 47 | 20.43% | |
| | CR歴有 | 501 | 185 | 36.93% | 153 | 30.54% | |
| | 不明・未記載 | 1 | 1 | 100.00% | 1 | 100.00% | |
| アレルギー歴 | 無 | 624 | 207 | 33.17% | 164 | 26.28% | |
| | 有 | 119 | 45 | 37.82% | 38 | 31.93% | |
| | 不明・未記載 | 10 | 5 | 50.00% | 4 | 44.44% | |
| 合併症 | 肝機能障害 | 無 | 595 | 193 | 32.44% | 149 | 25.04% |
| | | 有 | 156 | 63 | 40.38% | 56 | 35.90% |
| | | 不明・未記載 | 2 | 1 | 50.00% | 1 | 50.00% |
| | 腎機能障害 | 無 | 716 | 242 | 33.80% | 196 | 27.37% |
| | | 有 | 36 | 15 | 41.67% | 10 | 27.78% |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| | 肺疾患 | 無 | 679 | 224 | 32.99% | 177 | 26.07% |
| | | 有 | 72 | 33 | 45.83% | 29 | 40.28% |
| | | 不明・未記載 | 2 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| | 感染症 | 無 | 563 | 181 | 32.15% | 137 | 24.33% |
| | | 有 | 188 | 76 | 40.43% | 69 | 36.70% |
| | | 不明・未記載 | 2 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| | 心疾患 | 無 | 659 | 226 | 34.29% | 180 | 27.31% |
| | | 有 | 93 | 31 | 33.33% | 26 | 27.96% |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| その他 | 無 | 415 | 134 | 32.29% | 109 | 26.27% | |
| | 有 | 336 | 123 | 36.61% | 97 | 28.87% | |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | |

(次頁に続く)

V. 市販後調査結果 (PMS)

表V-12 患者背景要因別感染症発現状況一覧表(つづき)

| 患者背景要因 | | | 対象症例数 | 全感染症 | | Grade3以上の感染症 | |
|------------------|-----------------------------|---|-------|-------|---------|--------------|---------|
| | | | | 発現症例数 | 発現症例率 | 発現症例数 | 発現症例率 |
| 対象疾患に対する治療歴 | 造血幹細胞移植 | 無 | 611 | 209 | 34.21% | 167 | 27.33% |
| | | 有 | 142 | 48 | 33.80% | 39 | 27.46% |
| 投与回数 | 1回 | | 280 | 84 | 30.00% | 69 | 24.64% |
| | 2回 | | 444 | 160 | 36.04% | 126 | 28.38% |
| | 3回以上 | | 29 | 13 | 44.83% | 11 | 37.93% |
| 総投与量 | 9mg/m ² 未満 | | 57 | 11 | 19.30% | 10 | 17.54% |
| | 9~18mg/m ² 未満 | | 285 | 93 | 32.63% | 74 | 25.96% |
| | 18mg/m ² | | 383 | 141 | 36.81% | 111 | 28.98% |
| | 18mg/m ² 超 | | 19 | 8 | 42.11% | 7 | 36.84% |
| | その他 | | 9 | 4 | 44.44% | 4 | 44.44% |
| 本剤投与後の造血幹細胞移植 | 無 | | 705 | 242 | 34.33% | 194 | 27.52% |
| | 有 | | 47 | 14 | 29.79% | 11 | 23.40% |
| | 不明・未記載 | | 1 | 1 | 100.00% | 1 | 100.00% |
| 化学療法 | 無 | | 320 | 118 | 36.88% | 101 | 31.56% |
| | 有(併用) | | 110 | 34 | 30.91% | 28 | 25.45% |
| | 有(後治療) | | 323 | 105 | 32.51% | 77 | 23.84% |
| 投与前の好中球数 (n=586) | 500/mm ³ 未満 | | 314 | 128 | 40.76% | 104 | 33.12% |
| | 500~1000/mm ³ 未満 | | 115 | 32 | 27.83% | 25 | 21.74% |
| | 1000/mm ³ 以上 | | 270 | 83 | 30.74% | 66 | 24.44% |

③ 出血と血小板数

A. 出血の発現状況

出血は106例で143件(Grade3以上の出血：65例81件)報告されました。

本調査における全ての出血の発現症例率は14.08%であり、承認時までの試験の72.50%より有意に低いものでした($p < 0.0001$)が、Grade3以上の出血の発現症例率は8.63%であり、承認時までの試験の7.50%と比較して有意差は認められませんでした(表V-13)。

主な出血の種類は、播種性血管内凝固28件、鼻出血20件、胃腸出血、歯肉出血各10件、脳出血、口腔内出血、血尿各6件、肺出血、メレナ、紫斑、硬膜下血腫各5件でした(図V-15、図V-16)。

Grade別では、Grade1が40件、Grade2が20件、Grade3が42件、Grade4が18件、Grade5が21件、不明が2件でした(図V-17)。

発現時期は、直前の投与日から7日以内が49件、8~14日が48件、15~21日が22件、22~28日が7件、29日以上が15件、不明が2件であり、約68%が14日以内の発現でした(図V-18)。

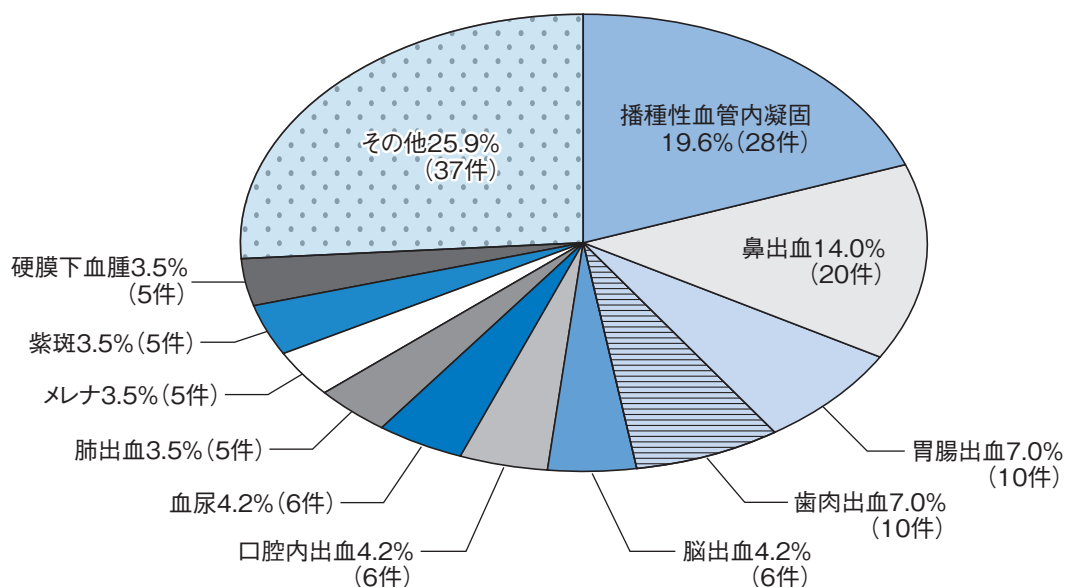
転帰は、回復あるいは軽快が80件、死亡21件、後遺症3件、未回復37件、不明2件でした。

死亡との関連性が否定できない出血は、脳出血5件、播種性血管内凝固、肺出血各4件、出血性ショック、出血性膀胱炎各2件、小脳出血、肺胞出血、胃腸出血、硬膜下血腫各1件でした。

