

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤

抗腫瘍性抗生物質結合抗CD22モノクローナル抗体

薬価基準収載



ベスポンサ® 点滴静注用1mg

BESPONSА® Injection 1mg イノツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品

毒薬

処方箋医薬品^{注)}

注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 静脈閉塞性肝疾患(VOD)/類洞閉塞症候群(SOS)を含む肝障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、定期的に肝機能検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、VOD/SOSを含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。[7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

略語

ALL : acute lymphoblastic leukemia (急性リンパ性白血病)
ALP : 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)
CRi : complete remission with incomplete hematologic recovery (血球数の回復を伴わない完全寛解)
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語規準)
DoR : duration of remission (寛解持続期間)
EAC : Endpoint Adjudication Committee (評価項目判定委員会)
ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
GGT : gamma glutamyl transferase (ガンマグルタミルトランスフェラーゼ)
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)
GVHD : graft-versus-host disease (移植片対宿主病)
HSCT : hematopoietic stem cell transplantation (造血幹細胞移植)
ITT : intent-to-treat
ITT218 : intent-to-treat for the initial 218 patients randomized
MRD : minimal residual disease (微小残存病変)
OS : overall survival (全生存)
SMQ : Standardised MedDRA Queries (MedDRAの標準検索式)
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

この適正使用ガイドは、「再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病(ALL)」の治療において、ベスポンサ[®]点滴静注用1mg(以下、ベスポンサ)を適正にご使用いただくため、ベスポンサの用法及び用量、注意を要する重要な副作用とその対処、有効性について解説したものです。

ベスポンサは、遺伝子組換えヒト化抗CD22モノクローナル抗体(イノツズマブ)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。CD22発現腫瘍細胞に結合したベスポンサ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 ジメチルヒドラジドが2本鎖DNAを切断し、細胞死を引き起こします。

再発又は難治性のCD22陽性のALL患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)において、ベスポンサ群は、対照である試験担当医師が選択した標準化学療法群(以下、標準化学療法群)に対し、全生存(OS)期間では統計的な有意性は示されませんでした。血液学的完全寛解[完全寛解(CR)又は血球数の回復を伴わない完全寛解(CRi)]率を有意に改善しました。一方、本試験中に造血幹細胞移植(HSCT)を施行した患者において、HSCT施行後早期では静脈閉塞性肝疾患(VOD)/類洞閉塞症候群(SOS)による死亡を含むALLの再発以外の理由で死亡した患者の割合が、標準化学療法群に比べ高い傾向が認められました¹⁾。

小児の再発又は難治性のCD22陽性のALL患者を対象とした国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児)においても、ベスポンサの忍容性及び有効性が認められましたが、成人と同様にVOD/SOSの発現が報告されました^{2~6)}。

ベスポンサについては、「重要な特定されたリスク」としてVOD/SOSを含む肝障害、骨髄抑制、感染症、出血、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、膵炎が、また「重要な潜在的リスク」として間質性肺疾患、炎症性消化管事象、生殖発生毒性、QTc間隔延長が設定されています。本適正使用ガイドでは、「重要な特定されたリスク」のなかからVOD/SOSを含む肝障害、骨髄抑制、出血、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群について対処や発現状況等を解説しています。

ベスポンサの使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、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://pfizerpro.jp/cs/sv/besponsa/index.html>)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。

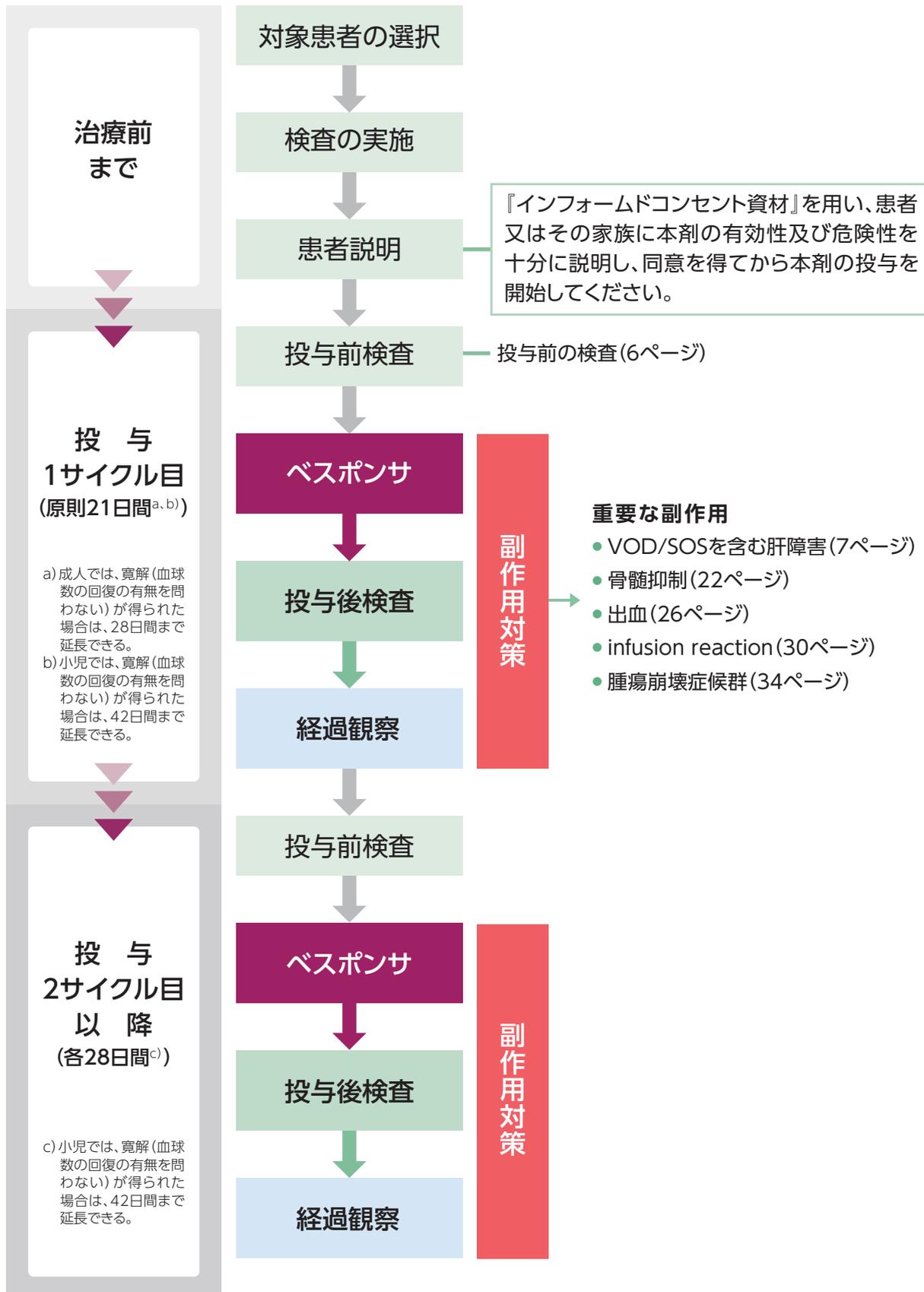
「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」は、最新の電子添文でご確認ください。

目次

I. 治療スケジュールと注意事項	1
II. 用法及び用量	2
1 用法及び用量	2
2 投与サイクル数の設定根拠	3
III. 投与前の検査	6
IV. 重要な副作用とその対処	7
1 静脈閉塞性肝疾患 (VOD) / 類洞閉塞症候群 (SOS) を含む肝障害	7
2 骨髄抑制	22
3 出血	26
4 infusion reaction	30
5 腫瘍崩壊症候群	34
V. 臨床成績	36
1 国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)	36
(1) 試験概要	36
(2) ベースラインの患者背景<ITT 集団>	38
(3) 安全性	39
(4) 有効性	41
2 小児を対象とした国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験)	44
(1) 試験概要	44
(2) ベースラインの患者背景 <安全性解析対象集団、DLT評価対象集団、Per Protocol 集団>	46
(3) 安全性	46
(4) 有効性	47
3 小児を対象とした海外第Ⅰ / Ⅱ相試験(ITCC-059試験)	48
(1) 試験概要	48
(2) ベースラインの患者背景<FAS>	50
(3) 安全性	51
(4) 有効性	53
VI. Q&A	54
参考文献	59

I. 治療スケジュールと注意事項

ベスポンサの使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討のうえ、投与の可否を判断してください。



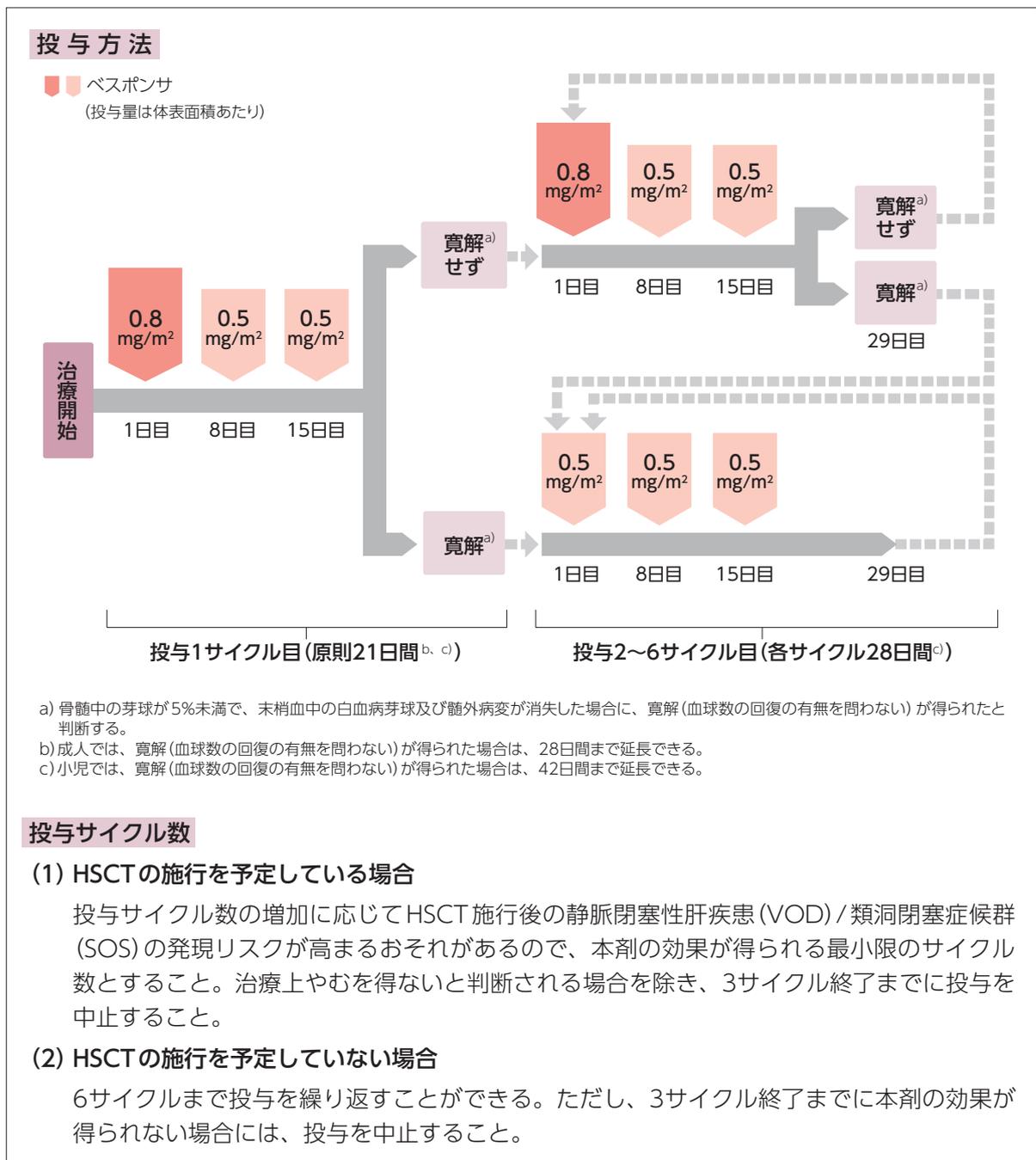
Ⅱ. 用法及び用量

1 用法及び用量

通常、イノツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)として1日目は $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、8及び15日目は $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬します。成人には、1サイクル目は21~28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返します。

小児には、1サイクル目は21~42日間、2サイクル目以降は28~42日間を1サイクルとし、投与を繰り返します。

投与サイクル数は造血幹細胞移植(HSCT)の施行予定を考慮して決定します。なお、患者の状態により適宜減量します。



2 投与サイクル数の設定根拠^{1,7)}

本剤の投与サイクル数は、国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)の結果をもとに設定しました。なお、本試験では、各投与日は前後2日間までを許容範囲としました。

また、小児を対象とした国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児)では、国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)の結果を根拠としたサイクル数が設定されました(Q&A Q11参照)。

投与のサイクル別寛解達成率

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)における有効性<ITT218集団>

本剤群109例において、寛解[評価項目判定委員会(EAC)判定]を達成した患者は88例(80.7%)でした。88例において、本剤投与後、初めての寛解を達成した割合を投与のサイクル別にみると、投与3サイクル目までに全例が寛解を達成しました。

[本試験における寛解の定義] 37ページ参照。

寛解達成患者(88例)	
本剤投与後、初めての寛解を達成した投与のサイクル	例(%)
投与1サイクル目	64(72.7)
投与2サイクル目	21(23.9)
投与3サイクル目	3(3.4)
投与4～6サイクル目	0

(データカットオフ日：2014年10月2日)

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)：本試験の詳細は36～43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

ITT218集団：無作為に割り付けられたすべての患者326例(ITT集団)のうち、最初に割り付けられた患者218例(各群109例)。**安全性解析対象集団**：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。

II. 用法及び用量

寛解 (EAC 判定) 達成患者における微小残存病変 (MRD) の状態

国際共同第Ⅲ相試験 (1022試験) における有効性 (ITT218集団)

本剤群109例の寛解 (EAC 判定) 達成患者88例におけるMRDの状態を、投与のサイクル別に検討しました。各投与のサイクルで初めてのMRD陰性を達成した患者は、投与1サイクル目で88例中31例 (35.2%)、投与2サイクル目で88例中29例 (33.0%)、投与3サイクル目で88例中8例 (9.1%) でした。最終的に、本剤群の寛解達成患者88例中MRD陰性を達成した患者は69例で、そのうち68例 (98.6%) が投与3サイクル目までにMRD陰性を達成しました。

【本試験におけるMRD陰性率の評価方法と定義】

MRD陰性率の解析は、ITT218集団のうち寛解 (EAC 判定) を達成した患者を対象とした。MRD陰性 (フローサイトメトリー法による中央検査機関の判定) は、骨髄における異常細胞数が単核細胞 10^4 個中に1個未満になった場合と定義した。

寛解達成患者 (88例)	
投与全6サイクルにおけるMRDの状態	例 (%)
MRD陰性	69 (78.4)
MRD陽性	16 (18.2)
MRD陰性又は陽性が不明	3 (3.4)

寛解達成患者 (88例)			
投与のサイクル別MRDの状態		例 (%) [95%信頼区間]	各投与のサイクル終了時におけるMRD陰性達成患者、例
投与1サイクル目	初めてのMRD陰性達成	31 (35.2) [25.3、46.1]	31
投与2サイクル目	前サイクルからMRD陰性	31 (35.2)	60
	初めてのMRD陰性達成	29 (33.0) [23.3、43.8]	
投与3サイクル目	前サイクルからMRD陰性	60 (68.2)	68
	初めてのMRD陰性達成	8 (9.1) [4.0、17.1]	
投与4サイクル目	前サイクルからMRD陰性	68 (77.3)	69
	初めてのMRD陰性達成	1 (1.1) [0.0、6.2]	

(データカットオフ日：2014年10月2日)

国際共同第Ⅲ相試験 (1022試験)：本試験の詳細は36～43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例 (日本人20例を含む) を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験 (本剤群164例、標準化学療法群162例)。

ITT218集団：無作為に割り付けられたすべての患者326例 (ITT 集団) のうち、最初に割り付けられた患者218例 (各群109例)。安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例 (本剤群164例、標準化学療法群143例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。副作用名：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。

投与サイクル数別 VOD/SOS の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)における安全性(安全性解析対象集団)

本剤群164例(日本人13例を含む)中23例(14.0%)にVOD/SOSの発現が認められ、そのうち、本試験期間中又は本剤投与終了後からHSCTの施行(前処置開始)前までの発現は5例(3.0%)でした。また、164例中79例にHSCTが施行され、施行後にVOD/SOSを発現した患者は79例中18例(22.8%)でした(12ページ参照)。

本試験期間中又は本剤投与終了後からHSCTの施行(前処置開始)前までにVOD/SOSを発現した5例における投与サイクル数の内訳は、投与サイクル数1が3例、投与サイクル数3及び6が各1例で、投与サイクル数の増加に伴うVOD/SOS発現頻度の上昇は認められませんでした。一方、HSCTの施行後にVOD/SOSを発現した18例における投与サイクル数ごとの発現頻度は下表のとおりで、投与サイクル数の増加に伴う発現頻度の上昇が認められました。

なお、VOD/SOSによる死亡は、投与サイクル数1では13例中0例(0%)、2では27例中2例(7.4%)、3では26例中2例(7.7%)、4では6例中1例(16.7%)、5では5例中0例(0%)、6では2例中0例(0%)でした。

[本試験におけるVOD/SOSの診断基準(定義)] 9ページ参照。

HSCT施行後のVOD/SOS発現頻度(投与サイクル数別)

投与サイクル数	HSCT 施行患者(79例)	HSCT 施行後のVOD/SOS発現患者(18例)
	HSCT 施行、例	VOD/SOS 発現、例(% ^{a)})
1	13	1(7.7)
2	27	5(18.5)
3	26	6(23.1)
4	6	3(50.0)
5	5	3(60.0)
6	2	0
計	79	18(22.8)

a) 投与サイクル数ごとのHSCT施行患者に対する発現率。

(データカットオフ日：2016年9月1日)

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)の結果と投与サイクル数の設定

以上のように、本試験では大部分の患者が投与3サイクル目までに寛解及びMRD陰性を達成していること、また、本剤投与後のHSCT施行例では投与サイクル数の増加に伴ってVOD/SOSの発現リスクが高まる傾向が認められたことから、HSCTの施行予定を考慮して「用法及び用量」における投与サイクル数を設定しました。

Ⅲ. 投与前の検査¹⁾

ベスポンサの各投与前に、以下の検査を実施してください。

- 血液学的検査
- 血液生化学的検査 (肝機能検査、膵酵素に関する検査等)
- 妊娠検査
- 心電図検査
- 骨髄穿刺 (骨髄及び末梢血芽球割合)
- 体重 (体表面積の算出)

参考 国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)における主な投与前検査時期

検査項目	スクリーニング時 ^{a)}	投与1～3サイクル目 ^{b)}			投与4～6サイクル目 ^{b)}			投与終了後の来院時 ^{c)}
		1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目	
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○				○			○
妊娠検査	○	○			○			○
心電図検査	○	投与1、2、4サイクル目と投与終了時来院時に実施						○
骨髄穿刺	○	投与1、2、3サイクル目の16～28日目に実施 以後1、2サイクル投与ごと、又は臨床的に必要な場合に実施						
体重、身長 ^{d)}	○	○			○			○

- a) 試験薬割り付け前28日以内に実施。
 b) 前後2日間許容。
 c) 試験薬の最終投与の4週間後±3日。
 d) 身長はスクリーニング時のみ測定。

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)：本試験の詳細は36～43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

ITT218集団：無作為に割り付けられたすべての患者326例(ITT集団)のうち、最初に割り付けられた患者218例(各群109例)。安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。副作用名：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。

IV. 重要な副作用とその対処

ここでは、本剤の「重要な特定されたリスク」のなかから特に重要な、静脈閉塞性肝疾患 (VOD) / 類洞閉塞症候群 (SOS) を含む肝障害、骨髄抑制、出血、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群の5つについて解説します。

* を付した各薬剤は日本国内においては適応外です。

1 静脈閉塞性肝疾患 (VOD) / 類洞閉塞症候群 (SOS) を含む肝障害⁸⁾

- 本剤の投与により VOD/SOS を含む肝障害があらわれることがあり、VOD/SOS による死亡例も報告されています。
- 本剤の投与に際しては、VOD/SOS の発現リスク因子を評価し、特に造血幹細胞移植 (HSCT) の施行を予定している患者に対する本剤の投与は慎重に判断してください。
- HSCT の施行を予定している患者では、本剤の投与サイクル数の増加は VOD/SOS の発現リスク因子であるため、投与サイクル数は効果が得られる最小限としてください。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3 サイクル終了までに投与を中止してください。
- 本剤投与後の HSCT の施行及びその前処置の選択は、VOD/SOS の発現リスク因子を考慮したうえで慎重に判断してください。
- HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスク因子として、HSCT 施行前に2種類のアルキル化剤による前処置を行っていること、HSCT 施行前の総ビリルビン値が施設基準値上限以上であることが認められています。
- 本剤の投与前後、HSCT 施行前後に、必要に応じ、肝臓及び肝静脈・門脈血流を腹部超音波検査 (カラードプラ法を含む) で評価し、VOD/SOS の徴候を確認してください*。また、2種類のアルキル化剤による前処置を避け、HSCT 施行後は頻回に肝機能検査を行ってください。

