ベスポンサ点滴静注用 1mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

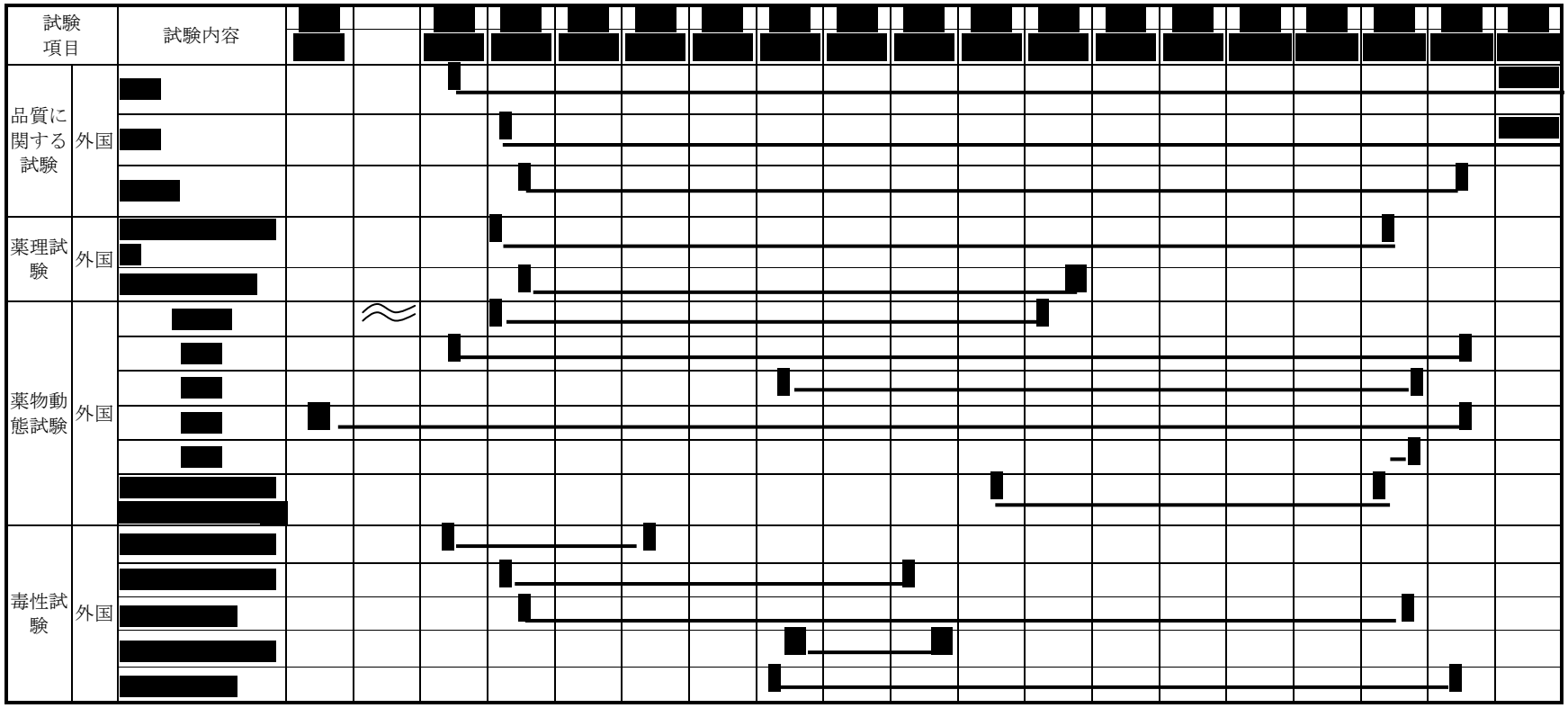
ファイザー株式会社

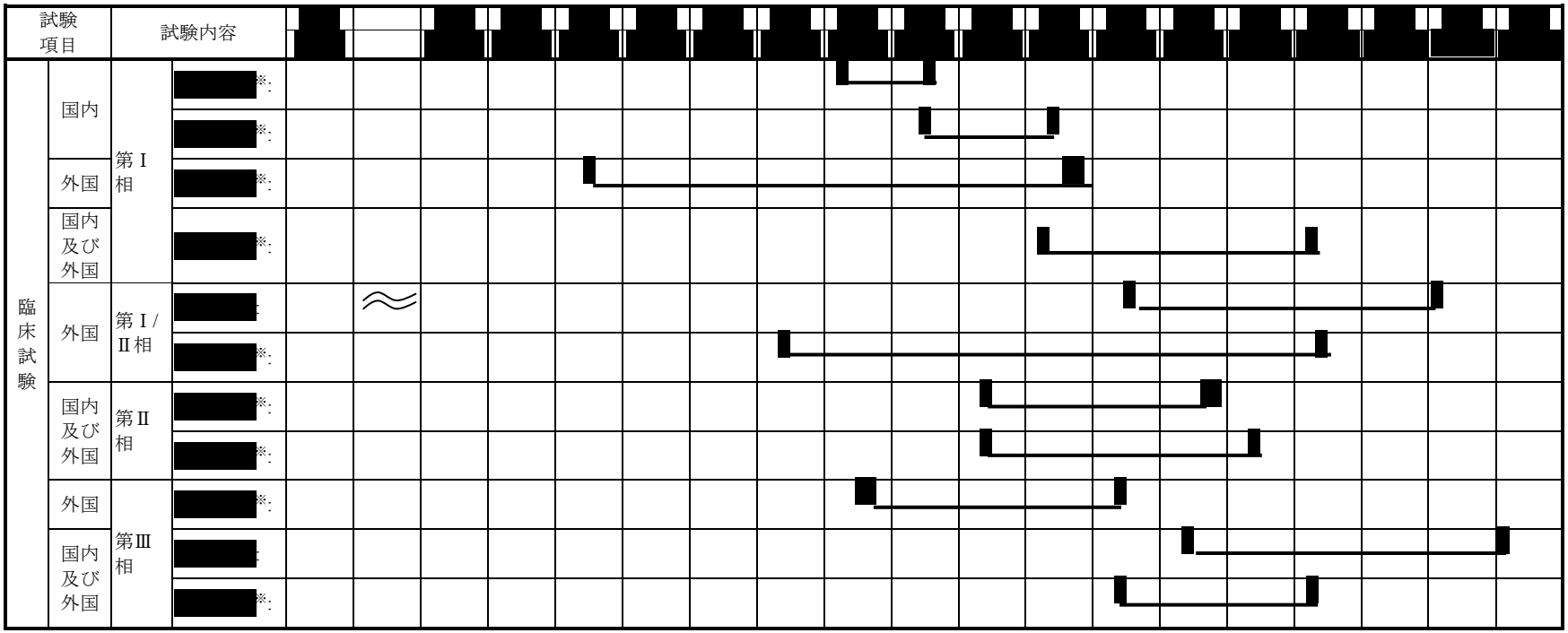
開発の経緯図を除く当該内容については，2.5.1 参照。

1. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1.　　開発の経緯図





※参考資料

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1. 外国における申請状況

欧州では，2016 年 4 月 14 日に欧州医薬品庁（EMA）へ本剤の承認申請を行い，2017 年 6 月 29 日に承認を受けた。スイスでは，2016 年 8 月 30 日に SwissMedic へ本剤の承認申請を行い，2017 年 7 月 10 日に承認を受けた。米国では，本剤に関する申請資料を米国食品医薬品庁（FDA）へ順次提出し，2016 年 12 月 20 日に承認申請を完了した。また 2017 年 2 月 16 日に優先審査が適用され，2017 年 8 月 17 日に承認を受けた。これまでに欧州連合加盟国（28 ヵ国），アイスランド，ノルウェー，スイス，および米国の 32 ヵ国で承認を受けた（2017 年 8 月 31 日現在）。