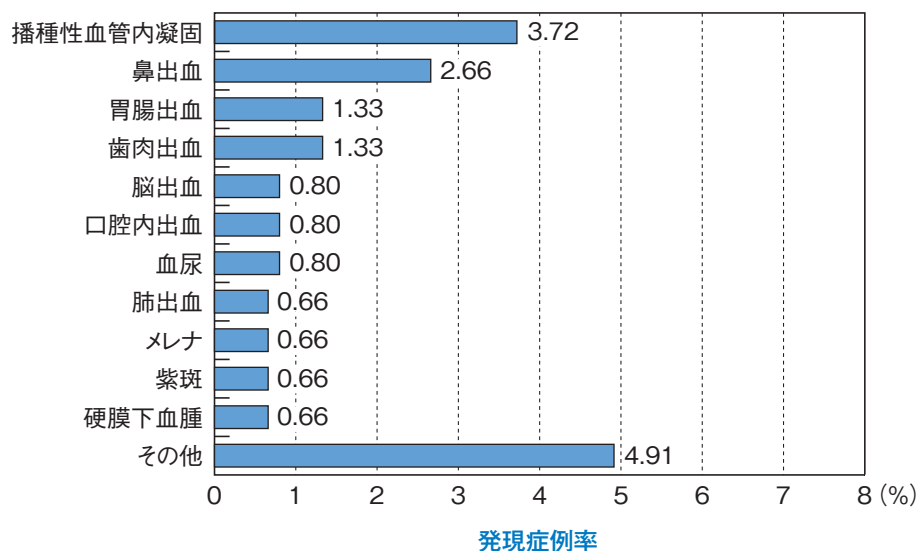
表V-13 出血の発現状況(承認時との比較)

| 種類 | 時期 | 対象症例数 | 出血 | | | Fisher検定 p値 |
|-------------|----------|-------|-------|------|--------|----------------|
| | | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 | |
| 全出血 | 承認時までの試験 | 40 | 29 | 61 | 72.50% | <0.0001 |
| | 使用成績調査 | 753 | 106 | 143 | 14.08% | |
| Grade3以上の出血 | 承認時までの試験 | 40 | 3 | 3 | 7.50% | 1.0000 |
| | 使用成績調査 | 753 | 65 | 81 | 8.63% | |

図V-15 出血の内訳(143件)

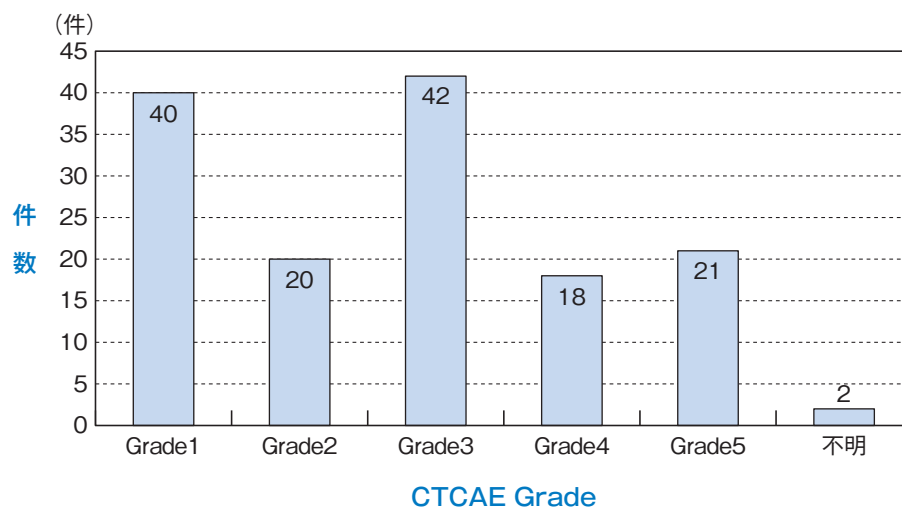


図V-16 出血の種類別発現状況(n=753)

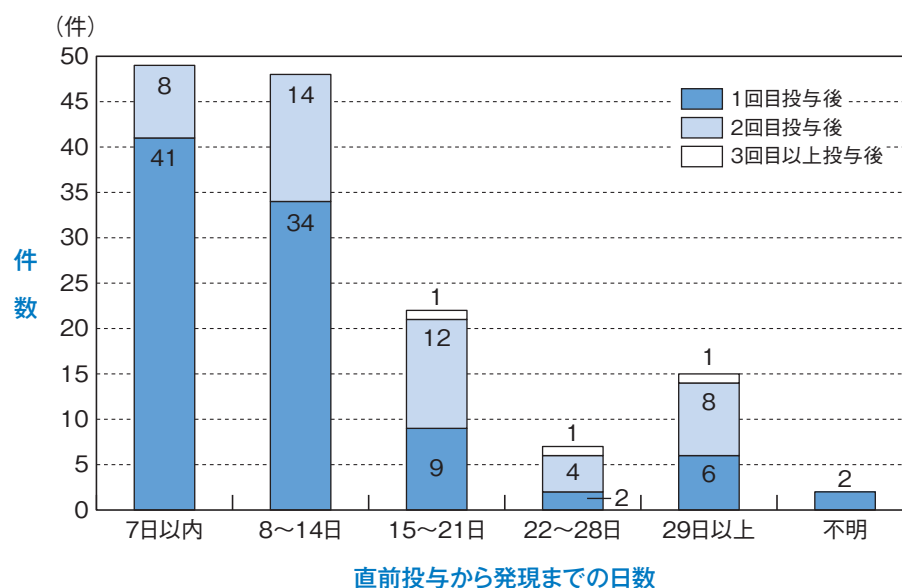


V. 市販後調査結果 (PMS)

図V-17 出血のGrade



図V-18 出血の発現時期



B. 血小板数の回復

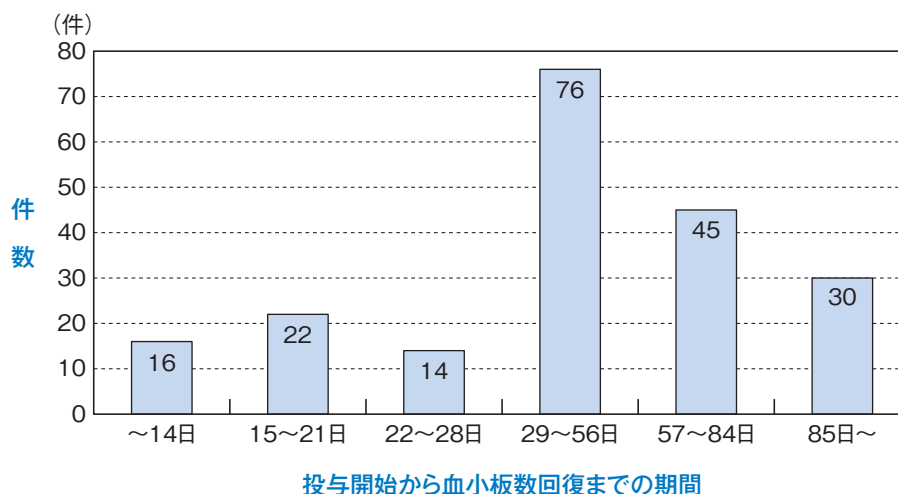
血小板数の回復により、重篤な出血の発現するリスクが低下するため、本調査において血小板数の回復までの期間(投与開始日から血小板輸血なしで1週間以上経過後、血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上となった日)の調査を実施しています。

対象症例753例のうち血小板数回復症例は203例で、回復率は27.0%でした。

なお、血小板数の回復が不明の症例として、本剤投与後に血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以下に低下しなかった症例が9例ありました。