* 国際共同第Ⅲ相試験 (1022試験) では、VOD/SOS の鑑別診断として、カラードプラ法 (肝動脈血流に対する血管抵抗指標と肝静脈の流出量の評価を含む) による右上腹部超音波検査、胆嚢壁の肥厚度 (mm 単位) 測定、腹水量のなるべく正確な推定 (少量で限局、中等度で全域、又は大量で全域) を行った。その他、重度又は重篤な肝障害が発現した場合は、肝臓専門医による診察と、体重測定、感染性肝炎検査 (A 型、B 型、C 型)、腹部腫瘍の確認、アルコール摂取歴 (過去、現在)、肝炎の既往又は関連のある病歴 (感染性、非感染性、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎)、肝機能検査値、プロトロンビン時間又はその国際標準比、アルブミン、アンモニア等の臨床検査、ときにより肝生検又は剖検を実施した。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (1022試験) では、慢性肝疾患 (肝硬変等) 又はアルコール乱用の疑いの既往のある患者は除外されていました。

VOD/SOS への対処

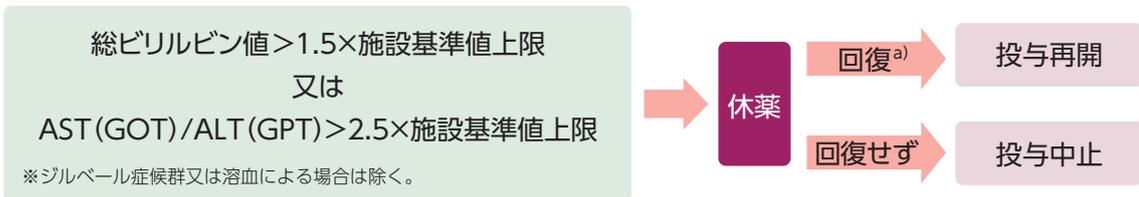
- VOD/SOS が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- VOD/SOS への対処は、造血細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA⁹⁾、European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ガイドライン¹⁰⁾、ステートメント等を参考にしてください。
- 本剤の投与による VOD/SOS の発現に対する予防法は確立していません。一般的な VOD/SOS の発現予防としては、ウルソデオキシコール酸* が有効であるとの報告があります⁹⁾ が、VOD/SOS に対する予防投与は日本国内では承認されていません。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (1022試験) の本剤群 164 例 (日本人 13 例を含む) では、VOD/SOS の発現予防として、本剤投与終了後に HSCT を施行した 79 例中 53 例にウルソデオキシコール酸* が投与されていました。

IV. 重要な副作用とその対処

- 本剤投与前または/および投与終了後にHSCT施行した26例のうち6例でVOD/SOSが発現しました。本剤投与終了後にHSCTを施行した症例でVOD/SOSを発現した5例のうち、4例にデファイテリオ：デフィブロチドナトリウムが投与され、VOD/SOSは回復しました。また、本剤投与前にHSCT施行した症例でVOD/SOSを発現した2例のうち1例にデファイテリオ：デフィブロチドナトリウムが投与され、VOD/SOSは回復しました⁵⁾。
- VOD/SOSが疑われる場合は、肝臓専門医にご相談ください。

肝障害 (VOD/SOS を除く) への対処

- 重篤な肝障害が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 総ビリルビン値が施設基準値上限の1.5倍超又は/AST (GOT)/ALT (GPT) が施設基準値上限の2.5倍超である場合、それぞれ1.5倍以下、2.5倍以下に回復するまで本剤を休薬してください。回復しない場合は、投与を中止し、適切な処置を行ってください。



a) 総ビリルビン値 ≤ 1.5 × 施設基準値上限、AST (GOT) / ALT (GPT) ≤ 2.5 × 施設基準値上限の達成。

国際共同第Ⅲ相試験 (1022試験)：本試験の詳細は36～43ページ参照。
試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。
安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。
重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。
国内第Ⅰ相試験 (INO-Ped-ALL-1試験、小児)：本試験の詳細は44～47ページ参照。
試験概要：日本における再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者6例を対象に、本剤を投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定した、非無作為化、非盲検、多施設共同試験。
安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者6例。
重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver23.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v23.1基本語」と表記。
海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (ITCC-059試験、小児)：本試験の詳細は48～53ページ参照。
試験概要：再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者53例を対象に、第Ⅰ相パートとして本剤単剤を静脈内投与するときの第Ⅱ相臨床推奨用量(RP2D)を決定し、第Ⅱ相パートとして本剤のRP2Dの有効性、安全性及び忍容性を推定した、多施設共同、単群、多コホート、非盲検試験。
安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者53例。
重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver25.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v25.1基本語」と表記。

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)におけるVOD/SOSを含む肝障害(安全性解析対象集団)

本剤群164例(日本人13例を含む)中83例(50.6%)に、VOD/SOSを含む肝障害(本剤との因果関係を問わない)が認められました。死亡に至ったVOD/SOSを含む肝障害は5例(3.0%、原因は全例VOD/SOS)で、本剤との因果関係は否定されませんでした。

試験薬との因果関係を問わない、いずれかの群で発現率が5%以上のVOD/SOSを含む肝障害の発現状況

MedDRA/J v19.0基本語	本剤群(164例)		標準化学療法群(143例)	
	全グレード例(%)	グレード3以上例(%)	全グレード例(%)	グレード3以上例(%)
VOD/SOSを含む肝障害	83(50.6)	48(29.3)	52(36.4)	21(14.7)
AST増加	37(22.6)	7(4.3)	16(11.2)	5(3.5)
GGT増加	35(21.3)	18(11.0)	12(8.4)	7(4.9)
高ビリルビン血症	35(21.3)	10(6.1)	24(16.8)	9(6.3)
ALT増加	25(15.2)	6(3.7)	18(12.6)	7(4.9)
VOD/SOS ^{a)}	23(14.0)	19(11.6)	3(2.1)	3(2.1)
血中ALP増加	21(12.8)	3(1.8)	10(7.0)	0
低アルブミン血症	10(6.1)	2(1.2)	7(4.9)	2(1.4)

a) 試験薬との因果関係を問わない、無作為割り付け後2年間に発現したすべてのVOD/SOS。(データカットオフ日：2016年9月1日)

[VOD/SOSを含む肝障害の定義]

MedDRA(日本語 ver19.0)の標準検索式(SMQ)を用いて検索される基本語をグループ化し、VOD/SOSを含む肝障害(集)を以下のように定義し集計した。

- 「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸(狭域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝障害(狭域)」、「非感染性肝炎(狭域)」、「肝臓関連臨床検査(検査値異常等)、徴候及び症状(狭域及び広域)」に該当する基本語並びに基本語の「VOD」、「静脈閉塞性疾患」、「肝静脈閉塞」、「肝静脈血栓症」、「門脈血栓症」、「パッドキアリ症候群」、「慢性肝移植対宿主病(GVHD)」、「急性肝GVHD」。

[VOD/SOSの診断基準(定義)]

A) 以下の3つの基準のうち2つ以上に合致する場合。

- 総ビリルビン値 $>34\mu\text{mol/L}$ (2.0mg/dL)。
- 肝臓の大きさがベースラインから増大、又は肝臓由来の右上腹部痛が発現。
- 試験薬を点滴静注した週もしくはHSCT前処置を実施した週における、体液貯留による体重の2.5%を超えた急激な増加(たとえば72時間以内)。

又は

B) 総ビリルビン増加、体重増加、肝腫大かつ肝臓の第3ゾーンにおける肝細胞壊死(肝生検)、類洞線維化、小葉中心部の出血(肝細静脈末端の線維化の有無を問わない)が発現した場合。VOD/SOSの診断には、門脈圧上昇(10mmHg を超える)の有無が有用である。

IV. 重要な副作用とその対処

国内第 I 相試験 (INO-Ped-ALL-1 試験、小児) における VOD/SOS を含む肝障害 (安全性解析対象集団) 安全性解析対象集団 6 例中 5 例 (83.3%) に、VOD/SOS を含む肝障害 (本剤との因果関係を問わない) が認められました。死亡に至った VOD/SOS を含む肝障害は認められませんでした。

試験薬との因果関係を問わない VOD/SOS を含む肝障害の発現状況

MedDRA/J v23.1 基本語	安全性解析対象集団 (6 例)	
	全グレード例 (%)	グレード 3 以上例 (%)
VOD/SOS を含む肝障害	5 (83.3)	2 (33.3)
ALT 増加	4 (66.7)	1 (16.7)
AST 増加	4 (66.7)	1 (16.7)
血中 ALP 増加	1 (16.7)	0
血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0
GGT 増加	1 (16.7)	0
VOD/SOS	1 (16.7)	1 (16.7)

(データカットオフ日：2020年9月18日)

[VOD/SOS を含む肝障害の定義]

MedDRA (日本語 ver23.1) の標準検索式 (SMQ) を用いて検索される基本語をグループ化し、VOD/SOS を含む肝障害 (集) を以下のように定義し集計した。

- 「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸 (狭域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝障害 (狭域)」、「非感染性肝炎 (狭域)」、「肝臓関連臨床検査 (検査値異常等)、徴候及び症状 (狭域及び広域)」に該当する基本語並びに基本語の「VOD」、「静脈閉塞性疾患」、「肝静脈閉塞」、「肝静脈血栓症」、「門脈血栓症」、「バッドキアリ症候群」、「慢性肝移植片対宿主病 (GVHD)」、「急性肝 GVHD」。

[VOD/SOS の診断基準 (定義)]

以下の5つの基準のうち2つ以上に合致する場合。

- 総ビリルビン値 $\geq 2\text{mg/dL}$
- 肝腫大 [試験担当医師が臨床状態や超音波検査で診断]
- 右季肋部痛
- 腹水貯留 [試験担当医師が臨床状態や超音波検査で診断]
- 他の理由を説明できないベースラインから2%を超える体重増加 (ベースラインは前処置開始14日前から2日前までの最も前処置に近い日の値とした)

海外第 I / II 相試験 (ITCC-059 試験、小児) における VOD/SOS を含む肝障害 (安全性解析対象集団)

第 I 相パートの用量レベル 1 (1.4mg/m²) で 12 例中 4 例 (33.3%) に、用量レベル 2 (1.8mg/m²) で 13 例中 4 例 (30.8%) に、第 II 相パートで 28 例中 12 例 (42.9%) に VOD/SOS を含む肝障害 (本剤との因果関係を問わない) が認められました。いずれも死亡に至った VOD/SOS を含む肝障害は認められませんでした。

試験薬との因果関係を問わない VOD/SOS を含む肝障害の発現状況

MedDRA/J v25.1 基本語	第 I 相パート 1.4mg/m ² (12例)		第 I 相パート 1.8mg/m ² (13例)		第 II 相パート 1.8 mg/m ² (28例)	
	全グレード 例 (%)	グレード 3 以上 例 (%)	全グレード 例 (%)	グレード 3 以上 例 (%)	全グレード 例 (%)	グレード 3 以上 例 (%)
VOD/SOS を含む肝障害	4 (33.3)	4 (33.3)	4 (30.8)	4 (30.8)	12 (42.9)	11 (39.3)
ALT 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	5 (17.9)	5 (17.9)
AST 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	6 (21.4)	6 (21.4)
GGT 増加	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (23.1)	3 (23.1)	1 (3.6)	1 (3.6)
血中ビリルビン増加	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (7.1)	2 (7.1)
静脈閉塞性疾患	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	4 (14.3)	3 (10.7)
静脈閉塞性肝疾患	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.7)	1 (7.7)	3 (10.7)	2 (7.1)
血中 ALP 増加	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)

(データカットオフ日：第 I 相パート 2022年9月30日、第 II 相パート 2022年10月7日)

[VOD/SOS を含む肝障害の定義]

MedDRA (日本語 ver25.1) の標準検索式 (SMQ) を用いて検索される基本語をグループ化し、VOD/SOS を含む肝障害 (集) を以下のように定義し集計した。

- 「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸 (狭域)」、 「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝障害 (狭域)」、 「非感染性肝炎 (狭域)」、 「肝臓関連臨床検査 (検査値異常等)、徴候及び症状 (狭域及び広域)」 に該当する基本語並びに基本語の 「VOD」、 「静脈閉塞性疾患」、 「肝静脈閉塞」、 「肝静脈血栓症」、 「門脈血栓症」、 「パッドキアリ症候群」、 「慢性肝移植片対宿主病 (GVHD)」、 「急性肝 GVHD」。

[VOD/SOS の診断基準 (定義)]

以下の3つの基準のうち2つ以上に合致する場合に VOD/SOS とした。

- 総ビリルビン値 $\geq 34.2 \mu\text{mol/L}$ (2.0mg/dL)
- 肝腫大または右上腹部痛
- 体重増加 (移植前の体重から 2% 超の増加)

用法及び用量

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

成人には、1 サイクル目は 21 ~ 28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1 サイクル目は 21 ~ 42 日間、2 サイクル目以降は 28 ~ 42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

IV. 重要な副作用とその対処

◆ HSCT 施行有無、及び HSCT 施行歴有無別の VOD/SOS の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)

本試験期間中又は本剤投与終了後から HSCT 施行(前処置開始)前までに、本剤群164例(日本人13例を含む)中5例(3.0%)に VOD/SOS の発現が認められました。5例中3例は本試験前に HSCT の施行歴がなく、2例は HSCT の施行歴がありました。

また、164例中79例に HSCT が施行され、79例中18例(22.8%)に VOD/SOS の発現が認められました。18例中13例は本試験前に HSCT の施行歴がなく、5例は HSCT の施行歴がありました。

本剤群(164例)		本試験前の HSCT 施行歴	VOD/SOS の発現、例(%)
全ての発現、例(%)	23/164(14.0)	なし	16/135(11.9)
		あり	7/29(24.1)
HSCT 施行なしで発現 ^{a)} 、例(%)	5/164(3.0)	なし	3/135(2.2)
		あり	2/29(6.9)
HSCT 施行例における発現 ^{b)} 、例(%)	18/79(22.8)	なし	13/68(19.1)
		あり	5/11(45.5)

a) 本剤投与期間中又は治療薬投与終了後(次治療の開始前)及び HSCT を施行した被験者における前処置/HSCT 施行前に発現。追跡調査期間中に次治療の抗がん療法(維持療法など)下で発現した事象については、HSCT を施行しなかった被験者及び HSCT 施行前に発現した事象のみを含む(HSCT 施行なしで発現した VOD)。発現した 5 例のうち 4 例は、肝疾患又は肝炎の既往があった。

b) 本剤投与後に HSCT を施行した患者79例における発現。

(データカットオフ日：2016年9月1日)

国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)

本剤を投与した6例中1例において、VOD/SOS の発現が認められました。また、本試験では本剤投与後、6例中3例に HSCT が施行され、そのうち2例は本剤投与前にも HSCT が施行され、VOD/SOS の発現が認められた1例では本剤投与前に HSCT 施行歴はありませんでした。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児)

第Ⅰ相パートでは25例中2例で、第Ⅱ相パートでは28例中6例で VOD/SOS の発現が認められました。第Ⅰ相パートで VOD/SOS を発現した2例は本剤投与前後での HSCT 施行歴はありませんでした。なお、これら2例は本剤投与後に多剤併用化学療法施行後に VOD/SOS を発現しました(Q12参照)。第Ⅱ相パートで VOD/SOS を発現した6例中3例では本剤投与前に、6例中5例では本剤投与終了後に HSCT が施行されており、2例は本剤投与前後に HSCT が施行されました。また、本剤投与前に HSCT を施行した1例において、本剤投与中に VOD/SOS が発現しました。

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)：本試験の詳細は36～43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性の CD22陽性 ALL 患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語 ver19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。

国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)：本試験の詳細は44～47ページ参照。

試験概要：日本における再発又は難治性の CD22陽性小児 ALL 患者6例を対象に、本剤を投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定した、非無作為化、非盲検、多施設共同試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者6例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語 ver23.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v23.1基本語」と表記。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児)：本試験の詳細は48～53ページ参照。

試験概要：再発又は難治性の CD22陽性小児 ALL 患者53例を対象に、第Ⅰ相パートとして本剤単剤を静脈内投与するときの第Ⅱ相臨床推奨用量(RP2D)を決定し、第Ⅱ相パートとして本剤の RP2D の有効性、安全性及び忍容性を推定した、多施設共同、単群、多コホート、非盲検試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者53例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語 ver25.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v25.1基本語」と表記。

◆ HSCT 施行の有無と VOD/SOS の発現までの期間

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)

本試験期間中又は本剤投与終了後から HSCT 施行(前処置開始)前までに VOD/SOS を発現した5例における、本剤初回投与日から VOD/SOS 発現までの期間の中央値(範囲)は30.0日(14~238日)、最終投与日からの中央値(範囲)は16.0日(14~57日)でした。

また、本剤投与終了後に HSCT が施行され VOD/SOS を発現した18例における HSCT 施行から VOD/SOS の発現までの期間の中央値(範囲)は、15.0日(3~57日)でした。

本剤群(164例)における VOD/SOS の全発現(23例)		中央値、日(範囲)
HSCT 施行なしで発現 ^{a)} (5例)	初回投与日から発現まで	30.0(14~238)
	最終投与日から発現まで	16.0(14~57)
HSCT 施行例における発現 ^{b)} (18例)	HSCT 施行日から発現まで	15.0(3~57)

a) 本剤投与期間中又は治験薬投与終了後(次治療の開始前)及び HSCT を施行した被験者における前処置/HSCT 施行前に発現。追跡調査期間中に次治療の抗がん療法(維持療法など)下で発現した事象については、HSCT を施行しなかった被験者及び HSCT 施行前に発現した事象のみを含む(HSCT 施行なしで発現した VOD)。発現した5例のうち4例は、肝疾患又は肝炎の既往があった。

b) 本剤投与後に HSCT を施行した患者79例における発現。

(データカットオフ日: 2016年9月1日)

国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)

本剤投与終了後、かつ HSCT 施行後に VOD/SOS を発現した1例における、本剤初回投与日から VOD/SOS 発現までの期間は50日でした。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児)

第Ⅰ相パートで VOD/SOS を発現した2例では、いずれも本剤投与前後に HSCT 施行歴がなく、本剤初回投与日から VOD/SOS 発現までの期間は、2例でそれぞれ101日、60日でした。

第Ⅱ相パートで VOD/SOS を発現した症例のうち本剤投与前に HSCT 施行歴があった1例(本剤投与後に HSCT 施行なし)では、本剤初回投与日から VOD/SOS 発現までの期間は8日でした。

また、本剤投与終了後に HSCT が施行され VOD/SOS を発現した5例(うち2例は投与前に HSCT 施行歴あり)における HSCT 施行から VOD/SOS の発現までの期間の中央値(範囲)は、11.0日(4~18日)でした。

IV. 重要な副作用とその対処

◆ VOD/SOSの発現リスクに関連する因子

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)

本剤群164例(日本人13例を含む)のうち本剤投与後にHSCTを施行した79例において、HSCT施行時をベースラインとした患者特性とHSCT施行後のVOD/SOS発現との関連性について、各部分集団での発現率、ロジスティック回帰分析モデルによる単変量解析及び多変量解析を用いて検討しました。

その結果、HSCT施行前に2種類のアルキル化剤による前処置又はブスルファンを含む前処置をした患者、総ビリルビン値が施設基準値上限以上の患者、本試験前にHSCT施行歴のある患者、高齢(55歳以上)の患者、肝疾患又は肝炎の既往がある患者、複数のサルベージ療法歴のある患者、本剤の投与サイクル数(連続)が多い患者等が、HSCT後のVOD/SOSの発現リスクに関連する因子と考えられました。

HSCT施行時の患者特性とHSCT施行後のVOD/SOS発現との関連

本剤群(164例)			
	部分集団(例)	オッズ比 ^{a)} (95%信頼区間)	p値
単変量解析(79例)			
アルキル化剤による前処置	2種類(11) vs 1種類(52)	6.6(1.6, 26.9)	0.009
ブスルファンを含む前処置	あり(13) vs なし(66)	3.9(1.1, 13.6)	0.035
本試験前のHSCT施行歴	あり(11) vs なし(68)	3.5(0.9, 13.4)	0.064
本剤の投与サイクル数(連続)	79	1.6(1.0, 2.4)	0.048
サルベージ療法	2次以上(20) vs 1次(58)	2.3(0.7, 7.1)	0.148
HSCT施行前直近の総ビリルビン値(施設基準値)	上限以上(12) vs 上限未満(67)	7.1(1.9, 26.6)	0.003
年齢	55歳以上(17) vs 55歳未満(62)	3.2(1.0, 10.4)	0.048
肝疾患又は肝炎の既往	あり(21) vs なし(58)	3.0(1.0, 9.0)	0.057
多変量解析(62例) ^{b, c)}			
アルキル化剤による前処置	2種類(11) vs 1種類(51)	8.6(1.5, 48.9)	0.015
HSCT施行前直近の総ビリルビン値(施設基準値)	上限以上(11) vs 上限未満(51)	15.3(2.0, 120.2)	0.009
HSCT施行前直近のAST又はALT値(施設基準値)	上限の1.5倍超(11) vs 上限の1.5倍以下(51)	0.03(0.0, 0.8)	0.039

a) 分類変数のオッズ比は、1より大きいと基準水準(2番目に記載した水準)より発現リスクが高いことを意味する。連続変数のオッズ比は、1大きくなるごとのリスクの増加を意味する。

b) すべての共変量に欠測値のない患者のみを対象にしたため、17例が多変量解析から除外となった。

c) ステップワイズ法を用い、p値に基づき、組入基準=0.3、維持基準=0.1として変数を選択した。

(データカットオフ日：2016年9月1日)