その他，[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），および[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）でも本剤の承認申請を行い，審査中である（2017 年 8 月 31 日現在）。

米国および EU の添付文書の効能・効果，用法・用量の概要を Table 1 に示した。米国および EU の添付文書の原文および和訳，ならびにコアデータシートを添付した。

Table 1.　米国およびEUの効能・効果，用法・用量の概要

国・地域	米国	EU
剤形・含量	1バイアル中にイノツズマブ　オゾガマイシン 0.9 mgを含有する。	1バイアル中にイノツズマブ　オゾガマイシン 1 mgを含有する。
効能・効果	再発または難治性の前駆B細胞性急性リンパ性白血病成人患者	再発または難治性のCD22陽性前駆B細胞性急性リンパ性白血病成人患者。 フィラデルフィア染色体陽性（Ph+）の再発または難治性の前駆B細胞性ALL成人患者は少なくとも1回，チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の治療不成功歴を有する患者とする。
用法・用量	• すべての患者において，初回サイクルの本剤の推奨総投与量は 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。初回サイクルは 3 週間とするが，患者が完全寛解（CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は 4 週間に延長してもよい。 • 2 サイクル目以降 • 本剤の推奨総投与量は, CR/CRi を達成した患者には 1.5 mg/m^2 であり，第 1 日（0.5 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。 • 本剤の推奨総投与量は, CR/CRi を達成していない患者には 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。3 サイクル以内に CR/CRi	本剤の1投与サイクルは3～4週間とする。 造血幹細胞移植（HSCT）を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は 2 サイクルである。2 サイクル投与後に，患者が完全寛解（CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）および微小残存病変（MRD）陰性を達成しない場合は，3 サイクル目の投与を考慮すること。HSCT を施行しない患者には，最大 6 サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。3 サイクル以内に CR/CRi を達成しなかった場合は投与を中止すること。 初回サイクルの本剤の推奨総投与量は 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。初回サイクルは 3 週間とするが, 患者が CR/CRi を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は 4 週間に延長してもよい。 2 サイクル目以降の本剤の推奨総投与量は, CR/CRi を達成した患者には 1.5 mg/m^2 であり，第 1 日（0.5 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）およ

Table 1.　　米国およびEUの効能・効果，用法・用量の概要

	を達成しなかった場合は投与を中止すること。 • 造血幹細胞移植（HSCT）を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は 2 サイクルである。2 サイクル投与後に，CR/CRi および微小残存病変（MRD）陰性を達成しない場合は，3 サイクル目の投与を考慮すること。 • HSCT を施行しない患者には，最大 6 サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。	び第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。また，CR/CRi を達成していない患者には 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。

2017 年 9 月 15 日時点
HSCT：造血幹細胞移植，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BESPONSA™ safely and effectively. See full prescribing information for BESPONSA.

BESPONSA (inotuzumab ozogamicin) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2017

WARNING: HEPATOTOXICITY, INCLUDING HEPATIC VENO-OCCLUSIVE DISEASE (VOD) (ALSO KNOWN AS SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME and INCREASED RISK OF POST-HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT (HSCT) NON-RELAPSE MORTALITY
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Hepatotoxicity, including fatal and life-threatening VOD occurred in patients who received BESPONSA. (5.1)**
- **A higher post-HSCT non-relapse mortality rate occurred in patients receiving BESPONSA (5.2)**

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
BESPONSA is a CD22-directed antibody-drug conjugate (ADC) indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Pre-medicate with a corticosteroid, antipyretic, and antihistamine prior to all infusions. (2.2)
- Dosing regimens for Cycle 1 and subsequent cycles, depending on the response to treatment, are shown below. See full prescribing information for dosing details. (2)

	Day 1	Day 8	Day 15
Dosing regimen for Cycle 1			
All patients:			
Dose	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	21 days[a]		
Dosing regimen for subsequent cycles depending on response to treatment			
Patients who have achieved a CR or CRi:			
Dose	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	28 days		
Patients who have not achieved a CR or CRi:			
Dose	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	28 days		

[a] For patients who achieve a CR or a CRi, and/or to allow for recovery from toxicity, the cycle length may be extended up to 28 days (i.e., 7-day treatment-free interval starting on Day 21).

- See full prescribing information for instructions on reconstitution of lyophilized powder, and preparation and administration of reconstituted drug. (2.4)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
For injection: 0.9 mg lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
None (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Myelosuppression: Monitor complete blood counts; for signs and symptoms of infection; bleeding/hemorrhage; or other effects of myelosuppression during treatment; manage appropriately. (5.3)
- Infusion related reactions: Monitor for infusion related reactions during and for at least 1 hour after infusion ends. (5.4)
- QT interval prolongation: Obtain electrocardiograms (ECGs) and electrolytes at baseline and monitor during treatment. Monitor more frequently when using concomitant mediations known to prolong QT interval. (5.5)
- Embryo-fetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.6)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
The most common (≥ 20%) adverse reactions are thrombocytopenia, neutropenia, infection, anemia, leukopenia, fatigue, hemorrhage, pyrexia, nausea, headache, febrile neutropenia, transaminases increased, abdominal pain, gamma-glutamyltransferase increased, and hyperbilirubinemia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 08/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: HEPATOTOXICITY, INCLUDING HEPATIC VENO-OCCLUSIVE DISEASE (VOD) ALSO KNOWN AS SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME) AND INCREASED RISK OF POST-HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT (HSCT) NON-RELAPSE MORTALITY

1. INDICATIONS AND USAGE

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Recommended Pre-medications and Cytoreduction
- 2.3 Dose Modification
- 2.4 Instructions for Reconstitution, Dilution, and Administration

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4. CONTRAINDICATIONS

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hepatotoxicity, Including Hepatic Veno-occlusive Disease (VOD) (also known as Sinusoidal Obstruction Syndrome)
- 5.2 Increased Risk of Post-Transplant Non-Relapse Mortality
- 5.3 Myelosuppression
- 5.4 Infusion Related Reactions
- 5.5 QT Interval Prolongation
- 5.6 Embryo-Fetal Toxicity

6. ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

7. DRUG INTERACTIONS

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

11. DESCRIPTION

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14. CLINICAL STUDIES

15. REFERENCES

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: HEPATOTOXICITY, INCLUDING HEPATIC VENO-OCCLUSIVE DISEASE (VOD) (ALSO KNOWN AS SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME and INCREASED RISK OF POST-HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT (HSCT) NON-RELAPSE MORTALITY

HEPATOTOXICITY, INCLUDING VOD

- **Hepatotoxicity, including fatal and life-threatening VOD occurred in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) who received BESPONSA. The risk of VOD was greater in patients who underwent HSCT after BESPONSA treatment; use of HSCT conditioning regimens containing 2 alkylating agents and last total bilirubin level ≥ upper limit of normal (ULN) before HSCT were significantly associated with an increased risk of VOD.**

- **Other risk factors for VOD in patients treated with BESPONSA included ongoing or prior liver disease, prior HSCT, increased age, later salvage lines, and a greater number of BESPONSA treatment cycles.**

- **Elevation of liver tests may require dosing interruption, dose reduction, or permanent discontinuation of BESPONSA. Permanently discontinue treatment if VOD occurs. If severe VOD occurs, treat according to standard medical practice *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)].***

INCREASED RISK OF POST-HSCT NON-RELAPSE MORTALITY

- **There was higher post-HSCT non-relapse mortality rate in patients receiving BESPONSA, resulting in a higher Day 100 post-HSCT mortality rate *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.**

1. INDICATIONS AND USAGE

BESPONSA is indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL).

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

- **Pre-medicate before each dose** *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

- For the first cycle, the recommended total dose of BESPONSA for all patients is 1.8 mg/m^2 per cycle, administered as 3 divided doses on Day 1 (0.8 mg/m^2), Day 8 (0.5 mg/m^2), and Day 15 (0.5 mg/m^2). Cycle 1 is 3 weeks in duration, but may be extended to 4 weeks if the patient achieves a complete remission (CR) or complete remission with incomplete hematologic recovery (CRi), and/or to allow recovery from toxicity.