回復症例203例における本剤の投与開始から血小板数回復までの期間の中央値は47.0日、最小値は7.0日、最大値は1,112日でした(図V-19)。

図V-19 血小板数回復までの期間



④ Infusion reaction

承認時までの試験と同様に、本剤の投与当日および翌日に発現した副作用をInfusion reactionとして集計しました。

Infusion reactionは339例で715件(Grade3以上のInfusion reaction：166例285件)報告されました。

本調査における全てのInfusion reaction、Grade3以上のInfusion reactionの発現症例率はそれぞれ45.02%、22.05%で、承認時までの試験の100.00%、57.50%より有意に低いものでした($p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ ：表V-14)。なお、Infusion reactionの有無にかかわらず、数例を除くほとんどの症例でInfusion reaction軽減のために、解熱鎮痛消炎剤、抗ヒスタミン剤等の前投与が行われていました。主なInfusion reactionの種類は、発熱150件、悪寒64件、血小板数減少35件、貧血30件、悪心26件、播種性血管内凝固25件、C-反応性蛋白増加20件、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各18件、白血球数減少、体重増加各17件、発熱性好中球減少症、血中乳酸脱水素酵素増加各15件、腫瘍崩壊症候群、肝障害、フィブリン分解産物増加各12件、敗血症、肝機能異常、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加各11件等でした(図V-20、図V-21)。

Grade別では、Grade1が218件、Grade2が209件、Grade3が159件、Grade4が123件、Grade5が3件、不明が3件でした(図V-22)。

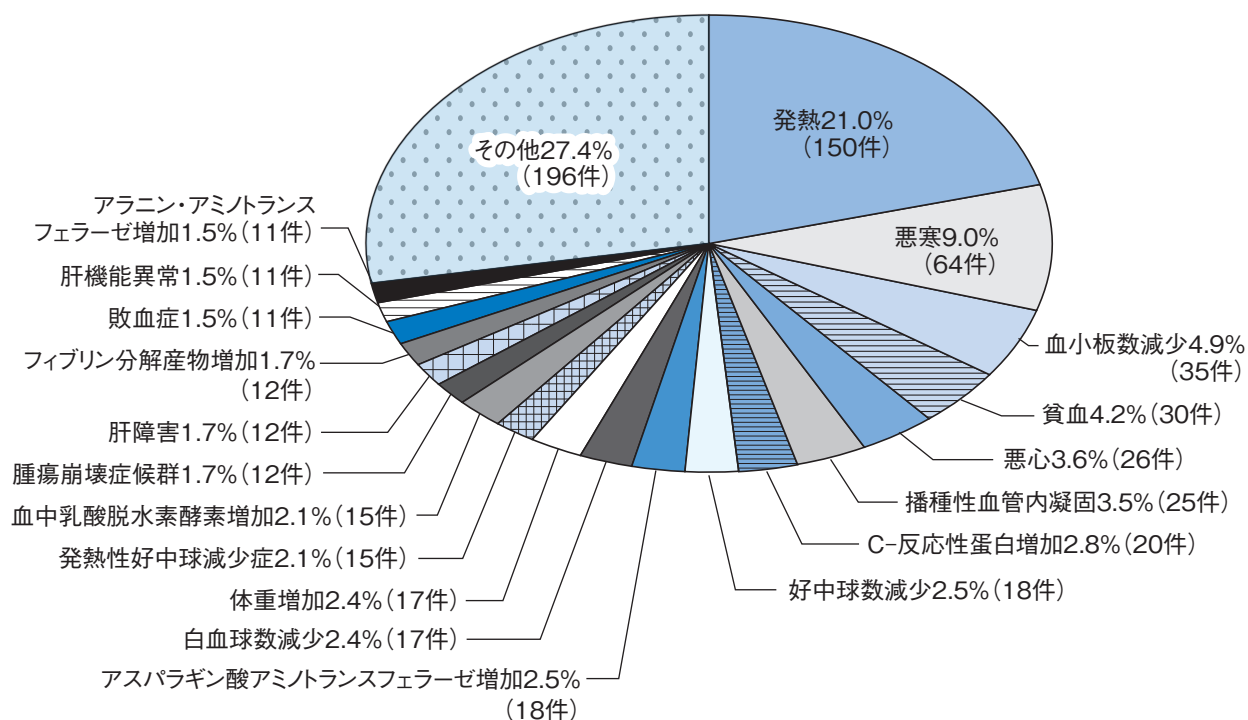
転帰は、回復あるいは軽快が580件、死亡3件、未回復132件、不明1件でした。

表V-14 Infusion reactionの発現状況(承認時との比較)

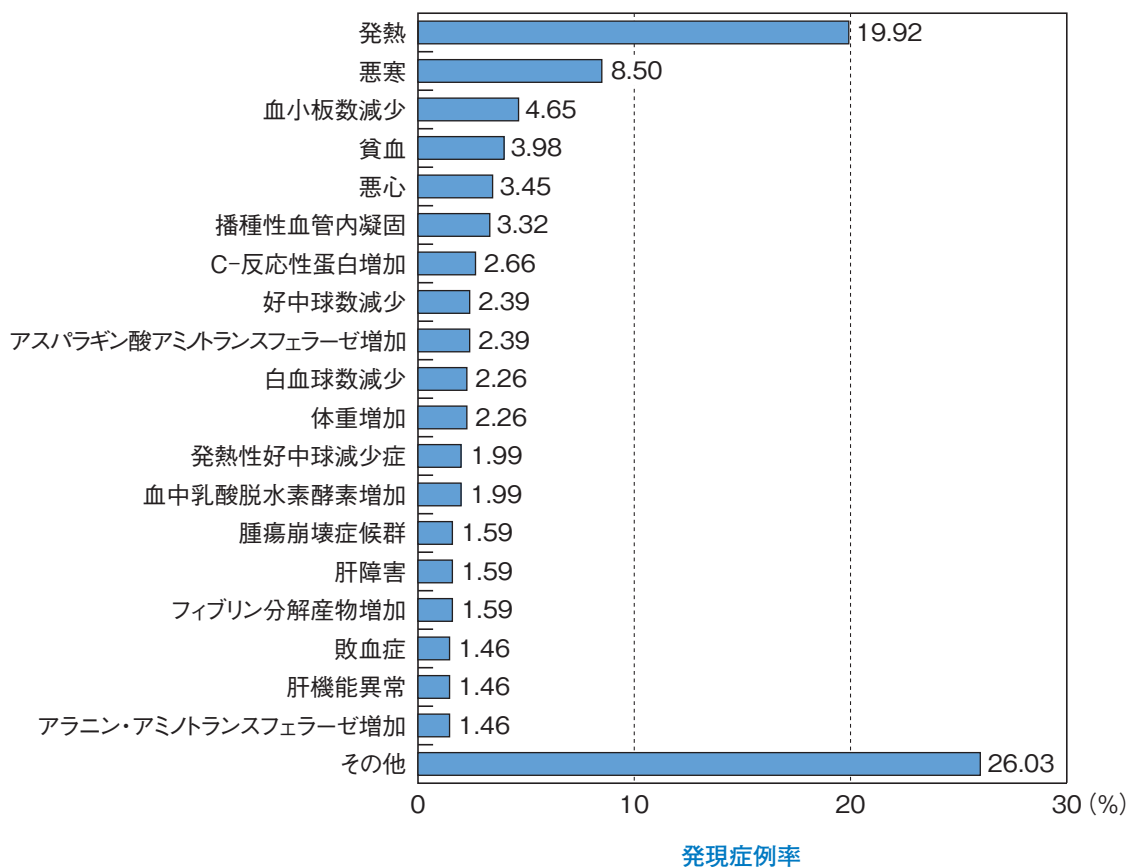
| 種類 | 時期 | 対象症例数 | Infusion reaction | | | Fisher検定 p値 |
|--------------------------------|----------|-------|-------------------|------|---------|----------------|
| | | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 | |
| 全Infusion reaction | 承認時までの試験 | 40 | 40 | 316 | 100.00% | <0.0001 |
| | 使用成績調査 | 753 | 339 | 715 | 45.02% | |
| Grade3以上の Infusion reaction | 承認時までの試験 | 40 | 23 | 49 | 57.50% | <0.0001 |
| | 使用成績調査 | 753 | 166 | 285 | 22.05% | |