海外第 I / II 相試験 (ITCC-059 試験、小児)

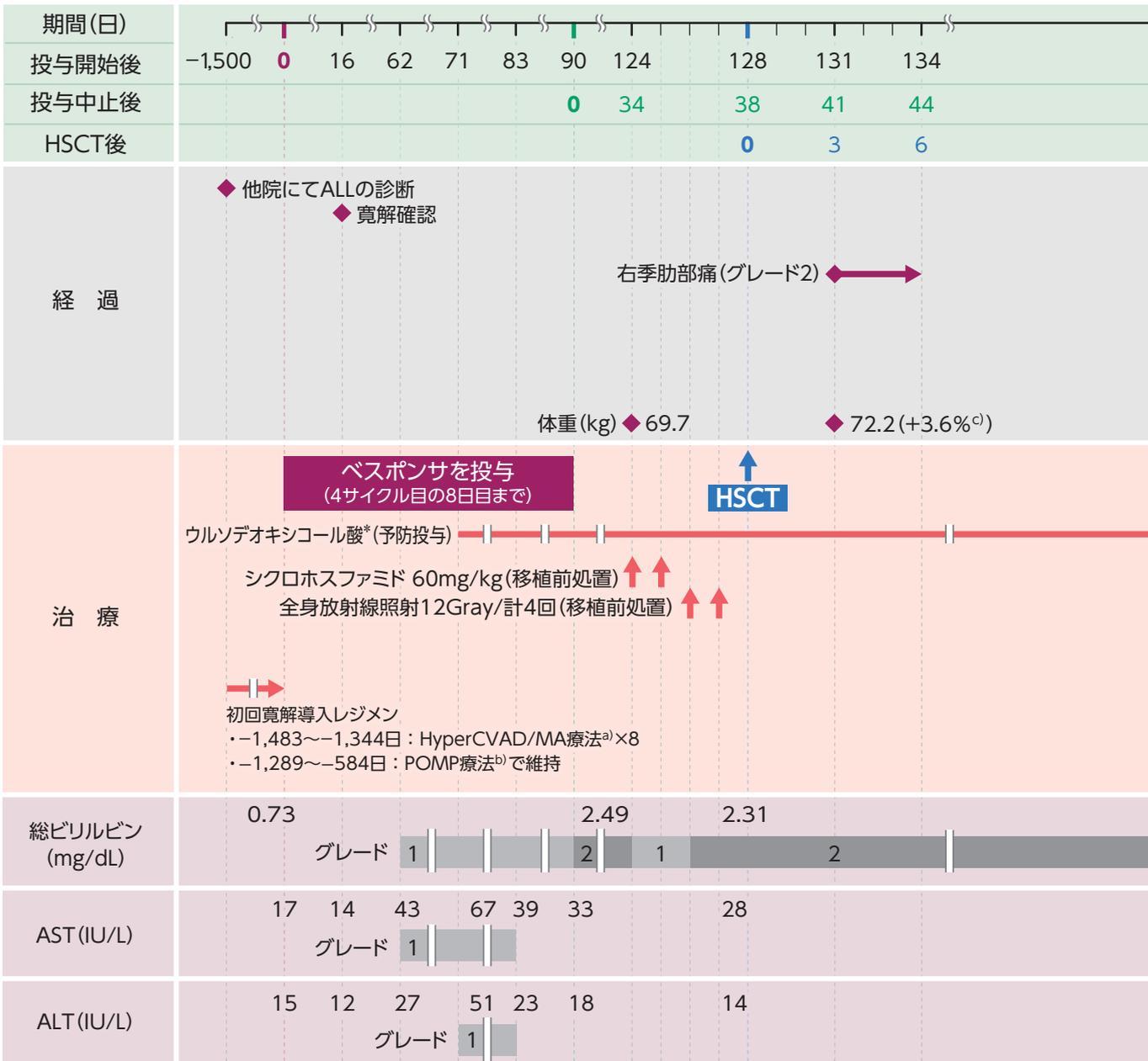
第 II 相パートの事後解析において、VOD/SOS のリスク因子が検討されました。その結果、HSCT 施行後に VOD/SOS を発現した患者 (6 例) では、発現しなかった患者 (17 例) と比較して、本剤最終投与から HSCT 施行までの期間の中央値が短かったことが示されました (24.5 日 vs 54.5 日、 $p = 0.01$ 、Mann-Whitney U test)。

IV. 重要な副作用とその対処

VOD/SOSの症例紹介(日本人)

症例1 男性、40代(転帰：死亡)

肝関連病歴：なし HSCT施行歴：なし サルベージ療法：1次
 最終投与日：投与4サイクル目の8日目
 HSCTに対する前処置：ベスポンサ投与後シクロホスファミド投与、全身放射線照射12Gray
 試験薬投与後のHSCT施行直前の総ビリルビン値：2.31mg/dL



- a) hyper-CVAD/MA療法(シクロホスファミド、ピンクリスチン、ドキソルピシン*、デキサメタゾン、高用量メトトレキサート、高用量シタラビン)。
 b) POMP療法(メルカプトプリン、メトトレキサート、ピンクリスチン、メチルプレドニゾン*)。
 c) 移植前処置開始からの増加率。

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)：本試験の詳細は36~43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等と比較検討した、無作為に割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。

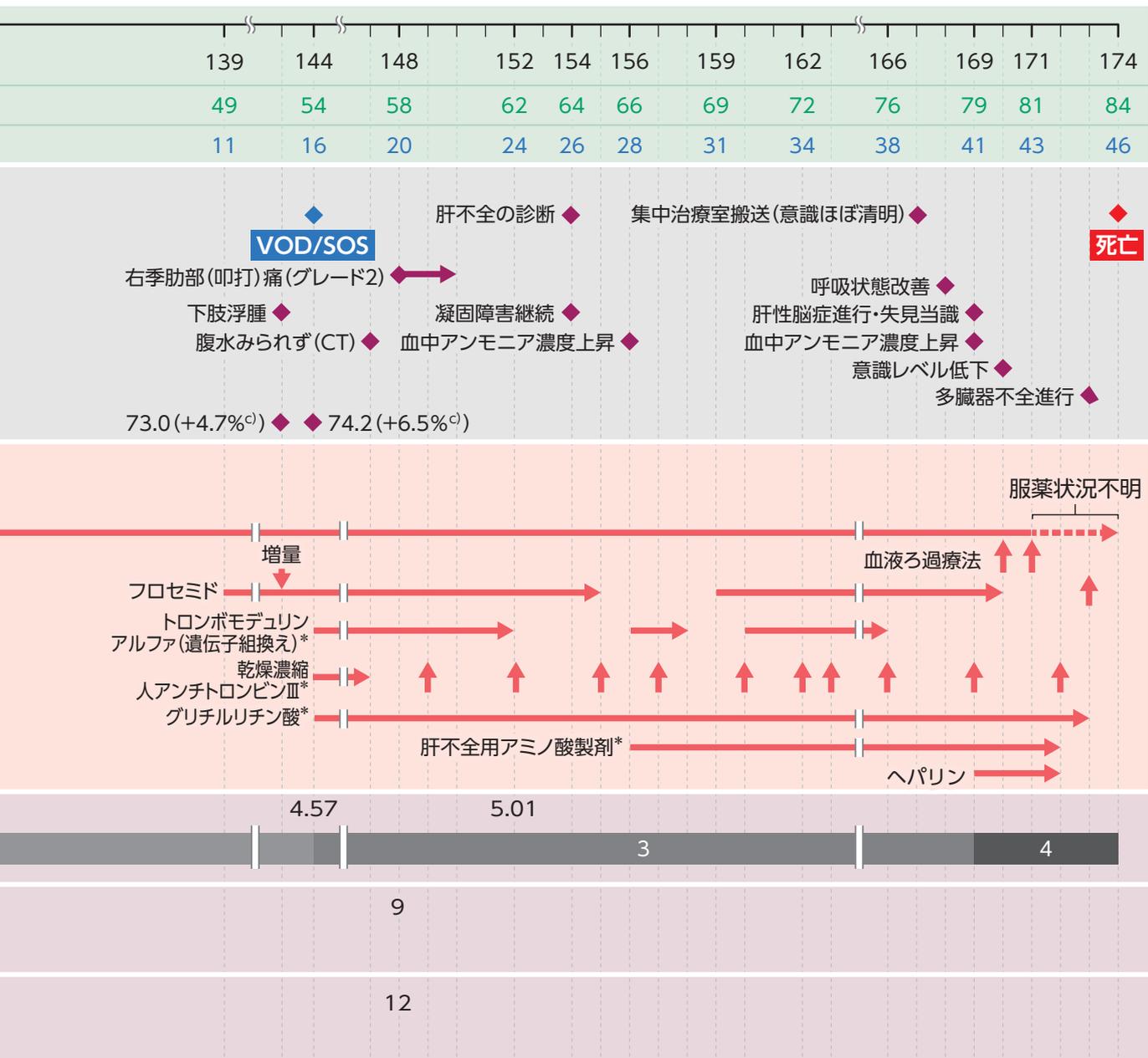
重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。副作用名：MedDRA/日本語ver 19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。

国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)：本試験の詳細は44~47ページ参照。

試験概要：日本における再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者6例を対象に、本剤を投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定した、非無作為化、非盲検、多施設共同試験。

VOD/SOSに対する対処:

VODに対しロンボモデュリンアルファ(遺伝子組換え)*及び乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)*を投与した。体重増加、総ビリルビン高値、ATⅢ減少が継続したため、さらにグリチルリチン酸*を投与した。さらに血中アンモニア濃度が突然上昇したため、肝不全用アミノ酸製剤*の投与を開始した。



安全性解析対象集団: 本剤が少なくとも1回投与された患者6例。
 重症度のグレード: CTCAE version 4.03に準じる。副作用名: MedDRA/日本語 ver23.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v23.1基本語」と表記。
 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児): 本試験の詳細は48~53ページ参照。
 試験概要: 再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者53例を対象に、第Ⅰ相パートとして本剤単剤を静脈内投与するときの第Ⅱ相臨床推奨用量(RP2D)を決定し、第Ⅱ相パートとして本剤のRP2Dの有効性、安全性及び忍容性を推定した、多施設共同、単群、多コホート、非盲検試験。
 安全性解析対象集団: 本剤が少なくとも1回投与された患者53例。
 重症度のグレード: CTCAE version 4.03に準じる。副作用名: MedDRA/日本語 ver25.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v25.1基本語」と表記。

IV. 重要な副作用とその対処

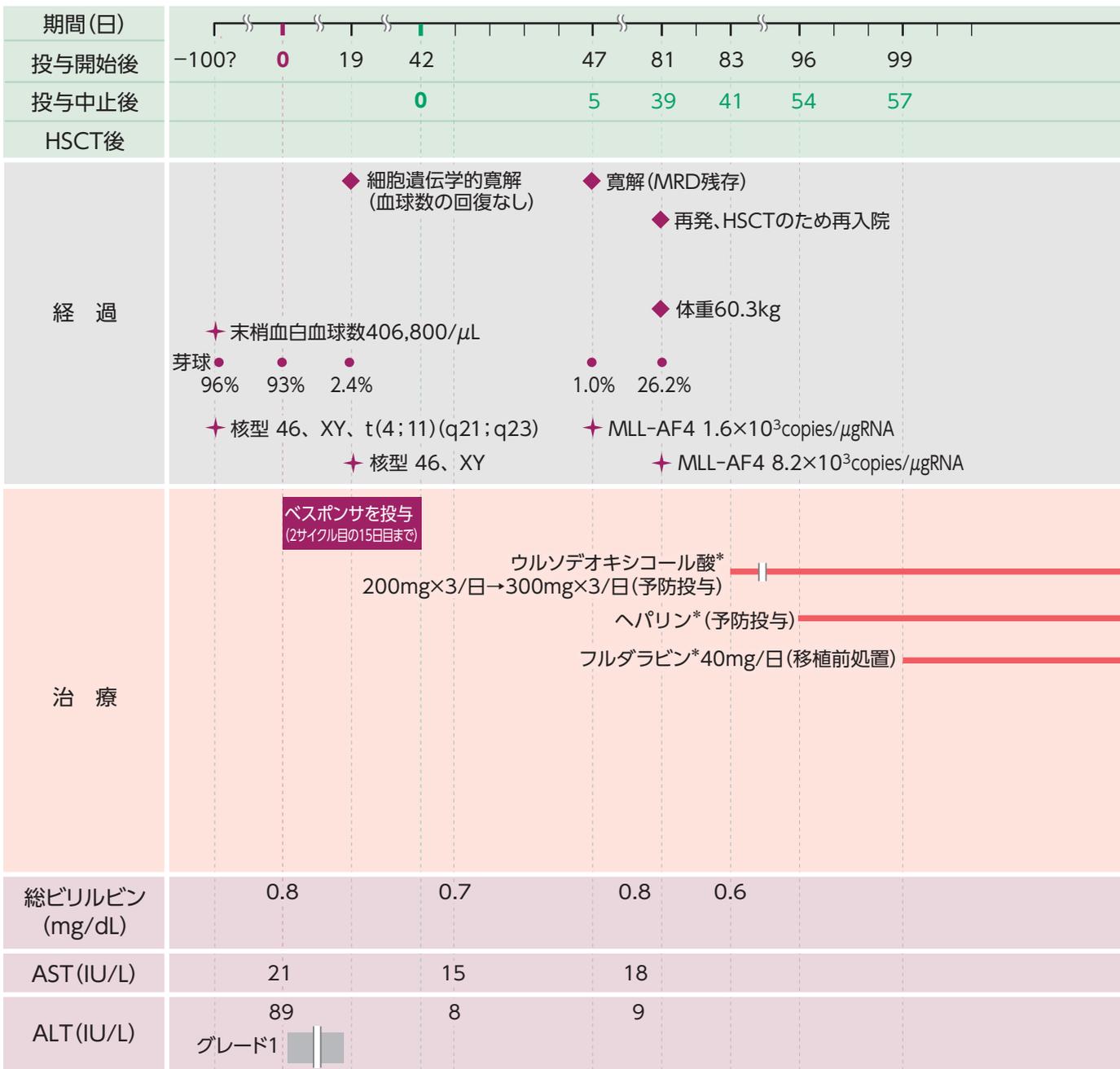
症例2 男性、60代(転帰：回復)

肝関連病歴：ALT増加 HSCT施行歴：なし サルベージ療法：1次

最終投与日：投与2サイクル目の15日目

HSCTに対する前処置：ベスポンサ投与後フルダラビン*、メルファラン投与、全身放射線照射4Gray

試験薬投与後のHSCT施行22日前の総ビリルビン値：0.6mg/dL



a) performance status (一般状態；がん患者の状態を表す指標)

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)：本試験の詳細は36～43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為に割り付けられ、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。副作用名：MedDRA/日本語ver 19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。

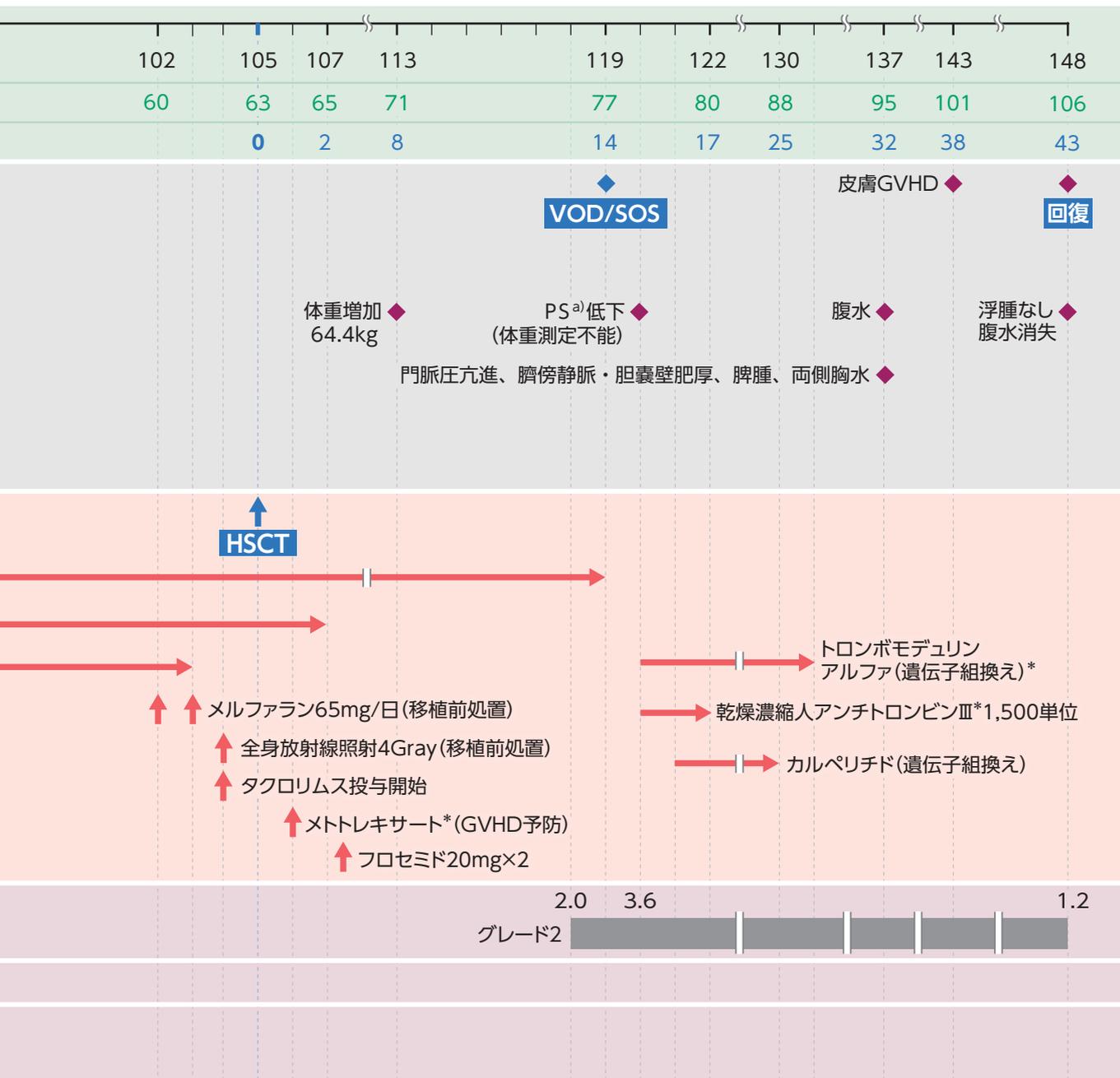
国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)：本試験の詳細は44～47ページ参照。

試験概要：日本における再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者6例を対象に、本剤を投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定した、非無作為化、非盲検、多施設共同試験。

移植:非寛解の状態ではLA-DRB1 allele 1座不一致のバンクドナーから移植

VOD/SOSに対する対処:

VODに対し乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ*1,500単位、トロンボモデュリンアルファ(遺伝子組換え)*を投与した。なお、VODに伴う心不全に対し、カルペリチド(遺伝子組換え)を投与した。



安全性解析対象集団: 本剤が少なくとも1回投与された患者6例。

重症度のグレード: CTCAE version 4.03に準じる。副作用名: MedDRA/日本語ver23.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v23.1基本語」と表記。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児): 本試験の詳細は48~53ページ参照。

試験概要: 再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者53例を対象に、第Ⅰ相パートとして本剤単剤を静脈内投与するときの第Ⅱ相臨床推奨用量(RP2D)を決定し、第Ⅱ相パートとして本剤のRP2Dの有効性、安全性及び忍容性を推定した、多施設共同、単群、多コホート、非盲検試験。

安全性解析対象集団: 本剤が少なくとも1回投与された患者53例。

重症度のグレード: CTCAE version 4.03に準じる。副作用名: MedDRA/日本語ver25.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v25.1基本語」と表記。

IV. 重要な副作用とその対処

参考

◆ VOD/SOSに関する一般的情報

VOD/SOSは、放射線照射、化学療法後に、ほかに原因となる疾患がなく、疼痛を伴う肝腫大、腹水貯留、体重増加、ビリルビン上昇を呈し、肝中心静脈閉塞を伴う循環障害性肝障害をきたす疾患です¹¹⁾。放射線照射、化学療法により、肝内細静脈、類洞内皮細胞障害、凝固系の活性化により、肝中心静脈の内腔狭小化、閉塞を呈し、循環障害性肝障害をきたすと考えられます¹²⁾。

◆ VOD/SOSの発現リスク因子

- 移植前の肝炎の既往、肝障害の存在、放射線照射の既往等がVOD/SOSの発現リスク因子と考えられています¹²⁾。
- 前処置薬剤との関連が報告されており、とくにブスルファン、シクロホスファミドが重要であると考えられています^{13,14)}。そのほか、カルムスチン*やエトポシド*も関連があると考えられています¹²⁾。