- For subsequent cycles:

  - In patients who achieve a CR or CRi, the recommended total dose of BESPONSA is 1.5 mg/m^2 per cycle, administered as 3 divided doses on Day 1 (0.5 mg/m^2), Day 8 (0.5 mg/m^2), and Day 15 (0.5 mg/m^2). Subsequent cycles are 4 weeks in duration.

    OR

  - In patients who do not achieve a CR or CRi, the recommended total dose of BESPONSA is 1.8 mg/m^2 per cycle given as 3 divided doses on Day 1 (0.8 mg/m^2), Day 8 (0.5 mg/m^2), and Day 15 (0.5 mg/m^2). Subsequent cycles are 4 weeks in duration. Patients who do not achieve a CR or CRi within 3 cycles should discontinue treatment.

- For patients proceeding to hematopoietic stem cell transplant (HSCT), the recommended duration of treatment with BESPONSA is 2 cycles. A third cycle may be considered for those patients who do not achieve CR or CRi and minimal residual disease (MRD) negativity after 2 cycles *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- For patients not proceeding to HSCT, additional cycles of treatment, up to a maximum of 6 cycles, may be administered.

Table 1 shows the recommended dosing regimens.

Table 1. Dosing Regimen for Cycle 1 and Subsequent Cycles Depending on Response to Treatment

	Day 1	Day 8[a]	Day 15[a]
Dosing regimen for Cycle 1			
All patients:			
Dose[b]	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	21 days[c]		
Dosing regimen for subsequent cycles depending on response to treatment			
Patients who have achieved a CR[d] or CRi[e]:			
Dose[b]	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	28 days[f]		
Patients who have not achieved a CR[d] or CRi[e]:			
Dose[b]	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	28 days[f]		

Abbreviations: CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete hematologic recovery.

[a] +/- 2 days (maintain minimum of 6 days between doses).

[b] Dose is based on the patient's body surface area (m^2).

[c] For patients who achieve a CR or a CRi, and/or to allow for recovery from toxicity, the cycle length may be extended up to 28 days (i.e., 7-day treatment-free interval starting on Day 21).

[d] CR is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukemic blasts, full recovery of peripheral blood counts (platelets ≥ 100 × 10^9/L and absolute neutrophil counts [ANC] ≥ 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[e] CRi is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukemic blasts, incomplete recovery of peripheral blood counts (platelets < 100 × 10^9/L and/or ANC < 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[f] 7-day treatment-free interval starting on Day 21.

2.2 Recommended Pre-medications and Cytoreduction

- Premedication with a corticosteroid, antipyretic, and antihistamine is recommended prior to dosing. Patients should be observed during and for at least 1 hour after the end of infusion for symptoms of infusion related reactions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- For patients with circulating lymphoblasts, cytoreduction with a combination of hydroxyurea, steroids, and/or vincristine to a peripheral blast count of less than or equal to 10,000/mm^3 is recommended prior to the first dose.

2.3 Dose Modification

Modify the dose of BESPONSA for toxicities (see Tables 2-4). BESPONSA doses within a treatment cycle (i.e., Days 8 and/or 15) do not need to be interrupted due to neutropenia or thrombocytopenia, but dosing interruptions within a cycle are recommended for non-hematologic toxicities. If the dose is reduced due to BESPONSA-related toxicity, the dose must not be re-escalated.

Table 2. BESPONSA Dose Modifications for Hematologic Toxicities

Criteria	BESPONSA Dose Modification(s)
If prior to BESPONSA treatment ANC was greater than or equal to 1×10^9/L	If ANC decreases, then interrupt the next cycle of treatment until recovery of ANC to greater than or equal to 1×10^9/L. Discontinue BESPONSA if low ANC persists for greater than 28 days and is suspected to be related to BESPONSA.
If prior to BESPONSA treatment platelet count was greater than or equal to 50×10^9/L[a]	If platelet count decreases, then interrupt the next cycle of treatment until platelet count recovers to greater than or equal to 50×10^9/L[a]. Discontinue BESPONSA if low platelet count persists for greater than 28 days and is suspected to be related to BESPONSA.
If prior to BESPONSA treatment ANC was less than 1×10^9/L and/or platelet count was less than 50×10^9/L[a]	If ANC or platelet count decreases, then interrupt the next cycle of treatment until at least one of the following occurs: - ANC and platelet counts recover to at least baseline levels for the prior cycle, or - ANC recovers to greater than or equal to 1×10^9/L and platelet count recovers to greater than or equal to 50×10^9/L[a], or - Stable or improved disease (based on most recent bone marrow assessment) and the ANC and platelet count decrease is considered to be due to the underlying disease (not considered to be BESPONSA-related toxicity).

Abbreviation: ANC=absolute neutrophil count.

[a] Platelet count used for dosing should be independent of blood transfusion.

Table 3. BESPONSA Dose Modifications for Non-hematologic Toxicities

Non-hematologic Toxicity	Dose Modification(s)
VOD or other severe liver toxicity	Permanently discontinue treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
Total bilirubin greater than 1.5 × ULN and AST/ALT greater than 2.5 × ULN	Interrupt dosing until recovery of total bilirubin to less than or equal to 1.5 × ULN and AST/ALT to less than or equal to 2.5 × ULN prior to each dose unless due to Gilbert's syndrome or hemolysis. Permanently discontinue treatment if total bilirubin does not recover to less than or equal to 1.5 × ULN or AST/ALT does not recover to less than or equal to 2.5 × ULN *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
Infusion related reaction	Interrupt the infusion and institute appropriate medical management. Depending on the severity of the infusion related reaction, consider discontinuation of the infusion or administration of steroids and antihistamines. For severe or life-threatening infusion reactions, permanently discontinue treatment *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
Non-hematologic toxicity greater than or equal to Grade 2[a]	Interrupt treatment until recovery to Grade 1 or pre-treatment grade levels prior to each dose.

Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ULN=upper limit of normal; VOD=venoocclusive disease.

[a] Severity grade according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 3.0.

Table 4. BESPONSA Dose Modifications Depending on Duration of Dosing Interruption Due to Non-Hematologic Toxicity Toxicities

Duration of Dose Interruption Due to Toxicity	Dose Modification(s)
Less than 7 days (within a cycle)	Interrupt the next dose (maintain a minimum of 6 days between doses).
Greater than or equal to 7 days	Omit the next dose within the cycle.
Greater than or equal to 14 days	Once adequate recovery is achieved, decrease the total dose by 25% for the subsequent cycle. If further dose modification is required, then reduce the number of doses to 2 per cycle for subsequent cycles. If a 25% decrease in the total dose followed by a decrease to 2 doses per cycle is not tolerated, then permanently discontinue treatment.
Greater than 28 days	Consider permanent discontinuation of treatment.

2.4 Instructions for Reconstitution, Dilution, and Administration

Protect the reconstituted and diluted BESPONSA solutions from light. Do not freeze the reconstituted or diluted solution.

The maximum time from reconstitution through the end of administration should be less than or equal to 8 hours, with less than or equal to 4 hours between reconstitution and dilution.

Reconstitution:

- BESPONSA is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1]
- Calculate the dose (mg) and number of vials of BESPONSA required.
- Reconstitute each vial with 4 mL of Sterile Water for Injection, USP, to obtain a concentration of 0.25 mg/mL of BESPONSA that delivers 3.6 mL (0.9 mg).
- Gently swirl the vial to aid dissolution. **DO NOT SHAKE**.
- Inspect the reconstituted solution for particulates and discoloration. The reconstituted solution should be clear to opalescent, colorless to slightly yellow, and essentially free of visible foreign matter.
- See Table 5 for storage times and conditions for the reconstituted solution.