V. 市販後調査結果 (PMS)

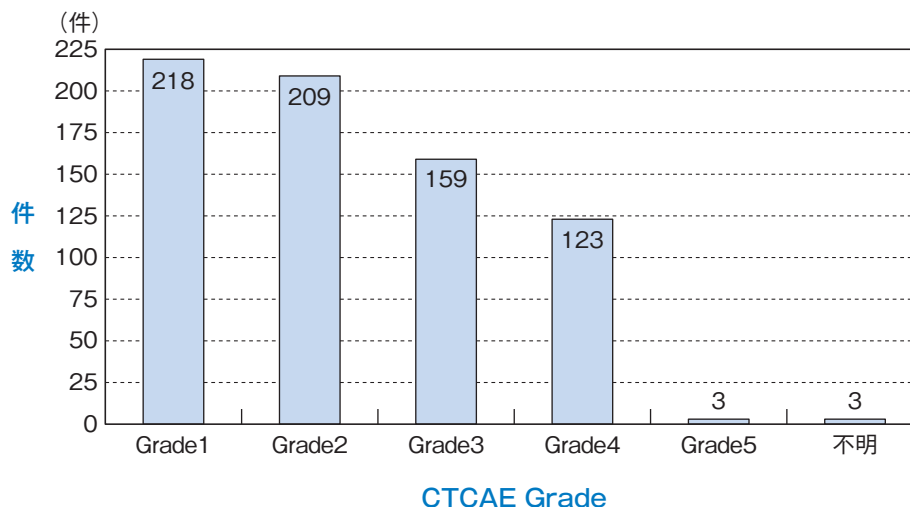
図V-20 Infusion reactionの内訳(715件)



図V-21 Infusion reactionの種類別発現状況内訳(n=753)



図V-22 Infusion reactionのGrade



⑤ 肺障害

肺障害は27例で30件(Grade3以上の肺障害：23例24件)報告されました。

本調査における全ての肺障害、Grade3以上の肺障害の発現症例率はそれぞれ3.59%、3.05%であり、承認時までの試験の2.50%、2.50%と比較して有意差は認められませんでした(表V-15)。

肺障害の種類は、間質性肺疾患8件、胸水6件、胸膜炎5件、急性呼吸窮迫症候群3件、肺水腫、呼吸不全各2件、無気肺、閉塞性細気管支炎、急性肺損傷、胸部X線異常各1件でした(図V-23、図V-24)。Grade別では、Grade1が2件、Grade2が4件、Grade3が11件、Grade4が7件、Grade5が6件でした(図V-25)。

発現時期は、直前の投与日から7日以内が5件、8～14日が13件、15～21日が2件、22～28日が5件、29日以上が5件であり、約60%が14日以内の発現でした(図V-26)。

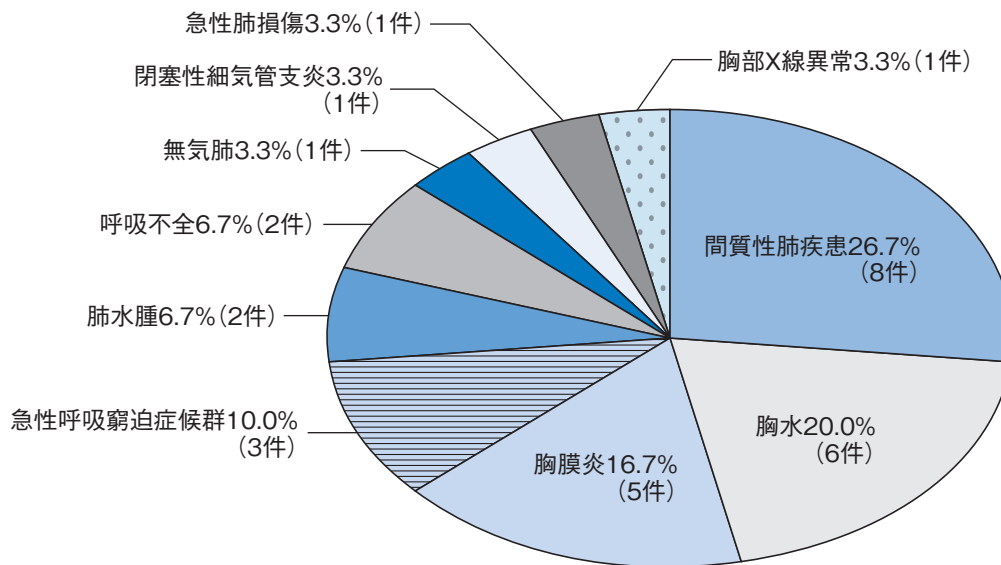
転帰は、回復あるいは軽快14件、死亡6件、未回復10件でした。死亡との関連性が否定できない肺障害は、間質性肺疾患3件、急性呼吸窮迫症候群、無気肺、胸水各1件でした。

表V-15 肺障害の発現状況(承認時との比較)

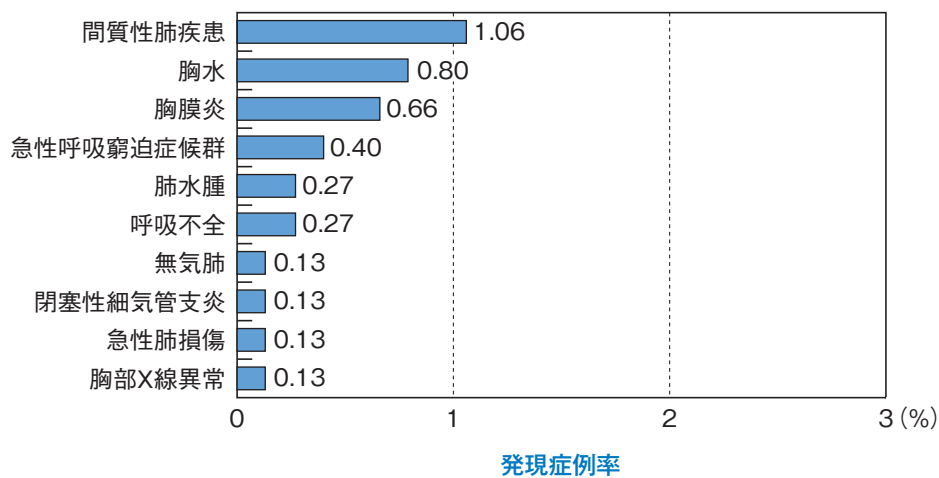
| 種類 | 時期 | 対象症例数 | 肺障害 | | | Fisher検定 p値 |
|--------------|----------|-------|-------|------|-------|----------------|
| | | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 | |
| 全肺障害 | 承認時までの試験 | 40 | 1 | 2 | 2.50% | 1.0000 |
| | 使用成績調査 | 753 | 27 | 30 | 3.59% | |
| Grade3以上の肺障害 | 承認時までの試験 | 40 | 1 | 1 | 2.50% | 1.0000 |
| | 使用成績調査 | 753 | 23 | 24 | 3.05% | |