VOD/SOSの発現リスク因子¹⁰⁾

患者関連リスク因子 ^{a), b)}	
年齢	若年<老年
性別	男性<女性
カルノフスキー指数	100~90<90未満
基礎疾患	非悪性<悪性<特定の疾患 ^{c)}
疾患の状態	寛解<再発
移植施行前のAST値	正常値<高値
移植施行前のビリルビン値	正常値<高値
肝照射治療歴	なし<あり
肝臓の状態	正常<肝線維化<肝硬変又は肝浸潤
鉄過剰症	なし<あり
サイトメガロウイルス血清状態	陰性<陽性
治療歴あり	ゲムツズマブまたはイノツズマブ オゾガマイシン
併用薬	黄体ホルモン剤、アゾール類
遺伝的要因	GSTM1-null遺伝子型、MTHFR 677CC/1298CCハプロタイプ、など
移植関連因子	
移植の種類	同系又は自家移植<同種移植
ドナータイプ	HLA一致同胞<非血縁者
適合度合	適合<軽微な不適合<大幅な不適合
移植片に含まれるT細胞	T細胞枯渇<非T細胞枯渇
前処置の種類	骨髄非破壊的前処置<強度減弱前処置<毒性低減前処置<骨髄破壊的前処置
ブスルファン	静脈注射<用量調整経口投与<経口投与 シクロホスファミド-ブスルファン<ブスルファン-シクロホスファミド
全身放射線照射	分割照射<単回照射 低線量率<高線量率 12Gy未満<12Gy以上 シクロホスファミド投与と全身放射線照射との間隔 36時間<12時間
フルダラビン	含まれない<含まれる
GvHD 予防薬	カルシニューリン阻害薬(タクロリムス<シクロスポリンA) <カルシニューリン阻害薬+シロリムス
HSCT数	初回<2回目

太字は最も関連性の高い因子を示す。

a) 多くの因子がSOSのリスク上昇と関連しており、太字のものが最も関連性が高いと考えられる。

b) 患者において複数のリスク因子が存在する場合は、相加的な影響があることに留意しなければならない。

c) 原因は不明だが、一部の悪性または非悪性疾患、大粒石骨病、副腎白質ジストロフィー、サラセミア、血球貪食性リンパ組織球症、または神経芽腫は、より高いSOS発現率と関連している。

IV. 重要な副作用とその対処

2 骨髄抑制¹⁵⁾

- 本剤の投与により骨髄抑制があらわれることがあり、その結果、感染症による死亡も報告されています。
- 本剤の投与前及び投与中は定期的に全血算をモニタリングするとともに、投与期間中は骨髄抑制作用に起因する感染症、出血やほかの副作用の徴候や症状を観察してください。

対 処

- 骨髄抑制があらわれた場合は適切な処置を行ってください。
- 2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球数減少又は血小板数減少が認められた場合は、好中球数及び血小板数の基準を満たすまで休薬してください。
- 好中球数減少又は血小板数減少により同一投与サイクル内の投与間隔を延ばす必要はありませんが、次サイクル投与開始時は、以下の基準を満たすようにしてください。

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

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

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)：本試験の詳細は36～43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。

国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)：本試験の詳細は44～47ページ参照。

試験概要：日本における再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者6例を対象に、本剤を投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定した、非無作為化、非盲検、多施設共同試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者6例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver23.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v23.1基本語」と表記。

海外第Ⅰ / Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児)：本試験の詳細は48～53ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者53例を対象に、第Ⅰ相パートとして本剤単剤を静脈内投与するときの第Ⅱ相臨床推奨用量(RP2D)を決定し、第Ⅱ相パートとして本剤のRP2Dの有効性、安全性及び忍容性を推定した、多施設共同、単群、多コホート、非盲検試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者53例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver25.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v25.1基本語」と表記。

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)における骨髄抑制(安全性解析対象集団)

本剤群164例(日本人13例を含む)中136例(82.9%)に骨髄抑制(本剤との因果関係を問わない)が認められ、このうちグレード3以上の発現率は81.1%(164例中133例)でした。主なものは血小板減少症、好中球減少症、貧血、白血球減少症、発熱性好中球減少症等でした。本剤群で1例が骨髄抑制(好中球減少性敗血症)により死亡に至りました。

試験薬との因果関係を問わない、いずれかの群で発現率が5%以上の骨髄抑制の発現状況

MedDRA/J v19.0基本語	本剤群(164例)		標準化学療法群(143例)	
	全グレード例(%)	グレード3以上例(%)	全グレード例(%)	グレード3以上例(%)
骨髄抑制	136(82.9)	133(81.1)	128(89.5)	126(88.1)
血小板減少症	81(49.4)	67(40.9)	87(60.8)	85(59.4)
好中球減少症	80(48.8)	77(47.0)	66(46.2)	63(44.1)
貧血	55(33.5)	37(22.6)	79(55.2)	63(44.1)
白血球減少症	47(28.7)	44(26.8)	54(37.8)	53(37.1)
発熱性好中球減少症	44(26.8)	44(26.8)	77(53.8)	77(53.8)
リンパ球減少症	31(18.9)	27(16.5)	36(25.2)	36(25.2)
白血球数減少	10(6.1)	10(6.1)	9(6.3)	9(6.3)

(データカットオフ日：2016年9月1日)

[骨髄抑制の定義]

MedDRA/日本語(ver19.0)の標準検索式(SMQ)を用いて検索される基本語をグループ化し、骨髄抑制(集)を以下のように定義し集計した。

- 「造血障害による血小板減少症(狭域及び広域)」、「造血障害による白血球減少症(狭域)」、「造血障害による赤血球減少症(狭域及び広域)」、「造血障害による2種類以上の血球減少症(狭域)」。

IV. 重要な副作用とその対処

国内第 I 相試験 (INO-Ped-ALL-1 試験、小児) における骨髄抑制 (安全性解析対象集団)

安全性解析対象集団6例中2例 (33.3%) に、骨髄抑制 (本剤との因果関係を問わない) が認められ、いずれの事象もグレード3でした。内訳は貧血、発熱性好中球減少症及び血小板数減少が各1例でした。死亡に至った骨髄抑制は認められませんでした。

試験薬との因果関係を問わない骨髄抑制の発現状況

MedDRA/J v23.1基本語	安全性解析対象集団 (6例)	
	全グレード例 (%)	グレード3以上例 (%)
骨髄抑制	2 (33.3)	2 (33.3)
貧血	1 (16.7)	1 (16.7)
発熱性好中球減少症	1 (16.7)	1 (16.7)
血小板数減少	1 (16.7)	1 (16.7)

(データカットオフ日：2020年9月18日)

【骨髄抑制の定義】

MedDRA/日本語 (ver23.1) の標準検索式 (SMQ) を用いて検索される基本語をグループ化し、骨髄抑制 (集) を以下のように定義し集計した。

- 「造血障害による血小板減少症 (狭域及び広域)」、「造血障害による白血球減少症 (狭域)」、「造血障害による赤血球減少症 (狭域及び広域)」、「造血障害による2種類以上の血球減少症 (狭域)」。

海外第 I / II 相試験 (ITCC-059 試験、小児) における骨髄抑制 (安全性解析対象集団)

第 I 相パートの用量レベル1 (1.4mg/m²) で12例中10例 (83.3%) に、用量レベル2 (1.8mg/m²) で13例中13例 (100.0%) に、第 II 相パートで28例中20例 (71.4%) に骨髄抑制 (本剤との因果関係を問わない) が認められ、同数にグレード3以上の骨髄抑制が認められました。主なものは血小板数減少、貧血、好中球数減少、発熱性好中球減少症、白血球数減少などでした。死亡に至った骨髄抑制は認められませんでした。

試験薬との因果関係を問わない骨髄抑制の発現状況

MedDRA/J v25.1 基本語	第 I 相パート 1.4mg/m ² (12例)		第 I 相パート 1.8mg/m ² (13例)		第 II 相パート 1.8 mg/m ² (28例)	
	全グレード 例 (%)	グレード3 以上 例 (%)	全グレード 例 (%)	グレード3 以上 例 (%)	全グレード 例 (%)	グレード3 以上 例 (%)
骨髄抑制	10 (83.3)	10 (83.3)	13 (100.0)	13 (100.0)	20 (71.4)	20 (71.4)
血小板数減少	7 (58.3)	7 (58.3)	8 (61.5)	6 (46.2)	12 (42.9)	11 (39.3)
貧血	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (46.2)	6 (46.2)	12 (42.9)	9 (32.1)
好中球数減少	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (38.5)	5 (38.5)	10 (35.7)	10 (35.7)
発熱性好中球減少症	3 (25.0)	3 (25.0)	5 (38.5)	5 (38.5)	7 (25.0)	7 (25.0)
白血球数減少	3 (25.0)	3 (25.0)	4 (30.8)	4 (30.8)	10 (35.7)	8 (28.6)
リンパ球数減少	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (15.4)	2 (15.4)	3 (10.7)	3 (10.7)
骨髄機能不全	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0

(データカットオフ日：第 I 相パート 2022年9月30日、第 II 相パート 2022年10月7日)

【骨髄抑制の定義】

MedDRA/日本語 (ver25.1) の標準検索式 (SMQ) を用いて検索される基本語をグループ化し、骨髄抑制 (集) を以下のように定義し集計した。

- 「造血障害による血小板減少症 (狭域及び広域)」、「造血障害による白血球減少症 (狭域)」、「造血障害による赤血球減少症 (狭域及び広域)」、「造血障害による2種類以上の血球減少症 (狭域)」。

用法及び用量

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

成人には、1サイクル目は21~28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21~42日間、2サイクル目以降は28~42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

IV. 重要な副作用とその対処

3 出血¹⁶⁾

- 本剤の投与により出血があらわれることがあり、出血による死亡も報告されています。
- 本剤の投与前に、全血算をモニタリングするとともに、投与期間中は出血の徴候や症状を観察してください。
- 血小板減少症が認められないにもかかわらず、重篤な出血を発現する症例が報告されています。

対処

- 出血があらわれた場合は適切な処置を行ってください。
- 血小板数減少により同一投与サイクル内の投与間隔を延ばす必要はありませんが、次サイクル投与開始時は、以下の基準を満たすようにしてください。

本剤による治療開始前	処置
血小板数50,000/ μL ^{a)} 以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が50,000/ μL 以上になるまで休薬する。
好中球絶対数1,000/ μL 未満 又は 血小板数50,000/ μL ^{a)} 未満	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本剤の投与を開始できる。 <ul style="list-style-type: none">・ 好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上・ 好中球絶対数が1,000/μL以上、かつ血小板数が50,000/μL以上

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

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)：本試験の詳細は36～43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。

国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)：本試験の詳細は44～47ページ参照。

試験概要：日本における再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者6例を対象に、本剤を投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定した、非無作為化、非盲検、多施設共同試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者6例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver23.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v23.1基本語」と表記。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児)：本試験の詳細は48～53ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者53例を対象に、第Ⅰ相パートとして本剤単剤を静脈内投与するときの第Ⅱ相臨床推奨用量(RP2D)を決定し、第Ⅱ相パートとして本剤のRP2Dの有効性、安全性及び忍容性を推定した、多施設共同、単群、多コホート、非盲検試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者53例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver25.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v25.1基本語」と表記。

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)における出血(安全性解析対象集団)

本剤群164例(日本人13例を含む)中55例(33.5%)に出血(本剤との因果関係を問わない)が認められ、主なものは鼻出血等でした。グレード3以上の発現率は6.1%(164例中10例)でした。死亡に至った出血は2例[1.2%; 胃腸出血、腹腔内出血、出血性ショック各1例(重複あり)]に認められました。重篤な出血は、本剤群164例中9例[5.5%; 出血性胃炎、胃腸出血、上部消化管出血、下部消化管出血、腸間膜出血、腹腔内出血、硬膜下血腫、頭蓋内出血、血尿、出血性ショック各1例(重複あり)]、標準化学療法群143例中5例(3.5%; 硬膜下血腫3例、鼻出血、頭蓋内出血各1例)に認められました。このうち、本剤群の上部消化管出血、腸間膜出血各1例、標準化学療法群の頭蓋内出血1例では、試験薬との因果関係が否定されませんでした。

なお、本剤群における重篤な出血が認められた患者9例のうち、硬膜下血腫、頭蓋内出血各1例を除く7例では、重篤な出血の発現時に血小板減少症を合併していませんでした。

試験薬との因果関係を問わない、いずれかの群で2例以上みられた出血の発現状況

MedDRA/J v19.0基本語	本剤群(164例)		標準化学療法群(143例)	
	全グレード例(%)	グレード3以上例(%)	全グレード例(%)	グレード3以上例(%)
出血	55(33.5)	10(6.1)	42(29.4)	8(5.6)
鼻出血	24(14.6)	2(1.2)	12(8.4)	2(1.4)
挫傷	10(6.1)	0	3(2.1)	0
血尿	4(2.4)	1(0.6)	3(2.1)	0
胃腸出血	3(1.8)	2(1.2)	0	0
歯肉出血	3(1.8)	0	0	0
直腸出血	3(1.8)	0	2(1.4)	0
結膜出血	2(1.2)	0	3(2.1)	0
痔出血	2(1.2)	0	2(1.4)	0
口腔内出血	1(0.6)	0	5(3.5)	0
点状出血	1(0.6)	0	5(3.5)	0
硬膜下血腫	1(0.6)	0	3(2.1)	3(2.1)
血便排泄	1(0.6)	0	2(1.4)	0
紫斑	0	0	2(1.4)	0
血腫	0	0	2(1.4)	0
喀血	0	0	2(1.4)	0
メレナ	0	0	2(1.4)	0

(データカットオフ日：2016年9月1日)

[出血の定義]

MedDRA/日本語(ver19.0)の標準検索式(SMQ)を用いて検索される基本語をグループ化し、出血(集)を以下のように定義し集計した。

- 「出血(狭域)」(臨床検査値に関する事象を除く)。

IV. 重要な副作用とその対処

国内第 I 相試験 (INO-Ped-ALL-1 試験、小児) における出血 (安全性解析対象集団)

安全性解析対象集団6例中2例 (33.3%) に、出血 (本剤との因果関係を問わない) が認められ、主なものは血腫等でした。グレード3以上の出血は認められませんでした。

試験薬との因果関係を問わない出血の発現状況

MedDRA/J v23.1基本語	安全性解析対象集団 (6例)	
	全グレード 例 (%)	グレード3以上 例 (%)
出血	2 (33.3)	0
血腫	2 (33.3)	0
播種性血管内凝固	1 (16.7)	0
鼻出血	1 (16.7)	0
歯肉出血	1 (16.7)	0
血尿	1 (16.7)	0

(データカットオフ日：2020年9月18日)

【出血の定義】

MedDRA/日本語 (ver23.1) の標準検索式 (SMQ) を用いて検索される基本語をグループ化し、出血 (集) を以下のように定義し集計した。

- 「出血 (狭域)」 (臨床検査値に関する事象を除く)。

海外第 I / II 相試験 (ITCC-059 試験、小児) における出血 (安全性解析対象集団)

第 I 相パートの用量レベル1 (1.4mg/m²) で12例中5例 (41.7%) に、用量レベル2 (1.8mg/m²) で13例中8例 (61.5%) に、第 II 相パートで28例中9例 (32.1%) に出血 (本剤との因果関係を問わない) が認められ、主なものは口腔内出血、鼻出血、血腫等でした。グレード3以上の出血は、第 I 相パート用量レベル2で13例中1例 (7.7%) に、第 II 相パートで28例中2例 (7.1%) に認められ、いずれもグレード3でした。重篤な出血は第 I 相パート 用量レベル2で13例中1例 (7.7% ; 頭蓋内出血)、第 II 相パートで28例中1例 (3.6% ; 血尿) に認められました。

試験薬との因果関係を問わない出血の発現状況

MedDRA/J v25.1 基本語	第 I 相パート 1.4mg/m ² (12例)		第 I 相パート 1.8mg/m ² (13例)		第 II 相パート 1.8 mg/m ² (28例)	
	全グレード 例 (%)	グレード3 以上 例 (%)	全グレード 例 (%)	グレード3 以上 例 (%)	全グレード 例 (%)	グレード3 以上 例 (%)
出血	5 (41.7)	0	8 (61.5)	1 (7.7)	9 (32.1)	2 (7.1)
口腔内出血	3 (25.0)	0	2 (15.4)	0	1 (3.6)	0
鼻出血	2 (16.7)	0	2 (15.4)	0	2 (7.1)	0
血腫	2 (16.7)	0	2 (15.4)	0	4 (14.3)	1 (3.6)
血性下痢	1 (8.3)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位出血	0	0	1 (7.7)	0	0	0
吐血	0	0	1 (7.7)	0	0	0
血尿	0	0	1 (7.7)	0	1 (3.6)	0
咯血	0	0	1 (7.7)	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0
点状出血	0	0	1 (7.7)	0	1 (3.6)	0
紫斑	0	0	1 (7.7)	0	1 (3.6)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	0	0	1 (7.7)	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	1 (3.6)	0
痔出血	0	0	0	0	1 (3.6)	0
口唇出血	0	0	0	0	1 (3.6)	0
口腔血性水疱	0	0	0	0	1 (3.6)	0
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)

(データカットオフ日 : 第 I 相パート 2022年9月30日、第 II 相パート 2022年10月7日)

[出血の定義]

MedDRA/日本語 (ver 25.1) の標準検索式 (SMQ) を用いて検索される基本語をグループ化し、出血 (集) を以下のように定義し集計した。

- 「出血 (狭域)」 (臨床検査値に関する事象を除く)。

用法及び用量

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

成人には、1サイクル目は21~28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21~42日間、2サイクル目以降は28~42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

IV. 重要な副作用とその対処

4 infusion reaction¹⁷⁾

- 本剤の投与により、infusion reactionとして、発熱、発疹、悪寒、低血圧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、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮してください。

対 処

- 本剤の投与中及び投与終了後も、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行ってください。
- 重症度に応じ、投与を止めるか、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与を行ってください。
- 重篤なinfusion reactionの場合は、投与を中止してください。

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)における infusion reaction〈安全性解析対象集団〉

本剤群164例(日本人13例を含む)中53例(32.3%)にinfusion reaction(本剤との因果関係を問わない)の発現が認められ、主なものは発熱等でした。グレード3以上の発現率は0.6%(発熱、斑状丘疹状皮疹各1例)でした。休薬に至ったinfusion reactionの発現率は0.6%(注入に伴う反応1例)で、死亡に至った例は認められませんでした。

なお、本試験では、infusion reactionの発現と、発現した場合の重症化の軽減を目的として、ほぼ全例に対し副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾロン*等)、解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン*)、抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン*等)の前投薬が行われ、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤は本剤投与の約0.5~2時間前の投与が推奨されていました。前投薬が行われなかった場合のinfusion reactionの発現頻度、重症度、安全性は確認されていません。

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)：本試験の詳細は36~43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為に割り付けられ、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。

国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)：本試験の詳細は44~47ページ参照。

試験概要：日本における再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者6例を対象に、本剤を投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定した、非無作為化、非盲検、多施設共同試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者6例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver23.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v23.1基本語」と表記。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児)：本試験の詳細は48~53ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者53例を対象に、第Ⅰ相パートとして本剤単剤を静脈内投与するときの第Ⅱ相臨床推奨用量(RP2D)を決定し、第Ⅱ相パートとして本剤のRP2Dの有効性、安全性及び忍容性を推定した、多施設共同、単群、多コホート、非盲検試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者53例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver25.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v25.1基本語」と表記。

試験薬との因果関係を問わない、いずれかの群で1例以上みられたinfusion reactionの発現状況

MedDRA/J v19.0基本語	本剤群(164例)		標準化学療法群(143例)	
	全グレード例(%)	グレード3以上例(%)	全グレード例(%)	グレード3以上例(%)
infusion reaction	53(32.3)	1(0.6)	63(44.1)	7(4.9)
発熱	21(12.8)	1(0.6)	36(25.2)	5(3.5)
発疹	8(4.9)	0	12(8.4)	0
悪寒	8(4.9)	0	8(5.6)	0
低血圧	7(4.3)	0	8(5.6)	1(0.7)
浮動性めまい	4(2.4)	0	5(3.5)	0
多汗症	4(2.4)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	3(1.8)	1(0.6)	2(1.4)	0
注入に伴う反応	3(1.8)	0	0	0
ほてり	3(1.8)	0	0	0
呼吸困難	2(1.2)	0	6(4.2)	1(0.7)
喘鳴	2(1.2)	0	1(0.7)	0
頻脈	1(0.6)	0	3(2.1)	0
紅斑性皮疹	1(0.6)	0	2(1.4)	0
カテーテル留置部位発疹	1(0.6)	0	1(0.7)	0
過敏症	1(0.6)	0	1(0.7)	0
皮膚炎	1(0.6)	0	0	0
湿疹	1(0.6)	0	0	0
そう痒性皮疹	1(0.6)	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	2(1.4)	0
眼部腫脹	0	0	1(0.7)	0
顔面浮腫	0	0	1(0.7)	0
アレルギー性輸血反応	0	0	1(0.7)	0
咽頭浮腫	0	0	1(0.7)	0
蕁麻疹	0	0	1(0.7)	0

(データカットオフ日：2016年9月1日)

[infusion reactionの定義]

MedDRA/日本語(ver19.0)の検索式(SMQ)を用いて検索される基本語をグループ化して、infusion reaction(集)を以下のように定義し集計した。

- 本剤の投与開始から投与終了後1暦日までに発現した事象：
「アナフィラキシー反応(狭域)」、「血管浮腫(狭域)」、「過敏症(狭域)」。

又は、

- 報告された以下の基本語：
「サイトカイン放出症候群」、「注入に伴う反応」、「悪寒」、「発熱」、「ほてり」、「潮紅」、「熱感」、「多汗症」、「浮動性めまい」、「呼吸困難」、「喘鳴」、「頻脈」、「低血圧」。

IV. 重要な副作用とその対処

国内第 I 相試験 (INO-Ped-ALL-1 試験、小児) における infusion reaction (安全性解析対象集団)

安全性解析対象集団6例中2例(33.3%)に、infusion reaction(本剤との因果関係を問わない)が認められ、内訳は注入に伴う反応及び発熱が各1例(16.7%)でした。グレード3以上のinfusion reactionは認められませんでした。