Dilution:

- Calculate the required volume of the reconstituted solution needed to obtain the appropriate dose according to the patient's body surface area. Withdraw this amount from the vial(s) using a syringe. Discard any unused reconstituted BESPONSA solution left in the vial.
- Add reconstituted solution to an infusion container with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, to a make a total volume of 50 mL. An infusion container made of polyvinyl chloride (PVC) (di(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]- or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or ethylene vinyl acetate (EVA) is recommended.
- Gently invert the infusion container to mix the diluted solution. **DO NOT SHAKE**.
- See Table 5 for storage times and conditions for the diluted solution.

Administration:

- See Table 5 for storage times and conditions for prior to and during administration of the diluted solution.
- Filtration of the diluted solution is not required. However, if the diluted solution is filtered, polyethersulfone (PES)-, polyvinylidene fluoride (PVDF)-,or hydrophilic polysulfone (HPS)-based filters are recommended. Do not use filters made of nylon or mixed cellulose ester (MCE).
- Infuse the diluted solution for 1 hour at a rate of 50 mL/h at room temperature (20-25°C; 68-77°F). Infusion lines made of PVC (DEHP- or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or polybutadiene are recommended.

Do not mix BESPONSA or administer as an infusion with other medicinal products.

Table 5 shows the storage times and conditions for reconstitution, dilution, and administration of BESPONSA.

Table 5. Storage Times and Conditions for Reconstituted and Diluted BESPONSA Solution

Maximum time from reconstitution through end of administration less than or equal to 8 hours[a]		
Reconstituted Solution	**Diluted Solution**	
	After Start of Dilution	**Administration**
BESPONSA contains no bacteriostatic preservatives. Use reconstituted solution immediately or after being refrigerated (2-8°C; 36-46°F) for up to 4 hours. **PROTECT FROM LIGHT**. **DO NOT FREEZE.**	Use diluted solution immediately or after storage at room temperature (20-25°C; 68-77°F) for up to 4 hours or being refrigerated (2-8°C; 36-46°F) for up to 3 hours. **PROTECT FROM LIGHT**. **DO NOT FREEZE.**	If the diluted solution is refrigerated (2-8°C; 36-46°F), allow it to equilibrate at room temperature (20-25°C; 68-77°F) for approximately 1 hour prior to administration. Administer diluted solution within 8 hours of reconstitution as a 1-hour infusion at a rate of 50 mL/h at room temperature (20-25°C; 68-77°F). **PROTECT FROM LIGHT**.

[a] With less than or equal to 4 hours between reconstitution and dilution.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 0.9 mg as a white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution.

4. CONTRAINDICATIONS

None.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity, Including Hepatic Veno-occlusive Disease (VOD) (also known as Sinusoidal Obstruction Syndrome)

In the INO-VATE ALL trial, hepatotoxicity, including severe, life-threatening, and sometimes fatal hepatic VOD was observed in 23/164 patients (14%) in the BESPONSA arm during or following treatment or following a HSCT after completion of treatment. VOD was reported up to 56 days after the last dose during treatment or during follow-up without an intervening HSCT. The median time from subsequent HSCT to onset of VOD was 15 days (range: 3-57 days). In the BESPONSA arm, among the 79 patients who proceeded to a subsequent HSCT, VOD was reported in 18/79 patients (23%), and among all 164 patients treated, VOD was reported in 5/164 patients (3%) during study therapy or in follow-up without an intervening HSCT.

The risk of VOD was greater in patients who underwent HSCT after BESPONSA treatment; use of HSCT conditioning regimens containing 2 alkylating agents (e.g., busulfan in combination with other alkylating agents) and last total bilirubin level greater than or equal to the ULN before HSCT are significantly associated with an increased risk of VOD. Other risk factors for VOD in patients treated with BESPONSA included ongoing or prior liver disease, prior HSCT, increased age, later salvage lines, and a greater number of BESPONSA treatment cycles. Patients who have experienced prior VOD or have serious ongoing hepatic liver disease (e.g., cirrhosis, nodular regenerative hyperplasia, active hepatitis) are at an

increased risk for worsening of liver disease, including developing VOD, following treatment with BESPONSA.

Monitor closely for signs and symptoms of VOD; these may include elevations in total bilirubin, hepatomegaly (which may be painful), rapid weight gain, and ascites. Due to the risk of VOD, for patients proceeding to HSCT, the recommended duration of treatment with BESPONSA is 2 cycles; a third cycle may be considered for those patients who do not achieve a CR or CRi and MRD negativity after 2 cycles *[see Dosage and Administration (2.1)]*. For patients who proceed to HSCT, monitor liver tests closely during the first month post-HSCT, then less frequently thereafter, according to standard medical practice.

In the INO-VATE ALL trial, increases in liver tests were reported. Grade 3/4 AST, ALT, and total bilirubin abnormal liver tests occurred in 7/160 (4%), 7/161 (4%), and 8/161 patients (5%), respectively.

In all patients, monitor liver tests, including ALT, AST, total bilirubin, and alkaline phosphatase, prior to and following each dose of BESPONSA. Elevations of liver tests may require dosing interruption, dose reduction, or permanent discontinuation of BESPONSA *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Increased Risk of Post-Transplant Non-Relapse Mortality

In the INO-VATE ALL trial, a higher post-HSCT non-relapse mortality rate was observed in patients receiving BESPONSA compared to the Investigator's choice of chemotherapy arm, resulting in a higher Day 100 post-HSCT mortality rate.

Overall, 79/164 patients (48%) in the BESPONSA arm and 35/162 patients (22%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm had a follow-up HSCT. The post-HSCT non-relapse mortality rate was 31/79 (39%) and 8/35 (23%) in the BESPONSA arm compared to the Investigator's choice of chemotherapy arm, respectively.

In the BESPONSA arm, the most common causes of post-HSCT non-relapse mortality included VOD and infections. Five of the 18 VOD events that occurred post-HSCT were fatal. In the BESPONSA arm, among patients with ongoing VOD at time of death, 6 patients died due to multiorgan failure (MOF) or infection (3 patients died due to MOF, 2 patients died due to infection, and 1 patient died due to MOF and infection).

Monitor closely for toxicities post-HSCT, including signs and symptoms of infection and VOD *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)]*.

5.3 Myelosuppression

In the INO-VATE ALL trial, myelosuppression was observed in patients receiving BESPONSA *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Thrombocytopenia and neutropenia were reported in 83/164 patients (51%) and 81/164 patients (49%), respectively. Grade 3 thrombocytopenia and neutropenia were reported in 23/164 patients (14%) and 33/164 patients (20%), respectively. Grade 4 thrombocytopenia and neutropenia were reported in 46/164 patients (28%) and 45/164 patients (27%), respectively. Febrile neutropenia, which may be life-threatening, was reported in 43/164 patients (26%). For patients who were in CR or CRi at the end of treatment, the recovery of platelet counts to > 50,000/mm^3 was later than 45 days after the last dose in

15/164 patients (9%) who received BESPONSA and 3/162 patients (2%) who received Investigator's choice of chemotherapy.

Complications associated with myelosuppression (including infections and bleeding/hemorrhagic events) were observed in patients receiving BESPONSA *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Infections, including serious infections, some of which were life-threatening or fatal, were reported in 79/164 patients (48%). Fatal infections, including pneumonia, neutropenic sepsis, sepsis, septic shock, and pseudomonal sepsis, were reported in 8/164 patients (5%). Bacterial, viral, and fungal infections were reported.

Hemorrhagic events were reported in 54/164 patients (33%). Grade 3 or 4 hemorrhagic events were reported in 8/164 patients (5%). One Grade 5 (fatal) hemorrhagic event (intra-abdominal hemorrhage) was reported in 1/164 patients (1%). The most common hemorrhagic event was epistaxis which was reported in 24/164 patients (15%).