V. 市販後調査結果 (PMS)

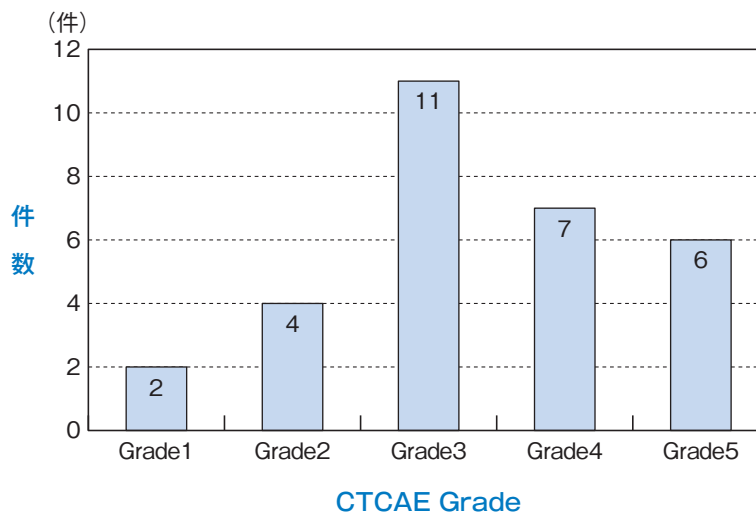
図V-23 肺障害の内訳(30件)



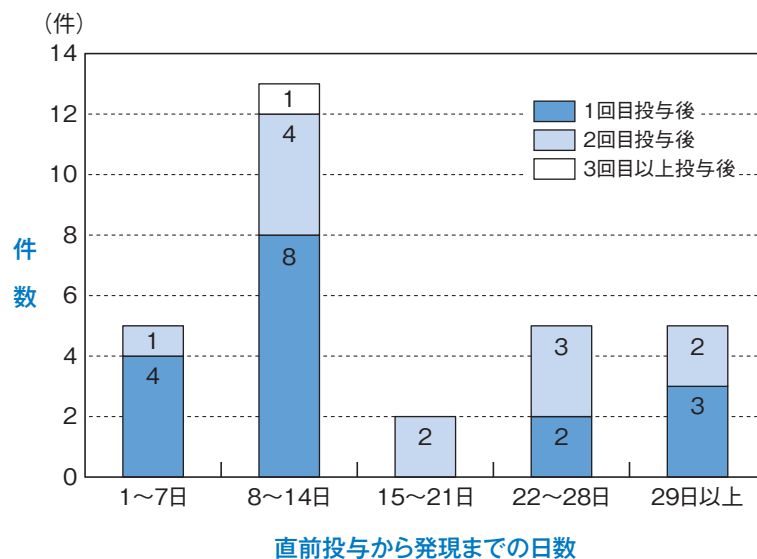
図V-24 肺障害の種類別発現状況(n=753)



図V-25 肺障害のGrade



図V-26 肺障害の発現時期



⑥ 腫瘍崩壊症候群

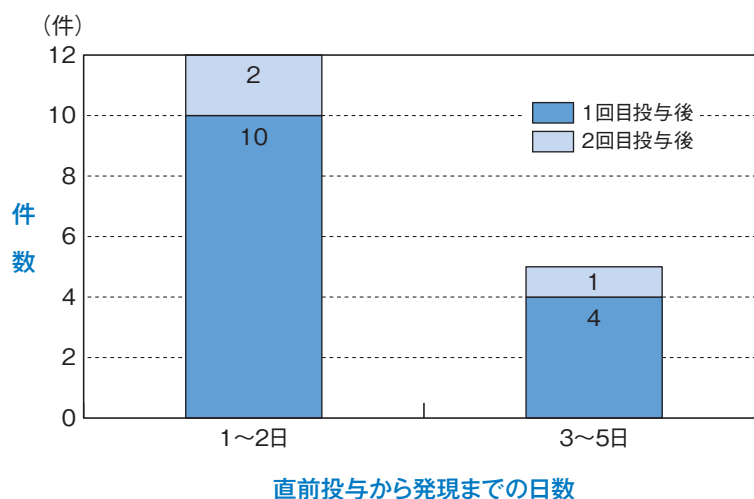
腫瘍崩壊症候群は17例で17件(全てGrade3)報告されました。
 本調査における腫瘍崩壊症候群の発現症例率は2.26%であり、承認時までの試験の0.00%と比較して有意差は認められませんでした(表V-16)。
 発現時期は、直前の投与日から2日以内が12件、3~5日が5件でした(図V-27)。
 転帰は、回復あるいは軽快15件、未回復1件、不明1件でした。

表V-16 腫瘍崩壊症候群の発現状況(承認時との比較)

| 種類 | 時期 | 対象症例数 | 腫瘍崩壊症候群 | | | Fisher 検定 p 値 |
|----------|----------|-------|---------|------|-------|---------------|
| | | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 | |
| 全腫瘍崩壊症候群 | 承認時までの試験 | 40 | 0 | 0 | 0.00% | 1.0000 |
| | 使用成績調査 | 753 | 17 | 17 | 2.26% | |

Grade3以上の腫瘍崩壊症候群：全腫瘍崩壊症候群と同じ

図V-27 腫瘍崩壊症候群の発現時期



V. 市販後調査結果 (PMS)

7) 死亡症例

本調査における本剤との関連性が否定できない死亡症例は、64例報告され、その死亡率は9.8%であり、承認時までの試験の5.0%と比較して有意差は認められませんでした(表V-17)。

死亡との関連性が否定できない副作用は95件で、敗血症18件、肺炎、静脈閉塞性肝疾患各11件、脳出血5件、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、肺出血各4件、間質性肺疾患、好中球数減少各3件、気管支肺アスペルギルス症、出血性ショック、出血性膀胱炎各2件、真菌血症、ブドウ球菌性肺炎、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、小脳出血、肺胞出血、胃腸出血、硬膜下血腫、急性呼吸窮迫症候群、無気肺、胸水、貪食細胞性組織球症、発熱性好中球減少症、溶血性貧血、血栓性微小血管症、骨髄機能不全、心不全、低酸素症、小腸潰瘍、肝障害、急性腎不全、腎後性腎不全、死亡、多臓器不全、突然死、血圧低下、白血球数減少各1件であり、ほとんどが重点調査事項に該当するものでした(表V-18)。

表V-17 関連性が否定できない死亡症例の発現状況(承認時との比較)

| 時 期 | 対象症例数 | 死 亡 | | Fisher 検定 p 値 |
|----------|-------|-----|------|------------------|
| | | 症例数 | 死亡率 | |
| 承認時までの試験 | 40 | 2 | 5.0% | 0.4152 |
| 使用成績調査 | 652 | 64 | 9.8% | |

表V-18 関連性が否定できない死亡症例の概要

| No | 性別 | 年齢 | 副作用 | 投与回数 | 投与量(mg/m ²) | | | | 投与間隔 | 発現時期 | 直前投与~ 発現の期間 | 合併症 |
|----|----|------|-----------|------|-------------------------|-----|-----|-----|------|------|----------------|--|
| | | | | | 1回目 | 2回目 | 3回目 | 4回目 | | | | |
| 1 | 男 | 50歳代 | 敗血症 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 12日 | 痔瘻 |
| 2 | 男 | 60歳代 | 白血球数減少 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 14日 | 1回目 | 4日 | 肺の悪性新生物、憩室炎 |
| | | | 敗血症 | | | | | | | 2回目 | 8日 | |
| 3 | 男 | 60歳代 | 静脈閉塞性肝疾患 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 15日 | 2回目 | 39日 | 肝膿瘍、肝膿瘍 |
| 4 | 男 | 60歳代 | 肺炎 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 14日 | 2回目 | 3日 | 便秘、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高ビリルビン血症、肺気腫、狭心症 |
| 5 | 男 | 60歳代 | 間質性肺疾患 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 11日 | 肝機能異常、間質性肺疾患、肺気腫 |
| 6 | 女 | 60歳代 | 脳出血 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 4日 | 播種性血管内凝固、肝障害、敗血症 |
| 7 | 女 | 30歳代 | *血栓性微小血管症 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 14日 | 2回目 | 130日 | 肝障害、腎機能障害、肺炎 |
| | | | 静脈閉塞性肝疾患 | | | | | | | | 130日 | |
| 8 | 男 | 40歳代 | 肺炎 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 3日 | 急性肝移植片対宿主病、化学療法、腎機能障害 |
| 9 | 男 | 60歳代 | 静脈閉塞性肝疾患 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 11日 | 胃癌、糖尿病、腎機能検査異常、真菌血症、敗血症、心臓ペースメーカー挿入 |
| | | | 播種性血管内凝固 | | | | | | | | 12日 | |
| 10 | 男 | 60歳代 | 敗血症 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 29日 | 1回目 | 10日 | なし |
| 11 | 男 | 30歳代 | 敗血症 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 7日 | 痔瘻、中耳炎、敗血症 |
| 12 | 男 | 50歳代 | 静脈閉塞性肝疾患 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 11日 | 不眠症 |