なお、本試験では、infusion reactionの発現と、発現した場合の重症化の軽減を目的として、副腎皮質ステロイド[メチルプレドニゾロン*1mg/kg(最大50mg)等]の前投与が推奨されており、副腎皮質ステロイドの投与を行った場合、本剤投与の約0.5~2時間前に解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン*)と抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン*等)の前投与が推奨されていました。ステロイド剤、アセトアミノフェン*、抗ヒスタミン剤の併用投与も許容されていました。

試験薬との因果関係を問わないinfusion reactionの発現状況

MedDRA/J v23.1基本語	安全性解析対象集団(6例)	
	全グレード例(%)	グレード3以上例(%)
Infusion reaction	2(33.3)	0
注入に伴う反応	1(16.7)	0
発熱	1(16.7)	0

(データカットオフ日：2020年9月18日)

[infusion reactionの定義]

MedDRA/日本語(ver23.1)の検索式(SMQ)を用いて検索される基本語をグループ化して、infusion reaction(集)を以下のように定義し集計した。

- 本剤の投与開始から投与終了後1暦日までに発現した事象：
「アナフィラキシー反応(狭域)」、「血管浮腫(狭域)」、「過敏症(狭域)」。
- 又は、
- 報告された以下の基本語：
「サイトカイン放出症候群」、「注入に伴う反応」、「悪寒」、「発熱」、「ほてり」、「潮紅」、「熱感」、「多汗症」、「浮動性めまい」、「呼吸困難」、「喘鳴」、「頻脈」、「低血圧」。

海外第 I / II 相試験 (ITCC-059 試験、小児) における infusion reaction (安全性解析対象集団)

第 I 相パートの用量レベル1 (1.4mg/m²) で12例中5例 (41.7%) に、用量レベル2 (1.8mg/m²) で13例中6例 (46.2%) に、第 II 相パートで28例中12例 (42.9%) に infusion reaction (本剤との因果関係を問わない) が認められ、主なものは発熱等でした。グレード3以上の infusion reaction は、第 II 相パートで28例中1例 (3.6%) にグレード3の発熱が認められました。重篤な infusion reaction は第 I 相パート 用量レベル1 で12例中2例 (16.7%) に認められ、内訳はグレード1の発熱及びグレード2の発熱でした。

なお、本試験では、infusion reaction の発現と、発現した場合の重症化の軽減を目的として、副腎皮質ステロイド [メチルプレドニゾロン* 1mg/kg (最大50mg) 等] の前投与が強く推奨されており、副腎皮質ステロイドの投与を行った場合、前投与として解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン*) または抗ヒスタミン剤は投与しないことが規定されていました。

試験薬との因果関係を問わない infusion reaction の発現状況

MedDRA/J v25.1 基本語	第 I 相パート 1.4mg/m ² (12例)		第 I 相パート 1.8mg/m ² (13例)		第 II 相パート 1.8 mg/m ² (28例)	
	全グレード 例 (%)	グレード3 以上 例 (%)	全グレード 例 (%)	グレード3 以上 例 (%)	全グレード 例 (%)	グレード3 以上 例 (%)
infusion reaction	5 (41.7)	0	6 (46.2)	0	12 (42.9)	1 (3.6)
発熱	3 (25.0)	0	4 (30.8)	0	10 (35.7)	1 (3.6)
悪寒	1 (8.3)	0	1 (7.7)	0	0	0
浮動性めまい	1 (8.3)	0	0	0	0	0
多汗症	1 (8.3)	0	2 (15.4)	0	0	0
低血圧	1 (8.3)	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (8.3)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	1 (7.7)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (7.7)	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	2 (7.1)	0
発疹	0	0	0	0	2 (7.1)	0
サイトカイン放出症候群	0	0	0	0	1 (3.6)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (3.6)	0

(データカットオフ日：第 I 相パート 2022年9月30日、第 II 相パート 2022年10月7日)

[infusion reaction の定義]

MedDRA/日本語 (ver25.1) の検索式 (SMQ) を用いて検索される基本語をグループ化して、infusion reaction (集) を以下のように定義し集計した。

- 本剤の投与開始から投与終了後1暦日までに発現した事象：
「アナフィラキシー反応 (狭域)」、 「血管浮腫 (狭域)」、 「過敏症 (狭域)」。
- 又は、
- 報告された以下の基本語：
「サイトカイン放出症候群」、 「注入に伴う反応」、 「悪寒」、 「発熱」、 「ほてり」、 「潮紅」、 「熱感」、 「多汗症」、 「浮動性めまい」、 「呼吸困難」、 「喘鳴」、 「頻脈」、 「低血圧」。

用法及び用量

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

成人には、1サイクル目は21~28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21~42日間、2サイクル目以降は28~42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

IV. 重要な副作用とその対処

5 腫瘍崩壊症候群¹⁸⁾

- 本剤の投与により、腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行い、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察してください。

対 処

- 異常が認められた場合は、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行い、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。

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)における腫瘍崩壊症候群(安全性解析対象集団)

本剤群164例(日本人13例を含む)中4例(2.4%)に腫瘍崩壊症候群(本剤との因果関係を問わない)の発現が認められ、グレード3以上の発現率は1.8%(164例中3例)でした。重篤な有害事象は164例中2例(1.2%)に、休薬に至った有害事象は164例中1例(0.6%)に認められました。標準化学療法群では143例中3例(2.1%)に発現し、グレード3以上の発現率は0.7%(143例中1例)で、重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象は発現しませんでした(いずれも、試験薬との因果関係を問わない)。なお本剤群では、腫瘍崩壊症候群に関連する事象の予防のため、アロプリノール*が63.4%(164例中104例)、ラスブリカーゼが4.3%(164例中7例)、フェブキソスタットが3.0%(164例中5例)に投与されていました。

(データカットオフ日：2016年9月1日)

【腫瘍崩壊症候群の定義】

腫瘍崩壊症候群は、MedDRA/日本語(ver19.0)の標準検索式(SMQ)を用いて検索される基本語をグループ化し、腫瘍崩壊症候群(集)を以下のように定義し集計した。

- 腫瘍崩壊症候群(狭域)。

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)：本試験の詳細は36～43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v19.0基本語」と表記。

国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)：本試験の詳細は44～47ページ参照。

試験概要：日本における再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者6例を対象に、本剤を投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定した、非無作為化、非盲検、多施設共同試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者6例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver23.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v23.1基本語」と表記。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児)：本試験の詳細は48～53ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者53例を対象に、第Ⅰ相パートとして本剤単剤を静脈内投与するときの第Ⅱ相臨床推奨用量(RP2D)を決定し、第Ⅱ相パートとして本剤のRP2Dの有効性、安全性及び忍容性を推定した、多施設共同、単群、多コホート、非盲検試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者53例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver25.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v25.1基本語」と表記。

国内第 I 相試験 (INO-Ped-ALL-1 試験、小児) における腫瘍崩壊症候群 (安全性解析対象集団)

本試験では、腫瘍崩壊症候群 (本剤との因果関係を問わない) は報告されませんでした。

【腫瘍崩壊症候群の定義】

腫瘍崩壊症候群は、MedDRA/日本語 (ver23.1) の標準検索式 (SMQ) を用いて検索される基本語をグループ化し、腫瘍崩壊症候群 (集) を以下のように定義し集計した。

- 腫瘍崩壊症候群 (狭域)。

海外第 I / II 相試験 (ITCC-059 試験、小児) における腫瘍崩壊症候群 (安全性解析対象集団)

第 I 相パートの用量レベル1 (1.4mg/m²) で12例中1例 (8.3%) に、第 II 相パートで28例中5例 (17.9%) に腫瘍崩壊症候群 (本剤との因果関係を問わない) が認められ、いずれの事象もグレード3 でした。第 I 相パートの用量レベル2 (1.8mg/m²) では腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。重篤な有害事象として報告された腫瘍崩壊症候群はありませんでした。

【腫瘍崩壊症候群の定義】

腫瘍崩壊症候群は、MedDRA/日本語 (ver25.1) の標準検索式 (SMQ) を用いて検索される基本語をグループ化し、腫瘍崩壊症候群 (集) を以下のように定義し集計した。

- 腫瘍崩壊症候群 (狭域)。

用法及び用量

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

成人には、1サイクル目は21~28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21~42日間、2サイクル目以降は28~42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

V. 臨床成績

1 国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)¹⁾

(1) 試験概要

- 目的** ベスポンサと試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討する。
- 対象** 再発又は難治性のCD22陽性急性リンパ性白血病(ALL)患者326例(日本人20例を含む)
- 試験デザイン** 無作為割り付け、非盲検、多施設共同、国際共同、第Ⅲ相試験



主な組み入れ基準

- 1次又は2次サルベージ療法の適応となる再発又は難治性のCD22陽性ALL患者[CD22陽性白血病芽球20%以上(2012年1月~2014年2月)、形態学的評価により骨髄中の芽球が5%以上(2014年3月~)]。
- フィラデルフィア染色体陽性ALL患者の場合は、第2世代もしくは第3世代のチロシンキナーゼ阻害剤及び標準的な多剤寛解導入療法による前治療歴があり、効果が認められていない患者。
- 初回の寛解導入療法後に晩期の再発が認められた1次サルベージ療法の適応となる患者。
- リンパ芽球性リンパ腫で、形態学的評価により骨髄中の芽球が5%以上の骨髄病変を有する患者。
- 18歳以上の男女。
- 十分な臓器機能(血清クレアチニン及び総ビリルビン \leq 施設基準値上限 \times 1.5、ALT及びAST \leq 施設基準値上限 \times 2.5)を有し、ECOG PS(全身状態の指標のひとつで、患者の日常生活における制限の程度を示す)が0~2の患者。

主な除外基準

- 髄外単独再発(精巣又は中枢神経系)の患者。
- バーキット白血病、混合表現型急性白血病、中枢神経系白血病患者。
- 慢性肝疾患又はアルコール乱用の疑いの既往がある患者。
- 静脈閉塞性肝疾患(VOD)/類洞閉塞症候群(SOS)の既往がある患者。

a) 無作為割り付けの層別因子

患者を以下の層別因子に基づき8層に層別し、各層で本剤群と試験担当医師が選択した標準化学療法群(以下、標準化学療法群)の2群に無作為に割り付けた。

- 初回の寛解持続期間(DoR)(12ヵ月未満又は12ヵ月以上)
- 患者が本試験中に受けるサルベージ療法(1次又は2次サルベージ療法)
 - ・1次サルベージ療法は、初回治療後の形態学的再発又は抵抗性を示した[CR又はCRi(以下、CR/CRi)を達成しなかった]疾患に応じて施行される治療法と定義した。
 - ・2次サルベージ療法は、1次サルベージ療法後の形態学的再発又は抵抗性を示した(CR/CRiを達成しなかった)疾患に応じて施行される治療法と定義した。※[完全寛解(CR)、血球数の回復を伴わない完全寛解(CRi)の定義⇒37ページ]
- 無作為割り付け時の患者の年齢(55歳未満又は55歳以上)

b) 3レジメンからの選択は無作為割り付け前に決定された。

- FLAG シタラビン2g/m²/日(1~6日)+フルダラビン30mg/m²/日(2~6日)+遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)製剤5 μ g/kg/日、又は各施設の標準治療
1サイクル4週間とし、最大4サイクル静脈内投与
- MIT/Ara-C ミトキサントロン12mg/m²/日(1~3日)+シタラビン200mg/m²/日(1~7日)
1サイクル15~20日間とし、最大4サイクル静脈内投与
- HiDAC シタラビン3g/m²/12時間
1サイクル(12時間ごとに1~3時間かけて最大12回まで)を、最大2サイクル静脈内投与

日本国内において一部承認外の効能又は効果、用法及び用量が含まれるため、各薬剤の詳細は最新の電子添文をご参照ください。

方 法 対象を、本剤群と標準化学療法群の2群に無作為に割り付け、試験薬を投与し、無作為割り付けから5年後あるいは最終患者の無作為割り付けから2年後のいずれか早い時点まで生存の追跡調査を実施した。

主要評価項目 評価項目判定委員会 (EAC) 判定を用いた血液学的完全寛解 (CR+CRi) 率、全生存 (OS) 期間 (治験実施計画書では重要な副次評価項目であったが、統計解析計画書では主要評価項目とした)

寛解の定義：下記のCR及びCRiを血液学的完全寛解と定義した。

- CR (完全寛解)：骨髓中の芽球5%未満、末梢血中の白血病芽球消失、髓外病変消失、末梢血球数の回復 (血小板数100,000/ μ L以上かつ好中球絶対数1,000/ μ L以上)、のすべてを満たす。
- CRi (血球数の回復を伴わない完全寛解)：CRのうち、血小板数又は好中球絶対数の回復 (血小板数100,000/ μ L以上又は好中球絶対数1,000/ μ L以上) を伴わない。

副次評価項目 試験担当医師判定によるCR+CRi率、寛解を達成した患者における微小残存病変 (MRD) 陰性率、有害事象 等

解析集団の定義

解析集団	定義	本剤群	標準化学療法群
ITT集団	無作為に割り付けられたすべての患者326例	164例 (日本人13例)	162例 (日本人7例)
ITT218集団	ITT集団の部分集団で、最初に無作為に割り付けられた218例の患者	109例 (日本人11例)	109例 (日本人6例)
安全性解析対象集団	試験薬が少なくとも1回投与された患者307例	164例 (日本人13例)	143例 (日本人6例)

◆検査スケジュール

適格性確認のために血液学的検査及び血液生化学的検査を、スクリーニング時^{a)}、試験薬割り付け前3日以内、投与2サイクル目以降の1日目から3日以内^{b)}と各投与サイクルの8日目、15日目^{b)}、及び投与終了後の来院時^{c)}に実施した。異常値が認められた場合は追加検査を行い、基準値又はベースライン値に回復するか、グレード^{d)}1未満になるまで検査を繰り返した。骨髓検査にあわせて血小板を含む全血球数及び分画も測定した。

尿検査はスクリーニング時、投与4サイクル目の1日目^{b)}の試験薬投与前72時間以内と投与終了後の来院時に実施した。尿蛋白/クレアチニン比はスクリーニング時と投与終了後の来院時のみ検査した。

検査項目	スクリーニング時 ^{a)}	投与1~3サイクル目 ^{b)}			投与4~6サイクル目 ^{b)}			投与終了後の来院時 ^{c)}
		1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目	
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○				○			○
尿蛋白/ クレアチニン比	○							○
妊娠検査	○	○			○			○
心電図検査	○	投与1、2、4サイクル目と投与終了時来院時に実施						○
骨髓穿刺	○	投与1、2、3サイクル目の16~28日目に実施 以後1、2サイクル投与ごと、又は臨床的に必要な場合に実施						
体重、身長 ^{e)}	○	○			○			○

a) 試験薬割り付け前28日以内に実施。b) 前後2日間許容。c) 試験薬の最終投与の4週間後±3日。

d) 重症度のグレードはCTCAE version 3.0に準じる。e) 身長はスクリーニング時のみ測定。

V. 臨床成績

(2) ベースラインの患者背景<ITT集団>

	本剤群 (164例)	標準化学療法群 (162例)
性別、例 (%)		
男性	91 (55.5)	102 (63.0)
女性	73 (44.5)	60 (37.0)
年齢		
55歳未満、例 (%)	104 (63.4)	103 (63.6)
55歳以上、例 (%)	60 (36.6)	59 (36.4)
中央値、歳 (範囲)	46.5 (18~78)	47.5 (18~79)
ECOG PS、例 (%)		
0	62 (37.8)	61 (37.7)
1	81 (49.4)	80 (49.4)
2	21 (12.8)	20 (12.3)
不明	0	1 (0.6)
初回の寛解持続期間 (DoR)、例 (%)		
12ヵ月未満	98 (59.8)	108 (66.7)
12ヵ月以上	66 (40.2)	54 (33.3)
サルベージ療法、例 (%)		
1次	111 (67.7)	104 (64.2)
2次	51 (31.1)	57 (35.2)
その他 ^{a)}	2 (1.2)	1 (0.6)
末梢血中の芽球数 ^{b)}		
測定例	163	159
中央値、/ μ L (範囲)	107.6 (0.0~42,660.0)	30.0 (0.0~43,331.4)
染色体異常 ^{c)} 、例 (%)		
フィラデルフィア染色体陽性	22 (13.4)	28 (17.3)
t(4;11)	6 (3.7)	7 (4.3)
混合 ^{d)}	27 (16.5)	22 (13.6)
その他 ^{e)}	43 (26.2)	41 (25.3)

a) 3回以上のサルベージ療法又は不明な場合を含む。

b) 試験実施施設の検査結果で判定。末梢血中の芽球数 = (末梢血中の芽球 \times 0.01) \times (白血球数 \times 1,000) で求めた。

c) フィラデルフィア染色体陽性は中央検査機関又は試験実施施設の検査結果、もしくは既往歴に基づいて判定した。t(4;11)、混合、その他は、試験実施施設内での細胞遺伝学的検査結果を収集。

d) 主要な細胞遺伝学的結果が複数あることを指し、当該患者に染色体異常が5つ以上存在するか確認することが求められた。

e) 近三倍体又は低二倍体、9p欠失、高倍体、その他、を含む。

(データカットオフ日：2016年3月8日)

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。
ITT集団：無作為に割り付けられたすべての患者326例(本剤群164例、標準化学療法群162例)。**ITT218集団**：無作為に割り付けられたすべての患者326例(ITT集団)のうち、最初に割り付けられた患者218例(各群109例)。**安全性解析対象集団**：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。
重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語 ver19.0の器官別大分類と基本語による。

(3) 安全性

◆ HSCT 施行後における死亡 (ITT 集団)

2016年9月1日時点において、本剤群164例(日本人13例を含む)中79例(48.2%)にHSCTが施行され、79例中51例(64.6%)が施行後に死亡しました^{a)}。また、標準化学療法群では162例(日本人7例を含む)中35例(21.6%)にHSCTが施行され、35例中23例(65.7%)が施行後に死亡しました^{a)}。HSCT施行から100日後の推定死亡率[95%信頼区間(CI)]は、本剤群では25.3% (17.1、36.4%)、標準化学療法群では5.7% (1.5、21.0%)でした。

	本剤群 (164例)	標準化学療法群 (162例)
HSCTが施行された患者 ^{a)} 、例(%)	79(48.2)	35 ^{b)} (21.6)
死亡と推定死亡率(HSCT施行後)		
HSCT施行後に死亡した患者 ^{a)} 、例(%)	51(64.6)	23(65.7)
HSCT施行から100日後の推定死亡率、 % [95% CI]	25.3 [17.1、36.4]	5.7 [1.5、21.0]
HSCT施行から12ヵ月後の推定死亡率、 % [95% CI]	57.0 [46.4、68.0]	35.3 [21.8、53.8]
ALL再発以外の理由による死亡と推定死亡率(HSCT施行後)		
HSCT施行後にALLを再発せず死亡した 患者 ^{a、c、d)} (競合リスクで補正)、例(%)	32(40.5)	8(22.9)
HSCT施行から100日後の推定死亡率、 % [95% CI]	20.3 [12.2、29.8]	5.7 [1.0、16.9]
HSCT施行から12ヵ月後の推定死亡率、 % [95% CI]	38.0 [27.3、48.6]	14.5 [5.2、28.4]

a) MedDRA/日本語 ver18.1に準じた1つ以上の死因が報告された患者。

b) 標準化学療法群には、HSCT施行が報告されたために化学療法を1度も受けなかった1例が含まれている。

c) HSCTが施行された患者数を百分率の算出に使用した。

d) 競合リスクは「CR及びCRi達成からのALL再発による死亡」と定義した。競合リスク後に発現したイベントは、累積発現率の算出に含めなかった。
(データカットオフ日：2016年9月1日)

【有害事象の評価方法】

投与1サイクル目の1日目から最終投与の42日後までに発現した有害事象、その後に発現したすべての試験薬と関連がある有害事象(副作用)(いずれもグレード別を含む)、投与1サイクル目の1日目から最終投与の42日後までに発現した重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、すべての死亡について評価した。

V. 臨床成績

◆日本人と外国人における有害事象発現率の相違(安全性解析対象集団)