Monitor complete blood counts prior to each dose of BESPONSA and monitor for signs and symptoms of infection, bleeding/hemorrhage, or other effects of myelosuppression during treatment with BESPONSA. As appropriate, administer prophylactic anti-infectives and employ surveillance testing during and after treatment with BESPONSA. Management of severe infection, bleeding/hemorrhage, or other effects of myelosuppression, including severe neutropenia or thrombocytopenia, may require dosing interruption, dose reduction, or permanent discontinuation of BESPONSA *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.4 Infusion Related Reactions

In the INO-VATE ALL trial, infusion related reactions were observed in patients who received BESPONSA. Infusion related reactions (all Grade 2) were reported in 4/164 patients (2%). Infusion related reactions generally occurred in Cycle 1 shortly after the end of the BESPONSA infusion and resolved spontaneously or with medical management.

Premedicate with a corticosteroid, antipyretic, and antihistamine prior to dosing *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Monitor patients closely during and for at least 1 hour after the end of infusion for the potential onset of infusion related reactions, including symptoms such as fever, chills, rash, or breathing problems. Interrupt infusion and institute appropriate medical management if an infusion related reaction occurs. Depending on the severity of the infusion related reaction, consider discontinuation of the infusion or administration of steroids and antihistamines. For severe or life-threatening infusion reactions, permanently discontinue BESPONSA *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 QT Interval Prolongation

In the INO-VATE ALL trial, increases in QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula (QTcF) of ≥ to 60 msec from baseline were measured in 4/162 patients (3%). No patients had QTcF values greater than 500 msec *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. Grade 2 QT prolongation was reported in 2/164 patients (1%). No ≥ Grade 3 QT prolongation or events of Torsade de Pointes were reported *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Administer BESPONSA with caution in patients who have a history of or predisposition for QTc prolongation, who are taking medicinal products that are known to prolong QT interval *[see Drug Interactions (7)]*, and in patients with electrolyte disturbances *[see Drug Interactions (7)]*. Obtain

electrocardiograms (ECGs) and electrolytes prior to the start of treatment, after initiation of any drug known to prolong QTc, and periodically monitor as clinically indicated during treatment *[see Drug Interactions (7), Clinical Pharmacology (12.2)]*).

5.6 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and findings from animal studies, BESPONSA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal studies, inotuzumab ozogamicin caused embryo-fetal toxicities, starting at a dose that was approximately 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on the area under the concentration-time curve (AUC). Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 8 months after the final dose of BESPONSA. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 5 months after the last dose of BESPONSA. Apprise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise women to contact their healthcare provider if they become pregnant or if pregnancy is suspected during treatment with BESPONSA *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*, *Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

6. ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Hepatotoxicity, including hepatic VOD (also known as SOS) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Increased risk of post-transplant non-relapse mortality *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Myelosuppression *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Infusion related reactions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- QT interval prolongation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The adverse reactions described in this section reflect exposure to BESPONSA in 164 patients with relapsed or refractory ALL who participated in a randomized clinical study of BESPONSA versus Investigator's choice of chemotherapy (fludarabine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor [FLAG], mitoxantrone + cytarabine [MXN/Ara-C], or high dose cytarabine [HIDAC]) (INO-VATE ALL Trial [NCT01564784]) *[see Clinical Studies (14)]*.

Of the 164 patients who received BESPONSA, the median age was 47 years (range: 18-78 years), 56% were male, 68% had received 1 prior treatment regimen for ALL, 31% had received 2 prior treatment regimens for ALL, 68% were White, 19% were Asian, and 2% were Black.

In patients who received BESPONSA, the median duration of treatment was 8.9 weeks (range: 0.1-26.4 weeks), with a median of 3 treatment cycles started in each patient. In patients who

received Investigator's choice of chemotherapy, the median duration of treatment was 0.9 weeks (range: 0.1-15.6 weeks), with a median of 1 treatment cycle started in each patient.
In patients who received BESPONSA, the most common (≥ 20%) adverse reactions were thrombocytopenia, neutropenia, infection, anemia, leukopenia, fatigue, hemorrhage, pyrexia, nausea, headache, febrile neutropenia, transaminases increased, abdominal pain, gamma-glutamyltransferase increased, and hyperbilirubinemia.

In patients who received BESPONSA, the most common (≥ 2%) serious adverse reactions were infection, febrile neutropenia, hemorrhage, abdominal pain, pyrexia, VOD, and fatigue.

In patients who received BESPONSA, the most common (≥ 2%) adverse reactions reported as the reason for permanent discontinuation were infection (6%), thrombocytopenia (2%), hyperbilirubinemia (2%), transaminases increased (2%), and hemorrhage (2%); the most common (≥ 5%) adverse reactions reported as the reason for dosing interruption were neutropenia (17%), infection (10%), thrombocytopenia (10%), transaminases increased (6%), and febrile neutropenia (5%); and the most common (≥ 1%) adverse reactions reported as the reason for dose reduction were neutropenia (1%), thrombocytopenia (1%), and transaminases increased (1%).

VOD was reported in 23/164 patients (14%) who received BESPONSA during or following treatment or following a HSCT after completion of treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Table 6 shows the adverse reactions with ≥ 10% incidence reported in patients with relapsed or refractory ALL who received BESPONSA or Investigator's choice of chemotherapy.

Table 6. Adverse Reactions With ≥ 10% Incidence[a] in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

	BESPONSA (N=164)		FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC (N=143[b])	
Body System	**All Grades**	**≥ Grade 3**	**All Grades**	**≥ Grade 3**
Adverse Reaction	**%**	**%**	**%**	**%**
Infections				
Infection[c]	48	28	76	54
Blood and lymphatic system disorders				
Thrombocytopenia[d]	51	42	61	59
Neutropenia[e]	49	48	45	43
Anemia[f]	36	24	59	47
Leukopenia[g]	35	33	43	42
Febrile neutropenia	26	26	53	53
Lymphopenia[h]	18	16	27	26
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	12	1	13	2
Nervous system disorders				
Headache[i]	28	2	27	1
Vascular disorders				
Hemorrhage[j]	33	5	28	5

Table 6. Adverse Reactions With ≥ 10% Incidence[a] in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

	BESPONSA (N=164)		FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC (N=143[b])	
Body System Adverse Reaction	All Grades %	≥ Grade 3 %	All Grades %	≥ Grade 3 %
Gastrointestinal disorders				
Nausea	31	2	46	0
Abdominal pain[k]	23	3	23	1
Diarrhea	17	1	38	1
Constipation	16	0	24	0
Vomiting	15	1	24	0
Stomatitis[l]	13	2	26	3
Hepatobiliary disorders				
Hyperbilirubinemia	21	5	17	6
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[m]	35	5	25	3
Pyrexia	32	3	42	6
Chills	11	0	11	0
Investigations				
Transaminases increased[n]	26	7	13	5
Gamma-glutamyltransferase increased	21	10	8	4
Alkaline phosphatase increased	13	2	7	0

Adverse reactions included treatment-emergent all-causality events that commenced on or after Cycle 1 Day 1 within 42 days after the last dose of BESPONSA, but prior to the start of a new anticancer treatment (including HSCT).
Preferred terms were retrieved by applying the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 18.1.
Severity grade of adverse reactions were according to NCI CTCAE version 3.0.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; FLAG=fludarabine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor; HIDAC=high dose cytarabine; HSCT=hematopoietic stem cell transplant; MXN/Ara-C=mitoxantrone + cytarabine; N=number of patients; NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

[a] Only adverse reactions with ≥ 10% incidence in the BESPONSA arm are included.

[b] 19 patients randomized to FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC did not receive treatment.

[c] Infection includes any reported preferred terms for BESPONSA retrieved in the System Organ Class Infections and infestations.