*：「注意事項等情報」から予測できない副作用(平成23年2月改訂の電子添文に基づく)

表V-18 関連性が否定できない死亡症例の概要(つづき)

| No | 性別 | 年齢 | 副作用 | 投与回数 | 投与量(mg/m ²) | | | | 投与間隔 | 発現時期 | 直前投与~発現の期間 | 合併症 |
|----|----|------|--------------|------|-------------------------|-----|-----|-----|--------------------|------|------------|---|
| | | | | | 1回目 | 2回目 | 3回目 | 4回目 | | | | |
| 13 | 女 | 50歳代 | 敗血症 | 4回 | 9 | 9 | 9 | 9 | 14日 426日 14日 | 3回目 | 3日 | 肺炎、心不全 |
| | | | 肺炎 | | | | | | | 4回目 | 14日 | |
| 14 | 男 | 70歳代 | 低酸素症 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 7日 | 糖尿病、播種性血管内凝固、 間質性肺疾患、高血圧 |
| | | | 間質性肺疾患 | | | | | | | | 7日 | |
| 15 | 男 | 70歳代 | ブドウ球菌性肺炎 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 13日 | 高血圧、糖尿病、播種性血管内凝固、 血中アルカリホスファターゼ増加、 歯肉炎、ステント装着、心筋梗塞 |
| 16 | 男 | 40歳代 | 脳出血 | 1回 | 6 | - | - | - | - | 1回目 | 7日 | 胃潰瘍、三叉神経痛、便秘、 細菌感染、全身性真菌症 |
| 17 | 男 | 30歳代 | *出血性膀胱炎 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 21日 | 1回目 | 8日 | 高血圧、ネフローゼ症候群、 溶血性尿毒症症候群、肺炎、 敗血症、心膜炎 |
| | | | *腎後性腎不全 | | | | | | | | 8日 | |
| 18 | 女 | 10歳代 | 胸水 | 1回 | 6 | - | - | - | - | 1回目 | 10日 | 肝障害、腎機能障害、肥大型心筋症 |
| 19 | 男 | 70歳代 | 肝障害 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 2日 | 高血圧、心不全、糖尿病、 良性前立腺肥大症、C型肝炎、 胆管炎、肺気腫、肺血管造影異常、 心不全 |
| | | | 敗血症 | | | | | | | | 2日 | |
| | | | 播種性血管内凝固 | | | | | | | | 10日 | |
| | | | 敗血症性ショック | | | | | | | | 10日 | |
| 20 | 女 | 70歳代 | 死亡 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 8日 | 急性胆管炎、出血性脳梗塞、 播種性血管内凝固、胆嚢炎、 肺炎 |
| 21 | 女 | 70歳代 | 敗血症 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 8日 | 1回目 | 4日 | 胃炎、高血圧、高脂血症 |
| | | | 好中球数減少 | | | | | | | 2回目 | 7日 | |
| 22 | 男 | 70歳代 | 肺炎 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 4日 | 肺炎 |
| | | | 肺出血 | | | | | | | | 4日 | |
| 23 | 男 | 70歳代 | 脳出血 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 15日 | 2回目 | 29日 | 胃炎、咳嗽、糖尿病、発熱性好中球減少症、 浮動性めまい、嘔吐 |
| 24 | 女 | 30歳代 | 血圧低下 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 17日 | 2回目 | 24日 | 蜂巣炎、心不全 |
| | | | 敗血症性ショック | | | | | | | | 24日 | |
| 25 | 女 | 60歳代 | 敗血症 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 15日 | 2回目 | 6日 | なし |
| 26 | 女 | 60歳代 | 肺炎 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 15日 | 2回目 | 24日 | 高尿酸血症、高血圧、心房細動 |
| | | | 肺出血 | | | | | | | | 24日 | |
| 27 | 男 | 70歳代 | 静脈閉塞性肝疾患 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 14日 | 2回目 | 88日 | なし |
| 28 | 女 | 70歳代 | 胃腸出血 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 13日 | 胃腸出血、胃腸粘膜障害、 低カリウム血症、発熱性好中球減少症 |
| | | | 出血性ショック | | | | | | | | 13日 | |
| 29 | 女 | 20歳代 | 静脈閉塞性肝疾患 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 14日 | 2回目 | 15日 | なし |
| 30 | 男 | 70歳代 | 肺炎 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 8日 | なし |
| 31 | 男 | 60歳代 | 気管支肺アスペルギルス症 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 8日 | なし |

* : 「注意事項等情報」から予測できない副作用(平成23年2月改訂の電子添文に基づく)

(次頁に続く)

V. 市販後調査結果 (PMS)

表V-18 関連性が否定できない死亡症例の概要(つづき)

| No | 性別 | 年齢 | 副作用 | 投与回数 | 投与量(mg/m ²) | | | | 投与間隔 | 発現時期 | 直前投与~発現の期間 | 合併症 |
|----|----|------|-----------|------|-------------------------|-----|-----|-----|-------------|------|------------|--|
| | | | | | 1回目 | 2回目 | 3回目 | 4回目 | | | | |
| 32 | 男 | 80歳代 | 敗血症 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 5日 | ブドウ球菌感染、菌血症 |
| 33 | 女 | 60歳代 | 敗血症 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 17日 | 2回目 | 3日 | 統合失調症、乳癌、不眠症、慢性気管支炎、真菌血症、敗血症 |
| 34 | 男 | 70歳代 | 心不全 | 2回 | 7 | 7 | — | — | 14日 | 2回目 | 1日 | 高血圧、高脂血症、血中クレアチニン異常、血中尿素異常、肺炎、心房細動 |
| 35 | 男 | 60歳代 | *溶血性貧血 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 7日 | リウマチ性多発筋痛、播種性血管内凝固、肺結核、発熱 |
| 36 | 女 | 70歳代 | 肺胞出血 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 11日 | なし |
| 37 | 男 | 70歳代 | 肺炎 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 14日 | 2回目 | 5日 | 慢性肝炎 |
| 38 | 女 | 60歳代 | 真菌血症 | 2回 | 不明 | 9 | — | — | 21日 | 1回目 | 9日 | 肝障害、凝血異常、不眠症、発熱性好中球減少症 |
| | | | 発熱性好中球減少症 | | | | | | | 2回目 | 12日 | |
| | | | 敗血症性ショック | | | | | | | 2回目 | 13日 | |
| 39 | 男 | 20歳代 | 敗血症 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 16日 | 2回目 | 14日 | 慢性移植片対宿主病、閉塞性細気管支炎、肺感染 |
| 40 | 男 | 70歳代 | 肺炎 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 14日 | 2回目 | 88日 | なし |
| 41 | 女 | 50歳代 | 脳出血 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 65日 | 高血圧、本態性高血圧症 |
| 42 | 女 | 70歳代 | 間質性肺疾患 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 14日 | 2回目 | 13日 | なし |
| 43 | 男 | 90歳代 | 突然死 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 14日 | 2回目 | 40日 | なし |
| 44 | 女 | 50歳代 | 敗血症 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 5日 | なし |
| 45 | 男 | 20歳代 | 脳出血 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 127日 | 播種性血管内凝固 |
| 46 | 男 | 50歳代 | 小脳出血 | 2回 | 3 | 3 | — | — | 76日 | 2回目 | 16日 | 肝機能異常 |
| 47 | 女 | 70歳代 | 播種性血管内凝固 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 7日 | 2回目 | 11日 | 肝障害 |
| | | | 敗血症 | | | | | | | | 11日 | |
| | | | 静脈閉塞性肝疾患 | | | | | | | | 24日 | |
| 48 | 女 | 30歳代 | 肺炎 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 19日 | 過小食、白血病肝浸潤、敗血症 |
| 49 | 男 | 50歳代 | 小腸潰瘍 | 3回 | 9 | 9 | 9 | — | 18日 559日 | 3回目 | 15日 | 胆石症、肝障害 |
| | | | 出血性ショック | | | | | | | | 15日 | |
| 50 | 男 | 50歳代 | 静脈閉塞性肝疾患 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 15日 | 慢性移植片対宿主病、頻脈 |
| 51 | 女 | 70歳代 | 肺炎 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 14日 | 肝障害、発熱性好中球減少症 |
| 52 | 男 | 30歳代 | *多臓器不全 | 2回 | 9 | 9 | — | — | 36日 | 2回目 | 93日 | 骨壊死、慢性移植片対宿主病、間質性肺疾患 |
| | | | 静脈閉塞性肝疾患 | | | | | | | | 93日 | |
| 53 | 女 | 80歳代 | 出血性膀胱炎 | 1回 | 7 | — | — | — | — | 1回目 | 61日 | 胃炎、高血圧、骨粗鬆症、大腸癌、腸憩室、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁閉鎖不全症 |
| | | | *急性腎不全 | | | | | | | | 62日 | |
| 54 | 女 | 60歳代 | 硬膜下血腫 | 1回 | 9 | — | — | — | — | 1回目 | 65日 | パニック障害、胃潰瘍、敗血症 |