無作為割り付け後2年以内に発現したVOD/SOS及び試験薬最終投与後42日までに報告されたVOD/SOS以外の有害事象は下表のとおりです。

試験薬との因果関係を問わない、全グレードでの発現率が10%以上の有害事象

MedDRA/J v19.0基本語	本剤群(164例)、例(%)			
	日本人患者(13例)		外国人患者(151例)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
全有害事象、例(%)	13(100)	12(92.3)	150(99.3)	137(90.7)
貧血	4(30.8)	2(15.4)	51(33.8)	35(23.2)
発熱性好中球減少症	4(30.8)	4(30.8)	40(26.5)	40(26.5)
白血球減少症	6(46.2)▲	5(38.5)▲	41(27.2)	39(25.8)
リンパ球減少症	6(46.2)▲	6(46.2)▲	25(16.6)	21(13.9)
好中球減少症	9(69.2)▲	8(61.5)▲	71(47.0)	69(45.7)
血小板減少症	9(69.2)▲	5(38.5)	72(47.7)	62(41.1)
腹痛	2(15.4)	0	19(12.6)	3(2.0)
便秘	2(15.4)	0	26(17.2)	0
下痢	2(15.4)	0	28(18.5)	1(0.7)
悪心	5(38.5)	0	48(31.8)	3(2.0)
口内炎	3(23.1)▲	0	3(2.0)	2(1.3)
嘔吐	1(7.7)	0	25(16.6)	2(1.3)
悪寒	0	0	18(11.9)▲	0
疲労	4(30.8)	0	38(25.2)	4(2.6)
発熱	4(30.8)	0	48(31.8)	5(3.3)
高ビリルビン血症	3(23.1)	1(7.7)	32(21.2)	8(5.3)
静脈閉塞性肝疾患(VOD)	5(38.5)▲	4(30.8)▲	18(11.9)	15(9.9)
咽頭炎	2(15.4)▲	1(7.7)	1(0.7)	0
好中球減少性敗血症	2(15.4)▲	2(15.4)▲	3(2.0)	3(2.0)
ALT増加	4(30.8)▲	1(7.7)	21(13.9)	5(3.3)
アミラーゼ増加	3(23.1)▲	0	5(3.3)	3(2.0)
AST増加	4(30.8)	1(7.7)	33(21.9)	6(4.0)
GGT増加	3(23.1)	1(7.7)	32(21.2)	17(11.3)
リパーゼ増加	4(30.8)▲	1(7.7)	11(7.3)	6(4.0)
体重増加	2(15.4)▲	0	0	0
血中ALP増加	3(23.1)▲	0	18(11.9)	3(2.0)
低カリウム血症	2(15.4)	1(7.7)	23(15.2)	10(6.6)
食欲減退	1(7.7)	1(7.7)	18(11.9)	1(0.7)
背部痛	2(15.4)	0	16(10.6)	5(3.3)
頭痛	3(23.1)	0	42(27.8)	4(2.6)
感覚鈍麻	2(15.4)▲	0	1(0.7)	0
末梢性ニューロパチー	2(15.4)▲	0	4(2.6)	0
不眠症	3(23.1)	0	21(13.9)	0
咳嗽	0	0	22(14.6)▲	0
鼻出血	1(7.7)	0	23(15.2)	2(1.3)
そう痒症	2(15.4)▲	0	6(4.0)	0
発疹	3(23.1)▲	0	11(7.3)	0
ほてり	2(15.4)▲	0	1(0.7)	0

▲ 日本人患者が外国人患者よりも発現率が10%以上高い。

(データカットオフ日：2016年9月1日)

▲ 外国人患者が日本人患者よりも発現率が10%以上高い。

(4) 有効性

◆血液学的完全寛解 (CR+CRi) 率 [主要評価項目] (ITT218集団)

EAC判定によるCR+CRi率(95%CI)は、本剤群で80.7% (72.1、87.7%)、標準化学療法群で29.4% (21.0、38.8%)でした。またCR+CRiの達成について、本剤群と標準化学療法群のCR+CRi率の差(97.5%CI)は51.4% (38.4、64.3%) [片側 $p < 0.0001$ (有意水準0.0125)、 χ^2 検定]でした。以上の結果から、標準化学療法群に対する本剤群の優越性が検証されました。

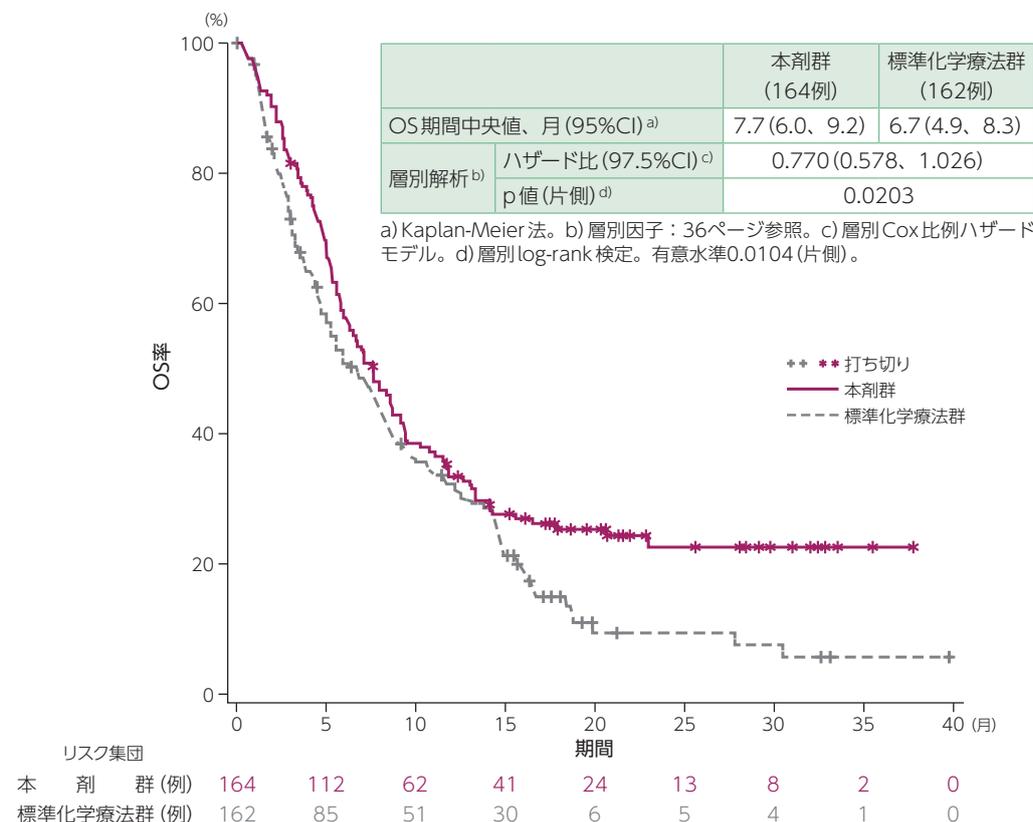
(データカットオフ日：2014年10月2日)

【評価方法】

EAC判定によるCR+CRi率の解析はITT218集団を対象とし、 χ^2 検定を用い、有意水準0.0125(片側)として群間で比較した。

◆全生存(OS)期間 [主要評価項目] (ITT 集団)

OS期間の中央値(95%CI)は、本剤群で7.7ヵ月(6.0、9.2ヵ月)、標準化学療法群では6.7ヵ月(4.9、8.3ヵ月)でした。層別解析によるハザード比(97.5%CI)(本剤群 vs 標準化学療法群)は0.770 [0.578、1.026；片側 $p = 0.0203$ (有意水準0.0104)、層別log-rank検定]であり、標準化学療法群に対する本剤群の優越性は示されませんでした。



(データカットオフ日：2016年3月8日)

【評価方法】

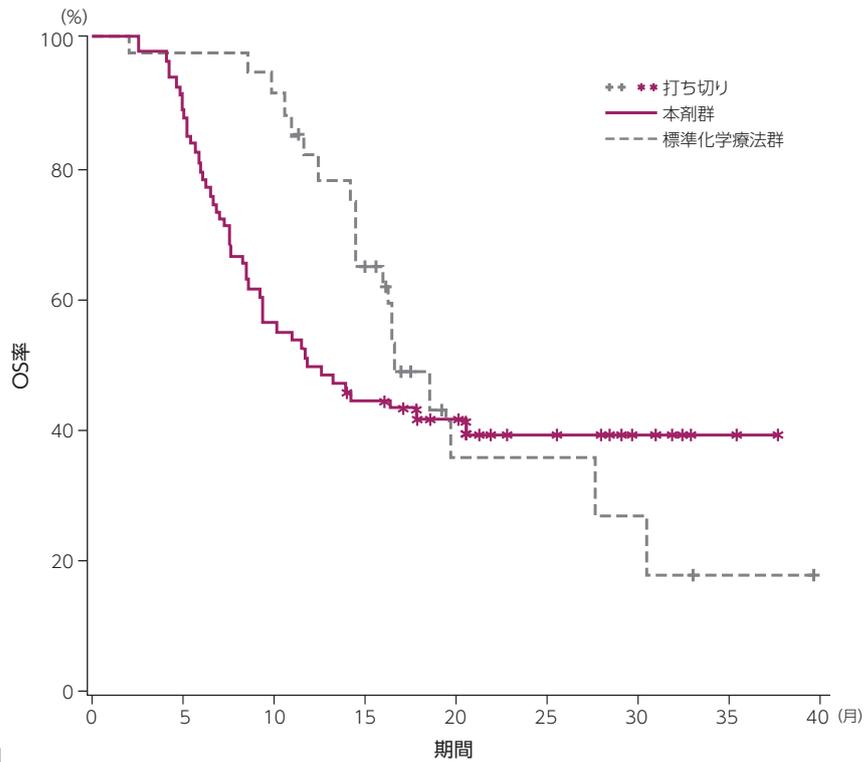
OS期間の解析はITT集団を対象としKaplan-Meier法により生存期間中央値を推定。層別log-rank検定を用い、有意水準を0.0104(片側)として群間で比較した。

国際共同Ⅲ相試験(1022試験)概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為に割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。
ITT集団：無作為に割り付けられたすべての患者326例(本剤群164例、標準化学療法群162例)。**ITT218集団**：無作為に割り付けられたすべての患者326例(ITT集団)のうち、最初に割り付けられた患者218例(各群109例)。
安全性解析対象集団：無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。
重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。

V. 臨床成績

◆ HSCTが施行された患者におけるOS期間[主要評価項目のサブグループ解析] (ITT 集団)

HSCTが施行された患者のOS期間の中央値(95% CI)は、本剤群77例で11.9ヵ月(8.6、20.6ヵ月)、標準化学療法群33例で16.7ヵ月(14.6、27.8ヵ月)でした。層別解析によるハザード比は1.376(97.5% CI: 0.729、2.596; 片側p=0.8707、層別log-rank検定)でした。HSCTが施行された患者の12ヵ月生存率は、本剤群で49.4%、標準化学療法群で81.3%であり、24ヵ月生存率は、本剤群で38.9%、標準化学療法群で35.7%でした。



(データカットオフ日: 2016年3月8日)

国際共同Ⅲ相試験(1022試験)概要: 再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。
ITT集団: 無作為に割り付けられたすべての患者326例(本剤群164例、標準化学療法群162例)。**ITT218集団:** 無作為に割り付けられたすべての患者326例(ITT集団)のうち、最初に割り付けられた患者218例(各群109例)。**安全性解析対象集団:** 無作為に割り付けられたすべての患者のうち、試験薬が少なくとも1回投与された患者307例(本剤群164例、標準化学療法群143例)。
重症度のグレード: CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名:** MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。

治療スケジュールと注意事項

用法及び用量

投与前の検査

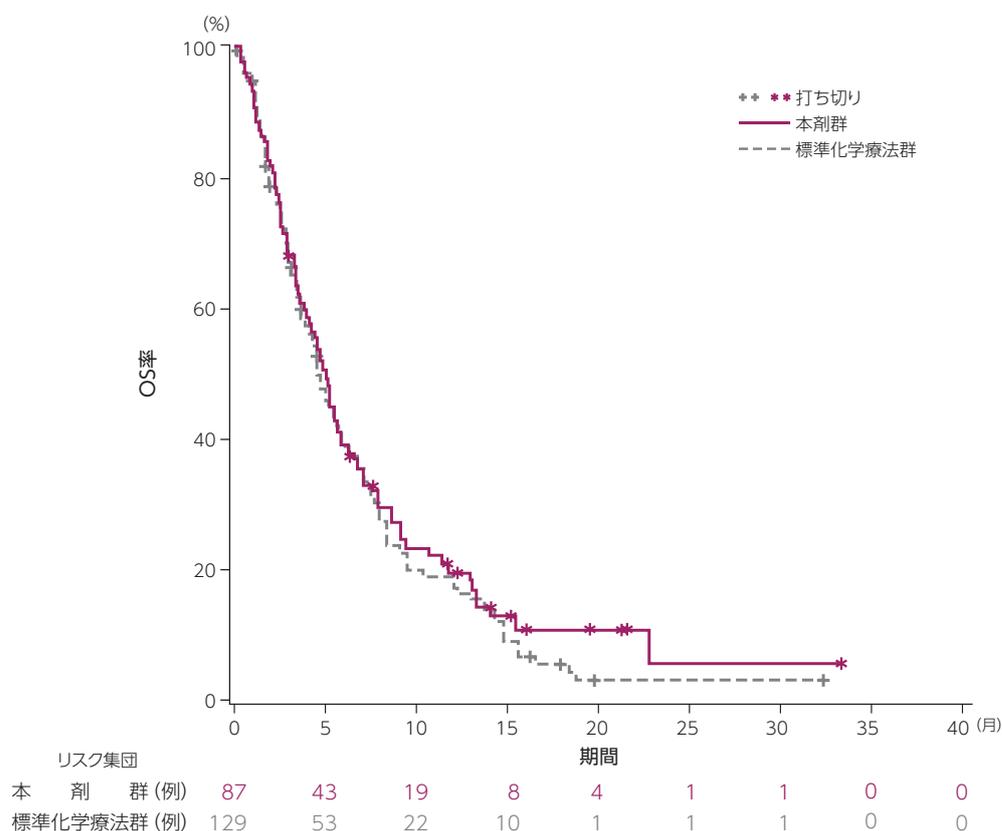
重要な副作用とその対処

臨床成績

Q & A

◆ HSCTが施行されなかった患者におけるOS期間[主要評価項目のサブグループ解析]〈ITT集団〉

HSCTが施行されなかった患者のOS期間の中央値(95%CI)は、本剤群87例で5.0ヵ月(3.6、5.8ヵ月)、標準化学療法群129例で4.6ヵ月(3.6、5.6ヵ月)でした。層別解析によるハザード比は0.890(97.5%CI: 0.630、1.256; 片側p=0.2229、層別log-rank検定)でした。HSCTが施行されなかった患者の12ヵ月生存率は、本剤群で19.3%、標準化学療法群で18.1%であり、24ヵ月生存率は、本剤群で5.3%、標準化学療法群で2.7%でした。



(データカットオフ日: 2016年3月8日)

◆ CR/CRi達成又は未達成別のOS期間〈ITT集団〉

本剤群でCR/CRiを達成した患者120例とCR/CRiを達成しなかった患者44例におけるOS期間の中央値(95%CI)は、CR/CRi達成患者で9.5ヵ月(7.7、13.1ヵ月)、CR/CRi未達成患者で2.7ヵ月(1.9、3.6ヵ月)でした。層別解析のハザード比は0.197(95%CI: 0.127、0.306; 両側p<0.0001、層別log-rank検定)でした。

(データカットオフ日: 2016年3月8日)

用法及び用量

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

成人には、1サイクル目は21~28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21~42日間、2サイクル目以降は28~42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 小児を対象とした国内第 I 相試験 (INO-Ped-ALL-1 試験)^{2,3)}

(1) 試験概要

目的 日本における小児の再発又は難治性のCD22陽性ALL患者にベスポンサを投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定する。

対象 1歳以上17歳以下の再発又は難治性のCD22陽性ALL患者6例

試験デザイン 非無作為化、非盲検、多施設共同、第 I 相試験

主な組み入れ基準

- 再発又は難治性のCD22陽性ALL患者 (形態学的評価により骨髄中の芽球が5%以上)、あるいは再発又は難治性のCD22陽性リンパ芽球性リンパ腫、形態学的評価により骨髄中の芽球が5%以上の骨髄病変を有する患者。
- フィラデルフィア染色体陽性ALL患者の場合は、第2世代もしくは第3世代のチロシンキナーゼ阻害剤及び標準的な多剤寛解導入療法による前治療歴があり、効果が認められていない患者。
- 初回の寛解導入療法後に晩期の再発が認められた患者のうち、初回の寛解導入療法に用いたレジメンでは効果が期待できない患者。
- 1歳以上17歳以下の男女。
- 17歳でKarnofsky performance statusが60%~100%の患者、あるいは16歳以下でLansky performance statusが60%~100%の患者。
- 十分な臓器機能(血清クレアチニン及び総ビリルビン \leq 施設基準値上限 \times 1.5、ALT及びAST \leq 施設基準値上限 \times 2.5 [肝機能異常が腫瘍に起因する場合は、総ビリルビン \leq 施設基準値上限 \times 2、ALT及びAST \leq 施設基準値上限 \times 2.5])を有する患者。
- アジア人の患者。

主な除外基準

- 髄外単独再発(精巣又は中枢神経系)の患者。
- バーキット白血病、混合表現型急性白血病、中枢神経白血病患者。
- 慢性肝疾患(肝硬変等)の既往のある患者。
- VOD/SOSの既往がある患者。

方法 標準的な3+3デザインを用い、各用量レベルに3~6例の小児ALL患者を組み入れた。本試験で設定した用量レベルは計3レベル^{a)}であり、用量レベル1(開始用量)では、下表の用量で試験薬を投与した。

ベスポンサの用量(用量レベル1)

1サイクル目	1日目	0.8mg/m ² を1時間±15分かけて点滴静注
	8日目	0.5mg/m ² を1時間±15分かけて点滴静注
	15日目	0.5mg/m ² を1時間±15分かけて点滴静注
	22日目	2サイクル目を開始 ^{b)}
2サイクル目以降	1日目	0.8mg/m ² を1時間±15分かけて点滴静注 CRもしくはCRIを達成した場合は0.5mg/m ² に減量
	8日目	0.5mg/m ² を1時間±15分かけて点滴静注
	15日目	0.5mg/m ² を1時間±15分かけて点滴静注
	29日目	3サイクル目以降を開始 ^{c)}

CR：完全寛解、CRI：血球数の回復を伴わない完全寛解

- a) 用量レベル1が開始用量で成人承認用量と同用量(1.8mg/m²を分割)であり、用量レベル1は成人承認用量の80%の用量、用量レベル2は用量レベル1の80%の用量であった。
- b) 1サイクル目は21日間とした。なお、1サイクル目の期間は試験参加者がCRもしくはCRIを達成及び/もしくは毒性の回復を待つために28日間まで延長できることとした。2サイクル目以降は28日間/サイクルとした。なお、2サイクル目以降の各サイクルの開始基準に合致しない場合は1サイクル目、2サイクル目以降ともに56日まで延長可能とした。
- c) HSCTの施行を予定している場合、投与サイクル数の増加に応じてHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高まるおそれがあるので、試験薬の効果が得られる最小限のサイクル数とすることとした。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル目終了までに投与を中止すること。HSCTの施行を予定していない場合、6サイクル目まで投与を繰り返すことが可能とした。

本試験では、用量レベル1から検討を開始した。用量レベル1の1サイクル目の評価期間において、用量制限毒性(DLT)の発現が3例中1例以下の場合、さらに3例を追加し合計6例で安全性評価を行うこととした。用量レベル1の最初の3例中2例以上に、あるいは6例中3例以上にDLTが発現した場合、用量レベル1を検討することとした。用量レベル1に3例を組み入れ、DLTの発現が3例中1例以下の場合、さらに3例を追加し合計6例で安全性評価を行うこととした。用量レベル1の最初の3例中2例以上に、あるいは6例中3例以上にDLTが発現した場合、用量レベル2を他の用量と同様に検討した。1.8mg/m²は成人ALL患者で承認された用量であり、成人患者においても1.8mg/m²を超える用量を検討した試験はないため、本試験では用量レベル1を超える用量は検討しないこととした。本試験で定める候補臨床推奨用量は、本試験で評価する用量のうち、1サイクル目で認められたDLTの発現が6例中2例以下の最高用量とした。

主要評価項目 試験薬投与1サイクル目におけるDLTの発現割合

副次評価項目 薬物動態パラメータ、安全性プロファイル(VOD/SOSを含む)、血液学的完全寛解(CR + CRI)率、寛解を達成した患者におけるMRD陰性率、OS期間 等

寛解の定義：下記のCR及びCRIを血液学的完全寛解と定義した。

- CR(完全寛解)：骨髄中の芽球5%未満、末梢血中の白血病芽球消失、骨髄病変消失、末梢血球数の回復(血小板数100,000/ μ L以上かつ好中球絶対数1,000/ μ L以上)、のすべてを満たす。
- CRI(血球数の回復を伴わない完全寛解)：CRのうち、血小板数又は好中球絶対数の回復(血小板数100,000/ μ L以上又は好中球絶対数1,000/ μ L以上)を伴わない。

解析対象集団の定義

解析集団	定義	例数
安全性解析対象集団	試験薬が少なくとも1回投与された患者	6例
DLT評価対象集団	試験薬が少なくとも1回投与された患者で、試験担当医師によりDLT評価対象とされた患者	6例
Per Protocol集団	以下の基準をすべて満たす患者 ・試験薬が少なくとも1回投与された ・試験実施計画書からの重大な逸脱がない ・ベースライン時の疾患の評価が適切に行われた	6例

V. 臨床成績

(2) ベースラインの患者背景 (安全性解析対象集団、DLT評価対象集団、Per Protocol集団)

特性	安全性解析対象集団、DLT評価対象集団、Per Protocol集団(6例)
性別、例(%) 男性 女性	3 (50.0) 3 (50.0)
年齢 2歳以上12歳未満、例(%) 12歳以上、例(%) 中央値、歳(範囲)	5 (83.3) 1 (16.7) 7.5 (2~17)
Lansky/Karnofsky PS、例(%) 80以上 50以上70以下	3 (50.0) 3 (50.0)
初回の寛解維持期間 (DoR)、例(%) 12ヵ月未満 12ヵ月以上	1 (16.7) 5 (83.3)
再発/難治性、例(%) 寛解導入失敗 1次再発 2次再発 その他	0 3 (50.0) 2 (33.3) 1 (16.7)
末梢血中の芽球数 中央値、/ μ L(範囲)	255.7 (0.0~1,612.8)
染色体異常、例(%) t(4;11) 高二倍体	1 (16.7) 2 (33.3)