[d] Thrombocytopenia includes the following reported preferred terms: Platelet count decreased and Thrombocytopenia.

[e] Neutropenia includes the following reported preferred terms: Neutropenia and Neutrophil count decreased.

[f] Anemia includes the following reported preferred terms: Anemia and Hemoglobin decreased.

[g] Leukopenia includes the following reported preferred terms: Leukopenia, Monocytopenia, and White blood cell count decreased.

[h] Lymphopenia includes the following reported preferred terms: B-lymphocyte count decreased, Lymphocyte count decreased, and Lymphopenia.

[i] Headache includes the following reported preferred terms: Headache, Migraine, and Sinus headache.

[j] Hemorrhage includes reported preferred terms for BESPONSA retrieved in the Standard MedDRA Query (narrow) for Hemorrhage terms (excluding laboratory terms), resulting in the following preferred terms: Conjunctival hemorrhage, Contusion, Ecchymosis, Epistaxis, Eyelid bleeding, Gastrointestinal hemorrhage, Gastritis hemorrhagic, Gingival bleeding, Hematemesis, Hematochezia, Hematotympanum, Hematuria, Hemorrhage intracranial, Hemorrhage subcutaneous, Hemorrhoidal hemorrhage, Intra-abdominal hemorrhage, Lip hemorrhage, Lower gastrointestinal hemorrhage, Mesenteric hemorrhage, Metrorrhagia, Mouth hemorrhage, Muscle hemorrhage, Oral mucosa hematoma, Petechiae, Post-procedural hematoma, Rectal hemorrhage, Shock hemorrhagic, Subcutaneous hematoma, Subdural hematoma, Upper gastrointestinal

Table 6. Adverse Reactions With ≥ 10% Incidence[a] in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

	BESPONSA (N=164)		FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC (N=143[b])	
Body System	**All Grades**	**≥ Grade 3**	**All Grades**	**≥ Grade 3**
Adverse Reaction	**%**	**%**	**%**	**%**

hemorrhage, and Vaginal hemorrhage.

[k] Abdominal pain includes the following reported preferred terms: Abdominal pain, Abdominal pain lower, Abdominal pain upper, Abdominal tenderness, Esophageal pain, and Hepatic pain.

[l] Stomatitis includes the following reported preferred terms: Aphthous ulcer, Mucosal inflammation, Mouth ulceration, Oral pain, Oropharyngeal pain, and Stomatitis.

[m] Fatigue includes the following reported preferred terms: Asthenia and Fatigue.

[n] Transaminases increased includes the following reported preferred terms: Aspartate aminotransferase increased, Alanine aminotransferase increased, Hepatocellular injury, and Hypertransaminasemia.

Additional adverse reactions (all grades) that were reported in less than 10% of patients treated with BESPONSA included: lipase increased (9%), abdominal distension (6%), amylase increased (5%), hyperuricemia (4%), ascites (4%), infusion related reaction (2%; includes the following: hypersensitivity and infusion related reaction), pancytopenia (2%; includes the following: bone marrow failure, febrile bone marrow aplasia, and pancytopenia), tumor lysis syndrome (2%), and electrocardiogram QT prolonged (1%).

Table 7 shows the clinically important laboratory abnormalities reported in patients with relapsed or refractory ALL who received BESPONSA or Investigator's choice of chemotherapy.

Table 7. Laboratory Abnormalities in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

		BESPONSA			FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC	
		All Grades	Grade 3/4		All Grades	Grade 3/4
Laboratory Abnormality[a]	N	%	%	N	%	%
Hematology						
Platelet count decreased	161	98	76	142	100	99
Hemoglobin decreased	161	94	40	142	100	70
Leukocytes decreased	161	95	82	142	99	98
Neutrophil count decreased	160	94	86	130	93	88
Lymphocytes (absolute) decreased	160	93	71	127	97	91
Chemistry						
GGT increased	148	67	18	111	68	17
AST increased	160	71	4	134	38	4
ALP increased	158	57	1	133	52	3
ALT increased	161	49	4	137	46	4
Blood bilirubin increased	161	36	5	138	35	6
Lipase increased	139	32	13	90	20	2
Hyperuricemia	158	16	3	122	11	0
Amylase increased	143	15	2	102	9	1

Severity grade of laboratory abnormalities according to NCI CTCAE version 3.0.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; FLAG=fludarabine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor; GGT=gamma-glutamyltransferase; HIDAC=high dose cytarabine; MXN/Ara-C=mitoxantrone + cytarabine; N=number of patients; NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events.
[a] Laboratory abnormalities were summarized up to the end of treatment + 42 days but prior to the start of a new anti-cancer therapy.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to inotuzumab ozogamicin in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In clinical studies of BESPONSA in patients with relapsed or refractory ALL, the immunogenicity of BESPONSA was evaluated using an electrochemiluminescence (ECL)-based immunoassay to test for anti-inotuzumab ozogamicin antibodies. For patients whose sera tested positive for anti-inotuzumab ozogamicin antibodies, a cell-based luminescence assay was performed to detect neutralizing antibodies.

In clinical studies of BESPONSA in patients with relapsed or refractory ALL, 7/236 patients (3%) tested positive for anti-inotuzumab ozogamicin antibodies. No patients tested positive for neutralizing anti-inotuzumab ozogamicin antibodies. In patients who tested positive for anti-inotuzumab ozogamicin

antibodies, the presence of anti-inotuzumab ozogamicin antibodies did not affect clearance following BESPONSA treatment.

7. DRUG INTERACTIONS

Drugs That Prolong the QT Interval

Concomitant use of BESPONSA with drugs known to prolong the QT interval or induce Torsades de Pointes may increase the risk of a clinically significant QTc interval prolongation *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. Discontinue or use alternative concomitant drugs that do not prolong QT/QTc interval while the patient is using BESPONSA. When it is not feasible to avoid concomitant use of drugs known to prolong QT/QTc, obtain ECGs and electrolytes prior to the start of treatment, after initiation of any drug known to prolong QTc, and periodically monitor as clinically indicated during treatment *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action and findings from animal studies *[see Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)]*, BESPONSA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on BESPONSA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. In rat embryo-fetal development studies, inotuzumab ozogamicin caused embryo-fetal toxicity at maternal systemic exposures that were ≥ 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC *[see Data]*. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, advise the patient of the potential risk to a fetus.

Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies in rats, pregnant animals received daily intravenous doses of inotuzumab ozogamicin up to 0.36 mg/m^2 during the period of organogenesis. Embryo-fetal toxicities including increased resorptions and fetal growth retardation as evidenced by decreased live fetal weights and delayed skeletal ossification were observed at ≥ 0.11 mg/m^2 (approximately 2 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC). Fetal growth retardation also occurred at 0.04 mg/m^2 (approximately 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC).

In an embryo-fetal development study in rabbits, pregnant animals received daily intravenous doses up to 0.15 mg/m^2 (approximately 3 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC) during the period of organogenesis. At a dose of 0.15 mg/m^2, slight maternal toxicity was observed in the absence of any effects on embryo-fetal development.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of inotuzumab ozogamicin or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with BESPONSA and for at least 2 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Based on its mechanism of action and findings from animal studies, BESPONSA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1), Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating BESPONSA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant while receiving BESPONSA. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 8 months after the last dose *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 5 months after the last dose *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Infertility

Females

Based on findings in animals, BESPONSA may impair fertility in females of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Males

Based on findings in animals, BESPONSA may impair fertility in males of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

In the INO-VATE ALL trial, 30/164 patients (18%) treated with BESPONSA were ≥ 65 years of age. No differences in responses were identified between older and younger patients.