*：「注意事項等情報」から予測できない副作用(平成23年2月改訂の電子添文に基づく)

表V-18 関連性が否定できない死亡症例の概要(つづき)

| No | 性別 | 年齢 | 副作用 | 投与回数 | 投与量(mg/m ²) | | | | 投与間隔 | 発現時期 | 直前投与~発現の期間 | 合併症 |
|----|----|------|----------------------|------|-------------------------|-----|-----|-----|------|------|------------|--|
| | | | | | 1回目 | 2回目 | 3回目 | 4回目 | | | | |
| 55 | 男 | 60歳代 | 静脈閉塞性肝疾患 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 10日 | 糖尿病、良性前立腺肥大症、 心筋梗塞 |
| 56 | 男 | 30歳代 | 敗血症 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 6日 | 高血圧 |
| 57 | 男 | 60歳代 | *貪食細胞性組織球症 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 14日 | 2回目 | 6日 | なし |
| | | | 肺出血 | | | | | | | | 8日 | |
| 58 | 女 | 60歳代 | 敗血症 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 42日 | 2回目 | 6日 | 播種性血管内凝固、白血病 肝浸潤、敗血症 |
| | | | 骨髄機能不全 | | | | | | | | 6日 | |
| | | | 肺出血 | | | | | | | | 10日 | |
| 59 | 男 | 70歳代 | 気管支肺アスペル ギルス症 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 96日 | 2回目 | 10日 | 結核、狭心症 |
| | | | ニューモシスチス・ イロペチイ肺炎 | | | | | | | | 10日 | |
| 60 | 男 | 80歳代 | 静脈閉塞性肝疾患 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 28日 | 2回目 | 63日 | 高血圧、高脂血症、骨関節 炎、痔核、糖尿病、便秘、 良性前立腺肥大症 |
| | | | *無気肺 | | | | | | | | 114日 | |
| 61 | 男 | 50歳代 | 敗血症 | 2回 | 6 | 6 | - | - | 14日 | 2回目 | 1回目 9日 | 血小板数減少、 白血病肝浸潤 |
| | | | 急性呼吸窮迫症候群 | | | | | | | | 16日 | |
| | | | 播種性血管内凝固 | | | | | | | | 16日 | |
| | | | 肺炎 | | | | | | | | 16日 | |
| 62 | 男 | 70歳代 | 敗血症 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 8日 | 胃癌、胃腸出血 |
| | | | 好中球数減少 | | | | | | | | 12日 | |
| 63 | 女 | 50歳代 | 好中球数減少 | 1回 | 9 | - | - | - | - | 1回目 | 4日 | うつ病、高血圧、高脂血症、 真菌感染、敗血症、慢性心 不全 |
| 64 | 男 | 70歳代 | 敗血症 | 2回 | 9 | 9 | - | - | 27日 | 2回目 | 6日 | 敗血症、良性前立腺肥大症、 肝障害、不整脈 |
| | | | 敗血症性ショック | | | | | | | | 22日 | |

* : 「注意事項等情報」から予測できない副作用(平成23年2月改訂の電子添文に基づく)

VI. Appendix

1 投与前確認ポイント

マイロターグ 投与前確認ポイント

| 確認ポイント | 回答 | 対応 |
|--|---|--|
| 【使用方法に関する注意】 | | |
| 他の抗悪性腫瘍剤を併用しない単剤療法である (警告より) | <input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ | 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ません。 本剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用は行わないでください。 |
| 【禁忌】 | | |
| 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者である | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 投与禁忌です。他の治療法をご選択ください。 |
| 【効能又は効果に関連する注意】 | | |
| 再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病である | <input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ | 本剤の適応ではありません。他の適切な治療法をご検討ください。 |
| 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に該当する ・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 | <input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ | 本剤の適応ではありません。他の適切な治療法をご検討ください。 |
| 以下のいずれかの患者に該当する ・骨髄異形成症候群から進行した急性骨髄性白血病患者 ・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 | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 本剤の有効性及び安全性は確立していません。 再度、本剤の使用の必要性を慎重にご検討ください。 |
| 【特に注意すべき患者】 | | |
| 末梢血芽球数の多い患者である(「警告」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 肺障害及び腫瘍崩壊症候群の発症リスクが高くなるおそれがあります。 本剤投与前に末梢白血球数を30,000/ μ L未満に抑えるよう、白血球除去を考慮してください。 |
| 本剤投与前に造血幹細胞移植の施行歴がある患者又は本剤投与後に造血幹細胞移植の施行を予定している患者である(「警告」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 静脈閉塞性肝疾患(VOD)の発症リスクが高くなるおそれがあります。 |
| 感染症を合併している患者である (「特定の背景を有する患者に関する注意」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 骨髄抑制により感染症が増悪することがあります。 |
| 肺疾患のある患者である (「特定の背景を有する患者に関する注意」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 肺障害が増悪することがあります。また重篤な肺障害の発症リスクが高くなるおそれがあります。 |
| 腎機能障害のある患者である (「特定の背景を有する患者に関する注意」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 副作用が強くあらわれるおそれがあります。 |
| 肝機能障害のある患者である (「特定の背景を有する患者に関する注意」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 副作用が強くあらわれるおそれがあります。またVODの発症リスクが高くなるおそれがあります。 |
| 妊娠する、又はパートナーが妊娠する可能性のある患者である(「特定の背景を有する患者に関する注意」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 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してください。 |
| 妊婦又は妊娠している可能性のある患者である(「特定の背景を有する患者に関する注意」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 胎児に障害が生じるおそれがあります。投与しないことが望ましいです。 |
| 授乳中の患者である (「特定の背景を有する患者に関する注意」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 授乳しないことが望ましいです。 |
| 小児の患者である (「特定の背景を有する患者に関する注意」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 小児等を対象とした試験は実施していません。 |
| 高齢者の患者である (「特定の背景を有する患者に関する注意」より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> はい | 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。 |