(試験期間：2018年10月18日~2020年9月18日)

(3) 安全性

◆ DLT(主要評価項目、DLT評価対象集団[6例])

- 用量レベル1(開始用量：1.8mg/m²)においてDLTの発現はなく、DLT発現割合は0.0%(95%CI：0.0、45.9%)でした。用量レベル1でDLTの発現がなかったことから、本試験は用量レベル1のみでの検討となりました。

◆ 有害事象(安全性解析対象集団[6例])

- 6例中全例(100%)に有害事象が発現しました。2例(33.3%)以上に認められた有害事象は、ALT増加、AST増加が各4例(66.7%)、嘔吐、皮膚感染が各3例(50.0%)、口内炎、発熱、低カリウム血症、頭痛、血腫が各2例(33.3%)でした。
- 試験薬と関連がある有害事象(副作用)は、6例中全例(100%)に認められました。2例(33.3%)以上に認められた副作用の内訳は、ALT増加、AST増加が各4例(66.7%)、口内炎、嘔吐、皮膚感染が各2例(33.3%)でした。
- 死亡に至った有害事象は、急性リンパ性白血病が1例(16.7%)で、試験薬との因果関係は「関連なし」と判断されました。

- 重篤な有害事象は、3例(50.0%)に認められました。内訳は、VOD、急性リンパ性白血病、発熱が各1例(16.7%)でした。VODは、試験薬との因果関係は「関連あり」と判断されました(転帰：回復)。急性リンパ性白血病、発熱は、試験薬との因果関係は「関連なし」と判断されました(転帰：それぞれ死亡、回復)。
- 投与中止に至った有害事象は、急性リンパ性白血病が1例(16.7%)で、試験薬との因果関係は「関連なし」と判断されました。減量に至った有害事象は認められませんでした。

【有害事象の評価方法】

有害事象及び重篤な有害事象の報告期間は試験薬投与開始から最終投与後9週までとした。転院した場合は、その時点で有害事象の追跡を完了することとした。また、試験薬投与終了後、最終投与9週より前に抗腫瘍薬剤等による原疾患に対する次治療やHSCT前処置が開始された場合は、次治療開始前までの有害事象及び試験薬最終投与9週までの重篤な有害事象のみ報告対象とした。ただし、試験薬最終投与後16週までにHSCTを施行した試験参加者については、HSCT施行後16週まで、転院の有無にかかわらずすべてのVOD/SOSを重篤な有害事象として症例報告書に記録することとした。

(データカットオフ日：2020年9月18日)

(4) 有効性

◆血液学的完全寛解(CR + CRi)率[副次評価項目]〈Per protocol集団〉

治療期間中にCR又はCRiを達成した患者は5例であり、CR + CRi率(95%CI)は83.3%(35.9、99.6%)でした。

◆寛解を達成した患者におけるMRD陰性率[副次評価項目]〈Per protocol集団〉

CR又はCRiを達成した5例において、MRD陰性を達成した患者は3例であり、MRD陰性率(95%CI)は60.0%(14.7、94.7%)でした。

◆OS期間[副次評価項目]〈Per protocol集団〉

Per protocol集団における180日時点での生存率(95%CI)は83.3%(27.3、97.5%)でした。OS期間の中央値は未達でした。また、HSCT施行例3例における180日時点での生存率(95%CI)は100.0%(100.0、100.0%)でした。こちらもOS期間の中央値は未達でした。

(データカットオフ日：2020年9月18日)

用法及び用量

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

成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3 小児を対象とした海外第 I / II 相試験 (ITCC-059試験)^{4~6)}

(1) 試験概要

目的

第 I 相パート 小児の再発又は難治性の CD22 陽性 ALL 患者にベスポンサを単剤投与した際の最大耐量 (MTD) / 第 II 相臨床推奨用量 (RP2D) を決定する。

第 II 相パート 小児の再発又は難治性の CD22 陽性 ALL 患者におけるベスポンサの RP2D の有効性、安全性及び忍容性を推定する。

対象 1 歳以上 17 歳以下の再発又は難治性の CD22 陽性前駆 B 細胞性 ALL (BCP-ALL) 患者 25 例 (第 I 相パート) 及び 28 例 (第 II 相パート)

試験デザイン 非盲検、多コホート、単群、欧州、多施設共同、第 I / II 相試験

主な組み入れ基準

- 同種 HSCT 後の第 1 再発 BCP-ALL 患者、第 2 再発以降又は難治性の BCP-ALL 患者、あるいは難治性疾患患者 (新たに診断された患者で、少なくとも 2 つの前治療レジメン後に寛解が達成されず寛解導入失敗であった者、又は 1 つの前治療寛解導入レジメン後に寛解が達成されず難治性の第 1 再発を来した者と定義)。
- 骨髄状態が M2 又は M3 である患者 (形態学的に芽球が 5% 以上)。
- 17 歳では Karnofsky performance status が 60% 超の患者、16 歳以下では Lansky performance status が 60% 超の患者。
- 十分な臓器機能 (血清クレアチニン \leq 施設基準値上限 \times 1.5 又は推定糸球体濾過率 \geq 70 mL/min/1.73m²、ALT 及び AST \leq 施設基準値上限 \times 2.5 かつ総ビリルビン \leq 施設基準値上限 \times 1.5 [ジルベール症候群が確認されている場合は ALT 及び AST \leq 施設基準値上限 \times 2.5]) を有する患者。

主な除外基準

- 髄外単独病変を有する患者。
- VOD/SOS の既往 / 合併、肝不全の既往がある患者。
- 全身性の真菌感染、細菌感染、ウイルス感染又はその他の感染を有し、感染に関連した徴候 / 症状が継続し、適切な抗生物質療法又はその他の治療にもかかわらず改善がみられない患者。

方法

第 I 相パート Rolling-6 デザインを使用し、1 サイクル目における DLT 評価結果に基づき、新規組み入れ患者に対する用量を漸増 / 漸減した。本試験で設定した用量レベルは計 5 レベル^{a)} であり、用量レベル 1 (開始用量: 1.4 mg/m²) では 1 日目に 0.6 mg/m²、8 日目及び 15 日目に 0.4 mg/m² を分割投与した。

第 II 相パート 第 I 相パートで決定した RP2D を投与した。

a) 用量レベル 1 (1.4 mg/m² を分割 [1 サイクル目、以下同]) を開始用量とした。用量レベル 2 は成人承認用量と同用量 (1.8 mg/m² を分割) とした。用量レベル 3 は 2.2 mg/m² を分割、用量レベル 4 は 1.1 mg/m² を分割、用量レベル 5 は 0.8 mg/m² を分割とした。

1 サイクル目は 22 日間 (最長 42 日間の延期が可能)、2 サイクル目以降は 28 日間で 1 サイクルとした (各サイクルとも寛解及び毒性からの回復に応じ、最長 42 日間の延期が可能)。1 サイクル目終了後、CR、CRp (血小板数の回復を伴わない完全寛解) 又は CRi を達成した患者では、次サイクル以降において 1 日目の用量を減量した。

HSCT を施行しない患者では最大 6 サイクルの投与を許容した。HSCT を施行する患者では、投与の推奨期間を 2 サイクルとし、2 サイクル目終了後に MRD 陰性を達成しなかった患者については最大 3 サイクルとした。

主要評価項目 1サイクル目におけるDLT(第I相パート)、血液学的完全寛解(CR + CRp + CRi)率(第II相パート)

副次評価項目 安全性、血液学的完全寛解(CR + CRp + CRi)率(第I相パート)、1サイクル目終了後の血液学的完全寛解(CR + CRp + CRi)率(第II相パート)、MRDレベル及び陰性率、DoR、EFS(無イベント生存)期間、OS期間、薬物動態パラメータ 等

寛解の定義：下記のCR、CRp及びCRiを血液学的完全寛解と定義した。

- CR(完全寛解)：骨髓中の芽球5%未満、末梢血中の芽球又は髄外疾患の所見、脾腫、リンパ節腫脹、皮膚/歯肉への浸潤、精巣腫瘍などが認められず、CN1の状態であること、血小板数が50,000/ μ L超で輸血に依存していない、好中球絶対数が500/ μ L超、のすべてを満たす。
- CRp(血小板の回復が不十分な完全寛解)：CRのうち、血小板数の回復(50,000/ μ L超)を伴わない。
- CRi(血球数の回復を伴わない完全寛解)：CRのうち、好中球絶対数及び/又は血小板数の回復(好中球数500/ μ L超、血小板数50,000/ μ L超)を伴わない。

解析対象集団の定義

解析集団	定義	第I相パート	第II相パート
最大の解析対象集団(FAS)	本試験に登録され、試験薬が少なくとも1回投与されたすべての患者	25例	28例
第I相パートの用量漸増解析対象集団	試験薬が少なくとも1回投与された患者で、用量漸増段階で評価可能なすべての患者(以下のいずれかに該当) ・試験薬を少なくとも1回投与され、1サイクル目でDLTを発現した患者 ・1サイクル目でDLTを発現せず、試験薬の投与を3分の2以上受けた患者	23例	
寛解評価可能解析対象集団	試験薬を少なくとも1回投与され、ベースライン時の疾患評価及びベースライン後の疾患評価を少なくとも1回完了したすべての患者		28例

V. 臨床成績

(2) ベースラインの患者背景〈FAS〉

特性	第 I 相パート (25例) ^{a)}	第 II 相パート (28例)
性別、例 (%)		
男性	17 (68.0)	19 (67.9)
女性	8 (32.0)	9 (32.1)
年齢		
1歳以上12歳未満、例 (%)	14 (56.0)	18 (64.3)
12歳以上17歳以下、例 (%)	11 (44.0)	10 (35.7)
中央値、歳 (範囲)	11.0 (1~16)	7.5 (1~17)
Lansky/Karnofsky PS、例 (%)		
80以上	15 (60.0)	18 (64.3)
70以下	10 (40.0)	10 (35.7)
ベースライン時の診断、例 (%)		
HSCT後の1次再発	7 (28.0)	6 (21.4)
難治性	5 (20.0)	6 (21.4)
2次以降の再発	13 (52.0)	16 (57.1)
末梢血中の芽球数 ^{b)}		
中央値、/ μ L (範囲)	329.5 (0~2,956)	181.0 (1~15,433)

a) 用量レベル1 (1.4mg/m²) 12例及び用量レベル2 (1.8mg/m²) 13例

b) 第 I 相パートは24例

(データカットオフ日：第 I 相パート 2022年9月30日、第 II 相パート 2022年10月7日)

(3) 安全性

◆ DLT(第Ⅰ相パートの主要評価項目[1サイクル目のDLT]、用量漸増解析対象集団[23例])

- 第Ⅰ相パートにおいて、用量レベル1(1.4mg/m²)では、最初に組み入れられた6例中1例にDLT(グレード4のALT増加、回復)が発現したため、この用量レベルは忍容と判断されました。用量レベル2(1.8mg/m²)では、最初に組み入れられた5例中2例にDLTが発現しました(グレード4のALT増加及び42日目時点で血球数の回復が認められない好中球数減少、いずれも回復)。試験運営委員会による検討の結果、肝毒性(ALT増加)については、当該患者は無症候であり、1サイクル目終了後にCRを達成し、臨床的疾患や有害事象により入院することなく試験薬の3回の投与をすべて受けたことから、患者の安全性を著しく損なうことはなかったと結論付けられました。
- 試験実施計画書改訂第2版の承認後に、肝トランスアミナーゼのより厳密なモニタリング及び試験薬初回投与後の8日目にアミノトランスフェラーゼ増加が認められた場合の投与延期の基準を設けた第2のコホートが追加されました。本コホートでは、用量レベル1の6例中0例、及び用量レベル2の6例中1例にDLTが発現し(42日目時点で血球数の回復が認められない血小板数減少、未回復)、両方の用量レベルの安全性が確認されました。用量レベル2では1サイクル目終了時点で高いCR+CRp+CRi率(84.6%)が得られ、MRD陰性が認められたことから、試験運営委員会は、より高用量で試験薬を投与したとしてもさらなる改善は期待されないと判断しました。この結論は、小児患者において用量レベル2で得られる曝露量は成人において承認用量で得られる曝露量と同程度であることを示す予備的なPKデータにより裏付けられました。そのため、リスク・ベネフィットのバランス、及び用量レベル2は成人における承認用量であることも考慮して、用量レベル3(2.2mg/m²)への用量漸増は行わず、用量レベル2をRP2Dと決定しました。

◆ 有害事象(FAS [第Ⅰ相パート25例、第Ⅱ相パート28例])

- 第Ⅰ相パートでは全例(100%)に有害事象が発現し、主なものは血小板数減少が15例(60.0%)、発熱が13例(52.0%)、貧血、嘔吐が各12例(48.0%)でした。第Ⅱ相パートでは全例(100%)に有害事象が発現し、主なものは発熱が13例(46.4%)、貧血、血小板数減少、嘔吐が各12例(42.9%)でした。
- 試験薬と関連がある有害事象(副作用)は、第Ⅰ相パートの21例(84.0%)に認められました。主なものは嘔吐が8例(32.0%)、悪心、好中球数減少が各7例(28.0%)、血小板数減少が6例(24.0%)でした。第Ⅱ相パートでは25例(89.3%)に副作用が認められました。主なものは血小板数減少が10例(35.7%)、好中球数減少が9例(32.1%)、貧血、白血球数減少が各8例(28.6%)、AST増加が6例(21.4%)でした。
- 死亡に至った有害事象は、第Ⅰ相パートの3例(12.0%)に認められ、内訳は疾患進行、敗血症(用量レベル1の各1例)、肺炎(用量レベル2の1例)でした。第Ⅱ相パートでは4例(14.3%)に死亡に至った有害事象が認められ、内訳は多臓器機能不全症候群が2例、疾患進行、脳症が各1例でした。いずれも試験薬との因果関係は「関連なし」と判断されました。
- 重篤な有害事象は、第Ⅰ相パートの16例(64.0%)に認められました。主なものは発熱性好中球減少症が4例(16.0%)、発熱が3例(12.0%)でした。第Ⅱ相パートでは17例(60.7%)に重篤な有害事象が認められました。主なものはVODが6例(21.4%)、発熱性好中球減少症が5例(17.9%)でした。
- 重篤な副作用は、第Ⅰ相パートの用量レベル1の12例中3例(25.0%)に認められ、内訳は発熱性好中球減少症、副鼻腔炎、VODが各1例(8.3%)でした。用量レベル2では13例中6例(46.2%)に重篤な副作用が認められ、内訳は血中ビリルビン増加、発熱性好中球減少症、頭蓋内出血、好中球数減少、真菌性肺炎、敗血症、VODが各1例(7.7%)でした。第Ⅱ相パートでは28例中9例(32.1%)に重篤な副作用が認められ、内訳は発熱性好中球減少症、静脈閉塞性疾患が各3例(10.7%)、VODが2例(7.1%)、疼痛が1例(3.6%)でした。

V. 臨床成績

- 投与中止に至った有害事象は、第 I 相パートの用量レベル1の12例中2例に認められ、内訳はALT増加、脳炎が各1例(8.3%)でした。ALT増加は試験薬と「関連あり」と判断されました。用量レベル2では13例中6例(46.2%)に投与中止に至った有害事象が認められ、いずれも試験薬と「関連あり」と判断されました。内訳は血小板数減少が2例(15.4%)、ALT増加、血中ビリルビン増加、真菌感染、GGT増加、頭蓋内出血、肝腫大、肺水腫、敗血症、洞性頻脈、体重増加が各1例(7.7%)でした。第 II 相パートでは、28例中4例(14.3%)に投与中止に至った有害事象が認められました。このうち2例は試験薬との「関連あり」と判断され、内訳はALT増加、AST増加、静脈閉塞性疾患が各1例(3.6%)でした。

(データカットオフ日：第 I 相パート 2022年9月30日、第 II 相パート 2022年10月7日)

【有害事象の評価方法】

有害事象及び重篤な有害事象の報告期間は試験薬の最終投与から10週間又は試験薬に関連する毒性がすべて消失するまでのいずれか遅い方までとした。ただし、患者が新たな抗がん治療を開始した場合は、試験薬に関連がある可能性のある重篤な有害事象を除き、有害事象及び重篤な有害事象の報告期間は終了とした。登録後1年以内のすべてのVOD/SOSは、フォローアップ療法後に発生した事象であっても、因果関係及び重症度にかかわらず重篤な有害事象として報告することとした。追跡期間は、すべての試験参加者で最長3年間とし、試験薬に関連する重篤な有害事象及びすべてのVOD/SOSは試験薬の最終投与から12ヵ月間、死亡については、試験薬の最終投与から3年間とした。

(4) 有効性

◆血液学的完全寛解 (CR + CRp + CRi) 率 [主要評価項目] (寛解評価可能解析対象集団)

CR、CRp又はCRiを達成した患者は28例中22例でした。CR + CRp + CRi率の推定値 (95%CI) は78.6% (59.0、91.7%) であり、帰無仮説の30%を上回り、片側p値<0.0001であることが示され、主要目的が達成されました。

【評価方法】第Ⅱ相パートにおける全治療期間のCR + CRp + CRi率の点推定値と95%CIを算出した。CIの算出にはClopper-Pearson法を用いた。有意水準を片側0.05とした二項検定により帰無仮説を検証するとともに、対応するp値を算出した。

◆MRD陰性率 [副次評価項目] (寛解評価可能解析対象集団)

第Ⅱ相パートでCR、CRp又はCRiを達成した22例のうち、フローサイトメトリー及びRQ-PCRによるMRD陰性例はそれぞれ全例(100.0%)及び19例(86.4%)でした。

◆OS期間 [副次評価項目] (寛解評価可能解析対象集団)

- 第ⅡパートにおけるOS期間中央値 (95%CI) は14.8ヵ月 (4.2ヵ月、推定不能) でした。生存率の推定値 (95%CI) は、6ヵ月時点で62.9% (40.7、78.7%)、12ヵ月時点で41.9% (22.4、60.3%) でした。

(データカットオフ日：第Ⅰ相パート 2022年9月30日、第Ⅱ相パート 2022年10月7日)

用法及び用量

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

成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

◆ 用法及び用量について

Q1 | ほかの化学療法や抗悪性腫瘍剤(チロシンキナーゼ阻害剤など)と併用することはできますか？

A1 | 再発又は難治性のCD22陽性急性リンパ性白血病(ALL)におけるベスポンサとほかの抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していません(2023年6月末現在)。ベスポンサは単剤による治療において承認されており、ほかの抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されません。

Q2 | 1サイクルの総投与量 $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積あたり)を超えて投与することはできますか？

A2 | 臨床試験[海外第I/II相試験(1010試験)、国際共同第III相試験(1022試験)]ではCD22陽性ALL患者に対し、1サイクル $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積あたり、以下同様)を超えた投与は実施されませんでした。また再発又は難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした単剤投与試験ではベスポンサの最大耐量は $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ と判定されました^{a)}。したがって「用法及び用量」に記載のとおり、投与1サイクル目は総投与量 $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ 、投与2サイクル目以降は寛解状態に応じて総投与量 $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ 又は $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ を投与してください(2ページ参照)。

a) ベスポンサの効能又は効果は「再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病」であり、再発又は難治性非ホジキンリンパ腫に対しては適応を取得していません。

Q3 | 6サイクルを超えて投与することはできますか？

A3 | 薬剤の蓄積による肝障害のリスクを低くするために、臨床試験[海外第I/II相試験(1010試験)、国際共同第III相試験(1022試験)]では、CD22陽性ALL患者に対し、6サイクルを超えた投与は実施されておらず、6サイクルを超えて投与した場合の有効性、安全性は不明です。

このため電子添文の「用法及び用量」には「造血幹細胞移植(HSCT)の施行を予定していない場合」は「6サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には、投与を中止すること。」と記載されています。また、HSCTの施行を予定している患者に本剤を投与する場合の治療期間は「本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル終了までに投与を中止すること。」とされています(2ページ参照)。

海外第I/II相試験(1010試験)

承認時に国際共同試験及び海外試験の臨床成績が臨床データパッケージとして審査・評価されました。一部、承認内容と異なる用法及び用量を含んだ解析成績が含まれています。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者72例を対象に、本剤を漸増投与したときの安全性や、推奨用量、有効性等を評価した、非盲検、単群、多施設共同試験。

国際共同第III相試験(1022試験)：本試験の詳細は36～43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。

Q4 3サイクルを超えてベスポンサを投与した患者にHSCTを施行することはできますか？

A4 HSCT施行前にベスポンサを4サイクル以上投与した場合、HSCT施行後の静脈閉塞性肝疾患(VOD)/類洞閉塞症候群(SOS)の発現リスクを高める可能性が示されています。実際に、国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)におけるベスポンサの投与サイクル数別のHSCT施行後のVOD/SOS発現頻度は、投与サイクル数1で7.7%(13例中1例)、2で18.5%(27例中5例)、3で23.1%(26例中6例)、4で50.0%(6例中3例)、5で60.0%(5例中3例)、6で0%(2例中0例)でした(5ページ参照)。したがって、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」には、「HSCTの施行を予定している場合：投与サイクル数の増加に応じてHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル終了までに投与を中止すること。」と記載されています。なおHSCT施行を予定している患者については、ベスポンサを投与する前にHSCT施行医に相談することを考慮してください。

◆特殊な患者に対する投与について

Q5 肝機能障害のある患者にはどのように投与すればよいですか？

A5 肝疾患のある患者では、肝疾患の増悪やVOD/SOSの発現リスクが高まると考えられるので、「特定の背景を有する患者に関する注意」として肝機能障害患者があげられています。