Based on a population pharmacokinetic analysis in 765 patients, no adjustment to the starting dose is required based on age *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

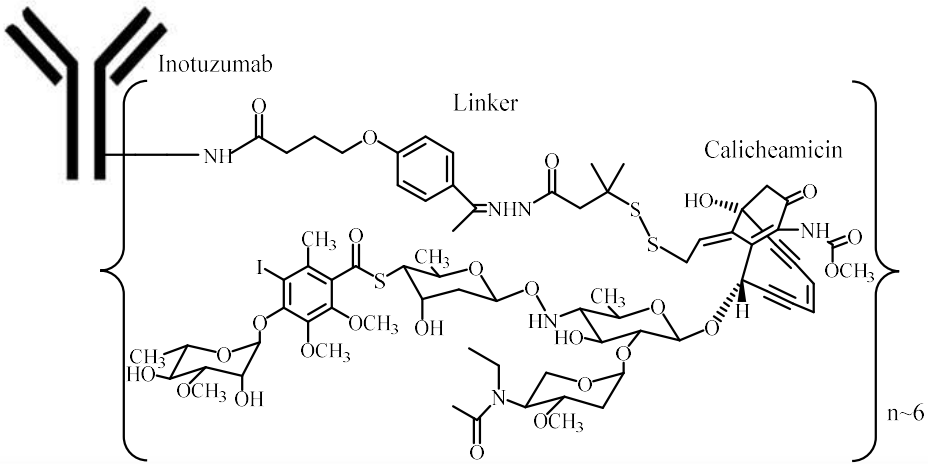
8.6 Hepatic Impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis, the clearance of inotuzumab ozogamicin in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin less than or equal to ULN and AST greater than ULN, or total bilirubin greater than 1.0-1.5 × ULN and AST any level; n=150) was similar to patients with normal hepatic function (total bilirubin/AST less than or equal to ULN; n=611). In patients with moderate (total bilirubin greater than 1.5-3 × ULN and AST any level; n=3) and severe hepatic impairment (total bilirubin greater than 3 × ULN and AST any level; n=1), inotuzumab ozogamicin clearance did not appear to be reduced *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

No adjustment to the starting dose is required when administering BESPONSA to patients with total bilirubin less than or equal to 1.5 × ULN and AST/ALT less than or equal to 2.5 × ULN *[see Dosage and Administration (2.3)]*. There is limited safety information available in patients with total bilirubin greater than 1.5 × ULN and/or AST/ALT greater than 2.5 × ULN prior to dosing. Interrupt dosing until recovery of total bilirubin to less than or equal to 1.5 × ULN and AST/ALT to less than or equal to 2.5 × ULN prior to each dose unless due to Gilbert's syndrome or hemolysis. Permanently discontinue treatment if total bilirubin does not recover to less than or equal to 1.5 × ULN or AST/ALT does not recover to less than or equal to 2.5 × ULN *[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.1)]*.

11. DESCRIPTION

Inotuzumab ozogamicin is a CD22-directed antibody-drug conjugate (ADC) consisting of 3 components: 1) the recombinant humanized immunoglobulin class G subtype 4 (IgG4) kappa antibody inotuzumab, specific for human CD22, 2) N-acetyl-gamma-calicheamicin that causes double-stranded DNA breaks, and 3) an acid-cleavable linker composed of the condensation product of 4-(4'-acetylphenoxy)-butanoic acid (AcBut) and 3-methyl-3-mercaptobutane hydrazide (known as dimethylhydrazide) that covalently attaches N-acetyl-gamma-calicheamicin to inotuzumab.



Inotuzumab ozogamicin has an approximate molecular weight of 160 kDa. The average number of calicheamicin derivative molecules conjugated to each inotuzumab molecule is approximately 6 with a distribution from 2-8. Inotuzumab ozogamicin is produced by chemical conjugation of the antibody and small molecule components. The antibody is produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cells, and the semisynthetic calicheamicin derivative is produced by microbial fermentation followed by synthetic modification.

BESPONSA (inotuzumab ozogamicin) for Injection is supplied as a sterile, white to off-white, preservative-free, lyophilized powder for intravenous administration. Each single-dose vial delivers 0.9 mg inotuzumab ozogamicin. Inactive ingredients are polysorbate 80 (0.36 mg), sodium chloride (2.16 mg), sucrose (180 mg), and tromethamine (8.64 mg). After reconstitution with 4 mL of Sterile Water for Injection, USP, the final concentration is 0.25 mg/mL of inotuzumab ozogamicin with a deliverable volume of 3.6 mL (0.9 mg) and a pH of approximately 8.0.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Inotuzumab ozogamicin is a CD22-directed antibody-drug conjugate (ADC). Inotuzumab recognizes human CD22. The small molecule, N-acetyl-gamma-calicheamicin, is a cytotoxic agent that is covalently attached to the antibody via a linker. Nonclinical data suggest that the anticancer activity of inotuzumab ozogamicin is due to the binding of the ADC to CD22-expressing tumor cells, followed by internalization of the ADC-CD22 complex, and the intracellular release of N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide via hydrolytic cleavage of the linker. Activation of N-acetyl-gamma-calicheamicin

dimethylhydrazide induces double-strand DNA breaks, subsequently inducing cell cycle arrest and apoptotic cell death.

12.2 Pharmacodynamics

During the treatment period, the pharmacodynamic response to BESPONSA was characterized by the depletion of CD22-positive leukemic blasts.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized clinical study in patients with relapsed or refractory ALL, increases in QTcF of ≥ 60 msec from baseline were measured in 4/162 patients (3%) in the BESPONSA arm and 3/124 patients (2%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm. Increases in QTcF of > 500 msec were observed in none of the patients in the BESPONSA arm and 1/124 patients (1%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm. Central tendency analysis of the QTcF interval changes from baseline showed that the highest mean (upper bound of the 2-sided 90% CI) for QTcF was 15.3 (21.1) msec, which was observed at Cycle 4/Day 1/1 hour in the BESPONSA arm *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

12.3 Pharmacokinetics

The mean C_{max} of inotuzumab ozogamicin was 308 ng/mL. The mean simulated total AUC per cycle was 100,000 ng•h/mL. In patients with relapsed or refractory ALL, steady-state drug concentration was achieved by Cycle 4. Following administration of multiple doses, a 5.3 times accumulation of inotuzumab ozogamicin was predicted by Cycle 4.

Distribution

N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide is approximately 97% bound to human plasma proteins in vitro. In humans, the total volume of distribution of inotuzumab ozogamicin was approximately 12 L.

Elimination

The pharmacokinetics of inotuzumab ozogamicin was well characterized by a 2-compartment model with linear and time-dependent clearance components. In 234 patients with relapsed or refractory ALL, the clearance of inotuzumab ozogamicin at steady state was 0.0333 L/h and the terminal half-life ($t_{½}$) was 12.3 days. Following administration of multiple doses, a 5.3 times accumulation of inotuzumab ozogamicin was predicted by Cycle 4.

Metabolism

In vitro, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide was primarily metabolized via nonenzymatic reduction. In humans, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide serum levels were typically below the limit of quantitation.

Specific Populations

The effect of intrinsic factors on inotuzumab ozogamicin pharmacokinetics was assessed using a population pharmacokinetic analysis unless otherwise specified. Age (18 to 92 years of age), sex, and race

(Asian versus non-Asian [Caucasian, Black, and Unspecified]) had no clinically significant effect on the pharmacokinetics of inotuzumab ozogamicin. Body surface area was found to significantly affect inotuzumab ozogamicin disposition. BESPONSA is dosed based on body surface area *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Patients with Renal Impairment

The clearance of inotuzumab ozogamicin in patients with mild renal impairment (creatinine clearance [$CL_{cr;}$ based on the Cockcroft-Gault formula] 60-89 mL/min; n=237), moderate renal impairment (CL_{cr} 30-59 mL/min; n=122), or severe renal impairment (CL_{cr} 15-29 mL/min; n=4) was similar to patients with normal renal function (CL_{cr} ≥90 mL/min; n=402). The safety and efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with end stage renal disease with or without hemodialysis is unknown.