2 同意書(案)

本剤の電子添文には、「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。」と記載していることから、本剤の投与について同意を得るための同意書の一例をお示しします。

同意書(案)

病院長殿

私は、「マイロターゲット点滴静注用 5mg」の投与を受けるにあたり、以下の説明事項について十分な説明を受け、内容等を十分に理解した上で、本剤の投与を受けることに同意します。

〈説明事項〉

- 1) 本剤の有効性及び安全性
- 2) 本剤による重篤副作用や治療関連死亡例が報告されていること
- 3) 他の治療方法の有無と、その方法での有効性及び安全性

〈署名〉

• ご本人

患者様氏名： _____ (自署) 同意日： ____ 年 ____ 月 ____ 日

• 代諾者(必要な場合)

代諾者氏名： _____ (自署) 続柄： ____ 同意日： ____ 年 ____ 月 ____ 日

• 説明者

担当医師： _____ (自署) 説明日： ____ 年 ____ 月 ____ 日

本剤の使用開始にあたっては、日本血液学会および日本臨床腫瘍学会が実施している投与患者の登録にご協力を賜りますようお願い申し上げます。

登録用紙送付先のFAX番号は以下の通りです。

〈マイロターゲット症例登録センター〉

FAX：0120-006-124

登録用紙に関しては、「マイロターゲット投与前チェックリスト」をご活用ください。

問い合わせ先

登録システムの不具合に関するお問い合わせ：

〈マイロターゲット症例登録センター〉

0120-887-910

受付時間：月～金曜日 9:00～17:00(土・日・祝・12/29～1/4を除く)

製品情報に関するお問い合わせ：

〈ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション〉

0120-664-467

詳細に関しては、以下のURLよりご確認ください。

日本血液学会HP：<http://www.jshem.or.jp/>

日本臨床腫瘍学会HP：<http://www.jsmo.or.jp/>

参考文献

- 1) 日本血液学会 編：造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版 金原出版：37, 2023
- 2) Kurosawa, S. et al.: Haematologica 95 (11) : 1857, 2010
- 3) Sarkozy, C. et al.: Am J Hematol 88 (9) : 758, 2013
- 4) Karanes, C. et al.: Leuk Res 23 (9) : 787, 1999
- 5) Herzig, R. H. et al.: J Clin Oncol 3 (7) : 992, 1985
- 6) Amadori, S. et al.: J Clin Oncol 9 (7) : 1210, 1991
- 7) Archimbaud, E. et al.: J Clin Oncol 13 (1) : 11, 1995
- 8) Yamamoto, C. et al.: Leuk Lymphoma 57 (11) : 2541, 2016
- 9) Hatsumi, N. et al.; Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG): Int J Hematol 109 (4) : 418, 2019
- 10) Kobayashi, Y. et al.: Int J Hematol 89 (4) : 460, 2009
- 11) Taksin, A-L. et al.: Leukemia 21 (1) : 66, 2007
- 12) Hills, R. K. et al.: Lancet Oncol 15 (9) : 986, 2014
- 13) DiNardo, C. D. et al.: Am J Hematol 93 (3) : 401, 2018
- 14) Aldoss, I. et al.: Haematologica 103 (9) : e404, 2018
- 15) Yoshimoto, G. et al.: Leuk Lymphoma 62 (12) : 2939, 2021
- 16) Stahl, M. et al.: Blood Adv 5 (5) : 1552, 2021
- 17) 社内資料：国内第 I / II 相臨床試験(103試験)
- 18) 社内資料：海外第 II 相臨床試験まとめ(試験201、試験202、試験203)
- 19) 社内資料：副作用集計



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

薬価基準記載

マイロターグ 点滴静注用5mg
MYLOTARG® Injection 5mg
ゲムツマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)製剤

| | |
|------------|---|
| 日本標準商品分類番号 | 874239 |
| 販売名 | 和名 マイロターグ® 点滴静注用5mg 洋名 MYLOTARG® Injection 5mg |
| 一般名 | 和名 ゲムツマブオゾガマイシン(遺伝子組換え) [JAN] 洋名 Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination) [JAN] |
| 規制区分 | 生物由来製品 毒薬 処方箋医薬品 ^{注)} |
| 承認番号 | 22000AMX00004 |
| 販売開始 | 2005年9月 |
| 貯法 | 凍結を避け、2～8℃で保存 |
| 有効期間 | 5年 |
| 包装 | 1バイアル |

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 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。
- 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]
- 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。
- 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]
- 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、本剤投与前に末梢白血球数を30,000/ μ 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]
- 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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | | |
|------|------------------------------------|--------|
| 販売名 | マイロターグ点滴静注用5mg | |
| 有効成分 | 1バイアル中 ゲムツ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 |

3.2 製剤の性状

本剤は白色の粉末又は塊(凍結乾燥製剤)である。

| | |
|----------------------|----------------------|
| 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] |

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。

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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)に応用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)に応用あるいは抵抗性があると予測される患者
- 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
- 本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリ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。

6. 用法及び用量

通常成人には、ゲムツマブオゾガマイシン1回量9mg/m²(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日間の投与間隔を以て、2回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 本剤投与時にあられることがある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]
- 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。
- 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。

8. 重要な基本的注意

- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 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]
 - 肺炎のある患者
 - 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]
 - 末梢白血球数が30,000/ μ L以上の患者
 - 本剤投与前に末梢白血球数を30,000/ μ 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]
 - 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]
- 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。
- 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を超過する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]

- 9.4 生殖能を有する者
 - 性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.3、15.2.4参照]
 - 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]
 - 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]
- 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・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、摂食量の低下)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]
- 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。

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。

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。

10. 相互作用

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predニゾロン等 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 ケラトリン系抗生物質 テラロマイシン ストレプトグラミン系抗生物質 キヌプロスチン・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。 |

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。

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、肝腫大、高ビリルビン血症、肝機能検査値異常(AST上昇、ALT上昇、γ-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]

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 | 菌肉出血 | 消化不良、菌周炎、メラナ、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、嗆声、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 | | | 斑状出血、紫斑、皮下出血 |
| 代謝異常 | LDH上昇、低カルウム血症 | 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、高カルウム血症、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、高リン酸血症 |
| 生殖器 | | | 腔出血、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 | 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、ぼてり、顔面腫脹、冷感 |

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は透析によって除去できない。

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バイアルに目局注射用水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。希釈前にやむを得ず溶解液を保存する場合は、2~8℃で16時間、あるいは30℃未満で3時間まで保存することができる。凍結を避けること。

**14.1.3 希釈方法

必要量を目局生理食塩液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。希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈液を保存する場合は、希釈から投与終了までの時間^[11]を2~8℃で24時間以内とすること。あるいは、希釈から投与終了までの時間^[12]を30℃未満で6時間以内とすること。凍結を避けること。
注1) 投与前に常温に戻す時間及び投与時間を含む。
注2) 投与時間を含む。

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1.2µm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)を用いたインフュージョンを通して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。

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(ダウノルビン塩酸塩とシタラピンの併用療法)への本剤の上乗せ投与時の有用性、並びに、地固め療法(大量シタラピン療法)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]

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イド(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-γ-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ズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)において変異細胞腫及び肝細胞腫が認められた。

*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ソズマブオゾガマイシン4mg/m²の静脈内投与では影響は認められなかったが、13mg/m²では心拍数増加及び心電図への影響が認められ、また、40mg/m²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、ゲムソ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。



製造販売 (輸入)

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先：
Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467
<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見：
0120-407-947
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

正統九年正月二十日