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)では、ベスポンサ群の肝機能正常例121例中120例(99.2%)に有害事象が発現し、主なものは好中球減少症(47.1%)、血小板減少症(47.1%)、発熱(32.2%)等でした。軽度の肝機能障害例41例では全例(100%)に有害事象が発現し、主なものは血小板減少症(56.1%)、好中球減少症(53.7%)、悪心(36.6%)等でした。肝機能正常例と軽度の肝機能障害例で、有害事象の発現頻度及び臨床検査の結果は類似していたため、本試験の組み入れ基準(ジルベール症候群を除き、総ビリルビン値が施設基準値上限の1.5倍以下、ならびにAST(GOT)及びALT(GPT)が施設基準値上限の2.5倍以下)を満たす軽度の肝機能障害例に対しては、ベスポンサの開始用量の調節は必要ないと考えられました。

なお、1022試験では慢性肝疾患(肝硬変等)又はアルコール乱用の疑いの既往のある患者は除外されており、また中等度及び重度の肝機能障害例は患者数が少なかったため、これら患者への投与における用量調節については意義のある結論は得られていません。しかし、ベスポンサは肝毒性を有するため、VOD/SOSを含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行ってください。

Q6 腎機能障害のある患者にはどのように投与すればよいですか？

A6 ALL患者を対象とした臨床試験[海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(1010試験)、国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)]では、血清クレアチニン値が施設基準値上限の1.5倍超又は血清クレアチニン値を問わずクレアチンクリアランスが40mL/分未満の患者は組み入れられませんでした。

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)のベスポンサ群における有害事象発現頻度は、軽度の腎機能障害例で95.5%、腎機能正常例で100%であり、腎機能障害の程度に関係なく類似していました。したがって、腎機能障害の程度に基づくベスポンサの開始用量の調節は不要であると考えられますが、臨床試験における重度の腎機能障害患者への投与例数は限られており、さらに末期の腎不全患者への投与経験はないことから、腎機能障害患者に投与する場合は十分に観察を行ってください。異常が認められた場合には減量、休薬、投与中止などの適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

Q7 休薬後の用量はどのように調節すればよいですか？

A7 休薬期間^{a)}が7日未満の場合は、同一投与サイクル内で次の投与を延期してください。投与間隔は少なくとも6日間あけてください。休薬期間が7日以上の場合は、同一投与サイクル内で次回投与は行わないでください。休薬期間が14日以上の場合は、次サイクルの各投与量を25%減量してください。さらに用量調整が必要なときは、次の1サイクルあたりの投与回数を2回にしてください。それでも忍容性が認められない場合は、投与を中止してください。休薬期間が28日を超える場合は、投与中止を考慮してください。

a) 休薬期間は次回予定している投与日を基準とした日数。

Q8 高齢者に投与する場合、どのような点に注意すればよいですか？

A8 国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)のベスポンサ群では、グレード3~5の有害事象の発現頻度は65歳未満及び65歳以上の患者で同程度でした。しかしVOD/SOSについては高齢(55歳以上)患者でHSCT施行後に発現のリスクが高くなるおそれがあること(14ページ参照)から、患者の状態を確認しながら慎重に投与してください。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(1010試験)

承認時に国際共同試験及び海外試験の臨床成績が臨床データパッケージとして審査・評価されました。一部、承認内容と異なる用法及び用量を含んだ解析成績が含まれています。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者72例を対象に、本剤を漸増投与したときの安全性や、推奨用量、有効性等を評価した、非盲検、単群、多施設共同試験。

国際共同第Ⅲ相試験(1022試験)：本試験の詳細は36~43ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性ALL患者326例(日本人20例を含む)を対象に、本剤と試験担当医師が選択した標準化学療法の有効性及び安全性等を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多施設共同試験(本剤群164例、標準化学療法群162例)。

重症度のグレード：CTCAE version 3.0に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語ver19.0の器官別大分類と基本語による。

Q9 妊婦・授乳婦に投与することはできますか？

A9 ベスポンサには遺伝毒性があり、妊婦に投与すると胎児に影響を与える可能性が考えられます。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみベスポンサを投与してください。授乳中の女性に投与する場合には、授乳しないことが望ましいです。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導してください。

Q10 乳児に投与することはできますか？

A10 乳児(1歳未満)を対象とした臨床試験は実施していないためデータはありません。

Q11 小児に対しては何サイクル投与できますか。

A11 小児(1歳以上17歳以下)の再発又は難治性のCD22陽性ALL患者を対象とした国内第I相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)及び海外第I/II相試験(ITCC-059試験、小児)の結果に基づき、小児に対しても成人と同様のサイクル数が設定されました。小児における各サイクルの期間は、1サイクル目21~42日間、2サイクル目以降28~42日間です。なお、小児を対象とした臨床試験におけるサイクル数は以下のように規定されていました。

国内第I相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)：試験薬の投与はHSCTを施行しない場合、最大6サイクルとするが、3サイクル終了時点までにCR/CRiを達成しない場合は投与中止とする。HSCTを施行する場合、投与サイクル数の増加に応じてHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高まるおそれがあるため、試験薬の効果が得られる最小限のサイクル数とし、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル終了までに投与を中止することとした。

海外第I/II相試験(ITCC-059試験、小児)第II相パート：HSCTの施行を予定していない患者は最大6サイクルまでの投与が許容された。HSCTの施行を予定している患者の場合、2サイクルまでの投与を推奨し、2サイクル目の投与後にMRD陰性でない場合は最大3サイクルまで許容されると規定した。

国内第I相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)：本試験の詳細は44~47ページ参照。

試験概要：日本における再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者6例を対象に、本剤を投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定した、非無作為化、非盲検、多施設共同試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者6例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語 ver23.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v23.1基本語」と表記。

海外第I/II相試験(ITCC-059試験、小児)：本試験の詳細は48~53ページ参照。

試験概要：再発又は難治性のCD22陽性小児ALL患者53例を対象に、第I相パートとして本剤単剤を静脈内投与するときの第II相臨床推奨用量(RP2D)を決定し、第II相パートとして本剤のRP2Dの有効性、安全性及び忍容性を推定した、多施設共同、単群、多コホート、非盲検試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも1回投与された患者53例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語 ver25.1の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v25.1基本語」と表記。

Q12 小児において、ベスポンサ投与後にHSCTを施行しない場合でもVOD/SOSが発現することはありますか？

A12 小児の海外第 I / II 相試験 (ITCC-059) においては、ベスポンサ投与前後で HSCT 施行歴がなく、ベスポンサ投与後に多剤併用化学療法 (高用量メトトレキサート、イホスファミド-シクロホスファミドを含む) を実施した 2 例で VOD/SOS が発現し、いずれも感染症による死亡が報告されました。1 例目はベスポンサを $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ で 2 サイクル投与され、最終投与から 60 日目でグレード 3 の VOD/SOS を発現しました。2 例目はベスポンサを $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ で 1 サイクル投与され、最終投与から 45 日目でグレード 4 の VOD/SOS を発現しました。

国内第 I 相試験 (INO-Ped-ALL-1 試験、小児)：本試験の詳細は 44～47 ページ参照。

試験概要：日本における再発又は難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者 6 例を対象に、本剤を投与した際の安全性及び忍容性を検討し、臨床推奨用量を決定した、非無作為化、非盲検、多施設共同試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも 1 回投与された患者 6 例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03 に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語 ver23.1 の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v23.1 基本語」と表記。

海外第 I / II 相試験 (ITCC-059 試験、小児)：本試験の詳細は 48～53 ページ参照。

試験概要：再発又は難治性の CD22 陽性小児 ALL 患者 53 例を対象に、第 I 相パートとして本剤単剤を静脈内投与するときの第 II 相臨床推奨用量 (RP2D) を決定し、第 II 相パートとして本剤の RP2D の有効性、安全性及び忍容性を推定した、多施設共同、単群、多コホート、非盲検試験。

安全性解析対象集団：本剤が少なくとも 1 回投与された患者 53 例。

重症度のグレード：CTCAE version 4.03 に準じる。**副作用名**：MedDRA/日本語 ver25.1 の器官別大分類と基本語による。表では「MedDRA/J v25.1 基本語」と表記。

用法及び用量

通常、イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) として 1 日目は $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、8 及び 15 日目は $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。

成人には、1 サイクル目は 21～28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1 サイクル目は 21～42 日間、2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験概要(B1931022試験)(承認時評価資料)
- 2) 国内第Ⅰ相試験(INO-Ped-ALL-1試験、小児)(承認時評価資料)
- 3) Nakayama, H. et al. : Int J Hematol 116(4) : 612, 2022. 本試験はPfizer Inc.のスポンサーシップのもと実施された。
- 4) Brivio E, et al. : Blood 137(12) : 1582, 2021. 本試験はPfizer Inc.のスポンサーシップのもと実施された。
- 5) Pennesi E, et al. : Leukemia 36(6) : 1516, 2022. 本試験はPfizer Inc.のスポンサーシップのもと実施された。
- 6) 社内資料：海外第Ⅰ / Ⅱ相試験(ITCC-059試験、小児)(承認時評価資料)
- 7) 社内資料：用法・用量及び投与サイクル数の設定根拠(承認時評価資料)
- 8) 社内資料：静脈閉塞性肝疾患(VOD)/類洞閉塞症候群(SOS)を含む肝障害(承認時評価資料)[L20180201012]
- 9) 日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会編：造血細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA(第2版)2022年1月JSTCT monograph Vol.84
https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_06_06_sos_ta-tma02n.pdf
2023/06/21参照
- 10) Carreras, E. : Part VI Specific Organ Complications. The EBMT Handbook (2019年版)
https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf
2023/06/21参照
- 11) DeLeve, L. D. et al. : Semin Liver Dis 22 : 27, 2002, PMID : 11928077
- 12) McDonald, G. B. et al. : Ann Intern Med 118(4) : 255, 1993, PMID : 8420443
- 13) Grochow, L. B. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 25 : 55, 1989, PMID : 2591002
- 14) Modzelewski, J. R. Jr. et al. : Mod Pathol 7 : 967, 1994, PMID : 7892168
- 15) 社内資料：骨髄抑制(承認時評価資料)
- 16) 社内資料：出血(承認時評価資料)
- 17) 社内資料：infusion reaction(承認時評価資料)
- 18) 社内資料：腫瘍崩壊症候群(承認時評価資料)
- 19) 社内資料：Q&A(適正使用ガイド)

抗悪性腫瘍剤
抗腫瘍性抗生物質結合抗CD22モノクローナル抗体

ベスポンサ 点滴静注用1mg
BESPONSA[®] Injection 1mg イノツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 毒薬 処方箋医薬品^{※1} 注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

日本標準商品分類番号	874239
承認番号	Z3000AMX00021
承認年月	2018年1月(成人) 2024年3月(小児の用法及び用量の追加)
薬価基準収載年月	2018年4月
販売開始年月	2018年4月
国際誕生年月	2017年6月
再審査期間	10年(2028年1月満了・成人) 6年1日(2030年3月満了・小児の用法及び用量の追加)

貯法: 2~8℃で保存
有効期間: 5年

販売名	和名: ベスポンサ点滴静注用1mg 洋名: BESPONSA [®] Injection 1mg
一般	和名: イノツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え) 洋名: Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 静脈閉塞性肝疾患(VOD)/類洞閉塞症候群(SOS)を含む肝障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、定期的に肝機能検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、VOD/SOSを含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。[7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

7.2 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。

7.2.1 HSCTの施行を予定している場合

投与サイクル数の増加に応じてHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とする。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル終了までに投与を中止すること。[1.2、5.3、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1参照]

7.2.2 HSCTの施行を予定していない場合

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

7.3 本剤を7サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。

7.4 副作用により本剤を休業、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

血液毒性

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

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

非血液毒性

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

注1) シルベール症候群又は溶血による場合は除く。

注2) グレードはCTCAE version 3.0に準じる。

用量調節基準

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

7.5 infusion reactionを軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。[11.1.5参照]

7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 VOD/SOS等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与開始後は、定期的に肝機能検査を実施し、VOD/SOSを含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察すること。本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合、HSCTの施行について慎重に判断すること。また、本剤投与後のHSCTにおいて、前処置として2種類のアルキル剤は避け、HSCT施行後は頻回に肝機能検査を行うこと。[1.2、5.3、7.2.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.2参照]

8.3 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベスポンサ点滴静注用1mg	
有効成分	イノツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)	1mg
添加剤	トロメタモール	10mg
	精製白糖	201mg
	ポリソルベート80	0.4mg
	塩化ナトリウム 塩酸	2.3mg 適量

3.2 製剤の性状

本剤は白色～類白色の粉末又は塊(凍結乾燥製剤)である。

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

本剤は製造工程で、チャイニーズハムスター卵巣細胞を使用している。

4. 効能又は効果

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。

*5.3 造血幹細胞移植(HSCT)の施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。なお、成人においては、本剤投与によるHSCT施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されている。[7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、15.1.1参照]

*6. 用法及び用量

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

成人には、1サイクル目は21~28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21~42日間、2サイクル目以降は28~42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

*7.1 成人では、1サイクル目の期間は原則21日間とするが、寛解(血球数の回復の有無を問わない)が得られた場合は、28日間まで延長できる。小児では、1サイクル目の期間は原則21日間、2サイクル目以降は原則28日間とするが、寛解(血球数の回復の有無を問わない)が得られた場合は、42日間まで延長できる。また、寛解(血球数の回復の有無を問わない)が得られた場合、2サイクル目以降の1日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)として0.5mg/m²(体表面積)とすること。なお、骨髄中の芽球が5%未満で、末梢血中の白血球芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解(血球数の回復の有無を問わない)が得られたと判断すること。

<p>8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察すること。[11.1.6参照]</p> <p>8.5 肺炎があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的な肺酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]</p>	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 本剤は光の影響を受けやすいため、調製時は光(紫外線)を避けること。</p> <p>14.1.2 本剤は、無菌的に調製を行うこと。</p> <p>14.1.3 溶解方法</p> <p>(1) 1バイアルに日局注射用水4mLを加え、ゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。</p> <p>(2) 溶解後に粒子や変色がないことを目視により確認すること。溶解後の液(調製後溶液：濃度0.25mg/mL)は無色澄明～わずかに濁っており、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。</p> <p>(3) 本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避け、2～8°Cで遮光保存し、4時間以内に使用すること。</p> <p>14.1.4 希釈方法</p> <p>(1) 溶解から希釈は4時間以内に行うこと。</p> <p>(2) 患者の体表面積より計算した必要量をバイアル(調製後溶液：濃度0.25mg/mL)から抜きとり、総液量約50mLとなるように点滴容器(日局生理食塩液)に加える。ゆっくりと転倒混和し、振とうは避けること。</p> <p>(3) 点滴容器は、ポリ塩化ビニル(PVC)製、ポリオレフィン製又はエチレン酢酸ビニル(EVA)製が望ましい。</p> <p>(4) 希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、室温又は、凍結を避け、2～8°Cで遮光保存すること。</p> <p>14.2 薬剤投与前の注意</p> <p>14.2.1 希釈液が2～8°Cで保存されている場合は、投与約1時間前に室温に戻しておくこと。</p> <p>14.2.2 経過する場合は、ポリエーテルスルホン(PES)製、ポリフッ化ビニリデン(PVDF)製又は親水性ポリスルホン(HPS)製のフィルターが望ましい。ナイロン製又は合成繊維素エステル(MCE)製のフィルターは使用しないこと。</p> <p>14.3 薬剤投与時の注意</p> <p>14.3.1 本剤は光の影響を受けやすいため、投与時は光(紫外線)を避けること。</p> <p>14.3.2 点滴ラインは、ポリ塩化ビニル(PVC)製、ポリオレフィン製又はポリブタジエン製が望ましい。他剤との混注はしないこと。</p> <p>14.3.3 溶解から投与終了迄は8時間以内とすること。未使用の調製後溶液及び投与後の残液等は適切に廃棄すること。</p>																					
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 HSCT施行歴のある患者</p> <p>VOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。[1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1参照]</p> <p>9.1.2 感染症を合併している患者</p> <p>骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2、11.1.3参照]</p> <p>9.1.3 末梢血芽球数が10,000/μLを超える患者</p> <p>本剤による治療前に、ヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン等を投与し、末梢血芽球数を10,000/μL以下にすることが望ましい。</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 肝疾患のある又はVOD/SOSの既往歴のある患者</p> <p>肝疾患が増悪する又はVOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。[1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、11.1.1参照]</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、臨床曝露量の1.0倍の曝露量で胚・胎児毒性(胚・胎児の死亡、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形)が認められ、1.4倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている。[9.4参照]</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>授乳しないことが望ましい。本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお、ヒトIgGは母乳中へ移行することが知られている。</p> <p>*9.7 小児等</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者</p> <p>患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。高齢者ではHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。[1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、11.1.1、15.1.1参照]</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした非盲検無作為化比較試験において、全生存期間の部分集団解析の結果、HSCTが施行された患者集団において、対照(化学療法)群(n=33)に対する本剤群(n=77)のハザード比は1.376[97.5%信頼区間:0.729, 2.596]であった。また、HSCT施行100日後までの死亡は、本剤群で20/77例(26.0%)、対照群で2/33例(6.1%)であった。[5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8参照]</p> <p>15.1.2 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の0.2倍以上の曝露量で精子減少ならびに前立腺及び精囊の萎縮を伴う精巣変性が認められた。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において卵巣、子宮、膣又は乳腺の萎縮が認められた。</p> <p>15.2.2 マウスを用いた小核試験において本剤は染色体異常を誘発した。また、本剤から遊離する細胞毒性物質であるN-Ac-γ-カリケアマイシン ジメチルヒドラジド(DMH)は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を示した。</p> <p>15.2.3 本剤のがん原性試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の0.2倍以上の曝露量で肝臓にオーバル細胞の過形成、変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。また、サルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の2.9倍の曝露量で1例に変異肝細胞巣が認められた。</p>																					
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>*11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 肝障害</p> <p>VOD/SOS(2.2%)、γ-GTP増加(12.1%)、AST増加(13.5%)、高ビリルビン血症(9.0%)、ALT増加(11.2%)、血中アルカリホスファターゼ増加(4.5%)等があらわれることがある。[1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8参照]</p> <p>11.1.2 骨髄抑制</p> <p>好中球減少(36.3%)、血小板減少(33.2%)、白血球減少(23.8%)、貧血(22.9%)、発熱性好中球減少症(14.3%)、リンパ球減少(11.2%)、汎血球減少症(0.4%)等があらわれることがある。[8.2、9.1.2参照]</p> <p>11.1.3 感染症</p> <p>肺炎(1.8%)、敗血症(1.8%)、敗血症性ショック(0.9%)等があらわれることがある。[9.1.2参照]</p> <p>11.1.4 出血</p> <p>鼻出血(4.5%)、消化管出血(0.9%)等があらわれることがある。</p> <p>11.1.5 infusion reaction</p> <p>発熱、発疹、悪寒、低血圧等を含むinfusion reaction(18.8%)があらわれることがある。多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置(副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うこと。[7.5参照]</p> <p>11.1.6 腫瘍崩壊症候群(4.0%)</p> <p>[8.4参照]</p> <p>11.1.7 肺炎</p> <p>肺炎(0.4%)、リパーゼ増加(4.5%)、アミラーゼ増加(1.8%)等があらわれることがある。[8.5参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>* 消化器</td> <td>悪心、嘔吐、腹痛、下痢</td> <td>便秘、口内炎、腹水</td> </tr> <tr> <td>* 代謝</td> <td>食欲減退</td> <td>低カリウム血症、低アルブミン血症、高尿酸血症</td> </tr> <tr> <td>* 精神・神経</td> <td></td> <td>不眠症、味覚異常</td> </tr> <tr> <td>* 皮膚</td> <td></td> <td>そう痒症、発疹</td> </tr> <tr> <td>* 筋骨格系</td> <td></td> <td>四肢痛</td> </tr> <tr> <td>* その他</td> <td>疲労、頭痛、発熱</td> <td>浮腫、無力症、QT間隔延長</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	5%未満	* 消化器	悪心、嘔吐、腹痛、下痢	便秘、口内炎、腹水	* 代謝	食欲減退	低カリウム血症、低アルブミン血症、高尿酸血症	* 精神・神経		不眠症、味覚異常	* 皮膚		そう痒症、発疹	* 筋骨格系		四肢痛	* その他	疲労、頭痛、発熱	浮腫、無力症、QT間隔延長	<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>(成人)</p> <p>21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>22. 包装</p> <p>1バイアル</p>
	5%以上	5%未満																				
* 消化器	悪心、嘔吐、腹痛、下痢	便秘、口内炎、腹水																				
* 代謝	食欲減退	低カリウム血症、低アルブミン血症、高尿酸血症																				
* 精神・神経		不眠症、味覚異常																				
* 皮膚		そう痒症、発疹																				
* 筋骨格系		四肢痛																				
* その他	疲労、頭痛、発熱	浮腫、無力症、QT間隔延長																				

●警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。
●詳細は電子添文をご覧ください。

*2024年3月改訂(第2版)

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ご意見：
0120-407-947
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>



■ 監修者 (50音順)

東京慈恵会医科大学 客員教授

薄井 紀子 先生

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 血液・腫瘍内科 部長

内田 俊樹 先生

大阪公立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学 教授

日野 雅之 先生

国立病院機構名古屋医療センター 上席研究員 小児科顧問

堀部 敬三 先生

埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科 科長

康 勝好 先生



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>