Patients with Hepatic Impairment

The clearance of inotuzumab ozogamicin in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ULN and AST > ULN, or total bilirubin >1.0-1.5 × ULN and AST any level; n=150) was similar to patients with normal hepatic function (total bilirubin/AST ≤ULN; n=611). There is insufficient data in patients with moderate and severe hepatic impairment (total bilirubin >1.5 ULN).

Drug Interactions

In vitro

Effect of Metabolic Pathways and Transporter Systems on BESPONSA

N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide is a substrate of P-glycoprotein (P-gp).

Effect of BESPONSA on Metabolic Pathways and Transporter Systems

At clinically relevant concentrations, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide had a low potential to:

- *Inhibit cytochrome P450 (CYP 450) Enzymes*: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5.
- *Induce CYP450 Enzymes*: CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4.
- *Inhibit UGT Enzymes*: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7.
- *Inhibit Drug Transporters*: P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporter (OAT)1 and OAT3, organic cation transporter (OCT)2, and organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3.

At clinically relevant concentrations, inotuzumab ozogamicin had a low potential to:

- *Inhibit CYP450 Enzymes*: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5.
- *Induce CYP450 Enzymes*: CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with inotuzumab ozogamicin. In toxicity studies, rats were dosed weekly for 4 or 26 weeks with inotuzumab ozogamicin at doses up to 4.1 mg/m^2 and 0.73 mg/m^2, respectively. After 26 weeks of dosing, rats developed hepatocellular adenomas in the liver at 0.73 mg/m^2 (approximately 2 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC).

Inotuzumab ozogamicin was clastogenic in vivo in the bone marrow of male mice that received single doses ≥1.1 mg/m^2. This is consistent with the known induction of DNA breaks by calicheamicin. N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide (the cytotoxic agent released from inotuzumab ozogamicin) was mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay.

In a female fertility and early embryonic development study, female rats were administered daily intravenous doses of inotuzumab ozogamicin up to 0.11 mg/m^2 for 2 weeks before mating through Day 7 of pregnancy. An increase in the proportion of resorptions and decrease in the number of viable embryos and gravid uterine weights were observed at the 0.11 mg/m^2 dose level (approximately 2 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC). Additional findings in female reproductive organs occurred in repeat-dose toxicology studies and included decreased ovarian and uterine weights, and ovarian and uterine atrophy. Findings in male reproductive organs occurred in repeat-dose toxicology studies and included decreased testicular weights, testicular degeneration, hypospermia, and prostatic and seminal vesicle atrophy. Testicular degeneration and hypospermia were nonreversible following a 4-week nondosing period. In the chronic studies of 26-weeks duration, adverse effects on reproductive organs occurred at ≥0.07 mg/m^2 in male rats and at 0.73 mg/m^2 in female monkeys *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

14. CLINICAL STUDIES

Patients With Relapsed or Refractory ALL – INO-VATE ALL

The safety and efficacy of BESPONSA were evaluated in INO-VATE ALL (NCT01564784) a randomized (1:1), open-label, international, multicenter study in patients with relapsed or refractory ALL. Patients were stratified at randomization based on duration of first remission (< 12 months or ≥ 12 months, salvage treatment (Salvage 1 or 2) and patient age at randomization (< 55 or ≥ 55 years). Eligible patients were ≥ 18 years of age with Philadelphia chromosome-negative or Philadelphia chromosome-positive relapsed or refractory B-cell precursor ALL. All patients were required to have ≥ 5% bone marrow blasts and to have received 1 or 2 previous induction chemotherapy regimens for ALL. Patients with Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor ALL were required to have disease that failed treatment with at least 1 tyrosine kinase inhibitor and standard chemotherapy. Table 1 shows the dosing regimen used to treat patients.

Among all 326 patients who were randomized to receive BESPONSA (N=164) or Investigator's choice of chemotherapy (N=162), 215 patients (66%) had received 1 prior treatment regimen for ALL and 108 patients (33%) had received 2 prior treatment regimens for ALL. The median age was 47 years (range: 18-79 years), 276 patients (85%) had Philadelphia chromosome-negative ALL, 206 patients (63%) had a duration of first remission < 12 months, and 55 patients (17%) had undergone a HSCT prior to

receiving BESPONSA or Investigator's choice of chemotherapy. The two treatment groups were generally balanced with respect to the baseline demographics and disease characteristics.

All evaluable patients had B-cell precursor ALL that expressed CD22, with ≥ 90% of evaluable patients exhibiting ≥ 70% leukemic blast CD22 positivity prior to treatment, as assessed by flow cytometry performed at a central laboratory.

The efficacy of BESPONSA was established on the basis of CR, the duration of CR, and proportion of MRD-negative CR (< 1 x 10^{-4} of bone marrow nucleated cells by flow cytometry) in the first 218 patients randomized. CR, duration of remission (DoR), and MRD results in the initial 218 randomized patients were consistent with those seen in all 326 randomized patients.

Among the initial 218 randomized patients, 64/88 (73%) and 21/88 (24%) of responding patients per EAC achieved CR/CRi in Cycles 1 and 2, respectively, in the BESPONSA arm, and 29/32 (91%) and 1/32 (3%) of responding patients per EAC achieved a CR/CRi in Cycles 1 and 2, respectively, in the Investigator's choice of chemotherapy arm.

Table 8 shows the efficacy results from this study.

Table 8. Efficacy Results in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

	CR[a]		CRi[b]		CR/CRi[a,b]	
	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG, or MXN/Ara-C (N=109)	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG or MXN/Ara-C (N=109)	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG, or MXN/Ara-C (N=109)
Responding (CR/CRi) patients						
n (%) [95% CI]	39 (35.8) [26.8-45.5]	19 (17.4) [10.8-25.9]	49 (45.0) [35.4-54.8]	13 (11.9) [6.5-19.5]	88 (80.7) [72.1-87.7]	32 (29.4) [21.0-38.8]
p-value[c]					<0.0001	
DoR[d]						
n	39	18	45	14	84	32
Median, months [95% CI]	8.0 [4.9-10.4]	4.9 [2.9-7.2]	4.6 [3.7-5.7]	2.9 [0.6-5.7]	5.4 [4.2-8.0]	3.5 [2.9-6.6]
MRD-negativity[e]						
n	35	6	34	3	69	9
Rate[f] (%) [95% CI]	35/39 (89.7) [75.8-97.1]	6/19 (31.6) [12.6-56.6]	34/49 (69.4) [54.6-81.7]	3/13 (23.1) [5.0-53.8]	69/88 (78.4) [68.4-86.5]	9/32 (28.1) [13.7-46.7]

Abbreviations: CI=confidence interval; CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete hematologic recovery; DoR=duration of remission; EAC=Endpoint Adjudication Committee; FLAG=fludarabine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor; HIDAC=high-dose cytarabine; HR=hazard ratio; MRD=minimal residual disease; MXN/AraC=mitoxantrone + cytarabine; N/n=number of patients; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

[a] CR, per EAC, was defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukemic blasts, full recovery of peripheral blood counts (platelets ≥ 100 × 10^9/L and absolute neutrophil counts [ANC] ≥ 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[b] CRi, per EAC, was defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukemic blasts, incomplete recovery of peripheral blood counts (platelets < 100 × 10^9/L and/or ANC < 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[c] 1-sided p-value using Chi-squared test.

[d] DoR, based on a later cutoff date than the CR/CRi, was defined for patients who achieved CR/CRi per Investigator's assessment as time since first response of CR[a] or CRi[b] per Investigator's assessment to the date of a PFS event or censoring date if no PFS event was documented.

Table 8. Efficacy Results in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

[e] MRD-negativity was defined by flow cytometry as leukemic cells comprising $< 1 \times 10^{-4}$ (< 0.01%) of bone marrow nucleated cells.

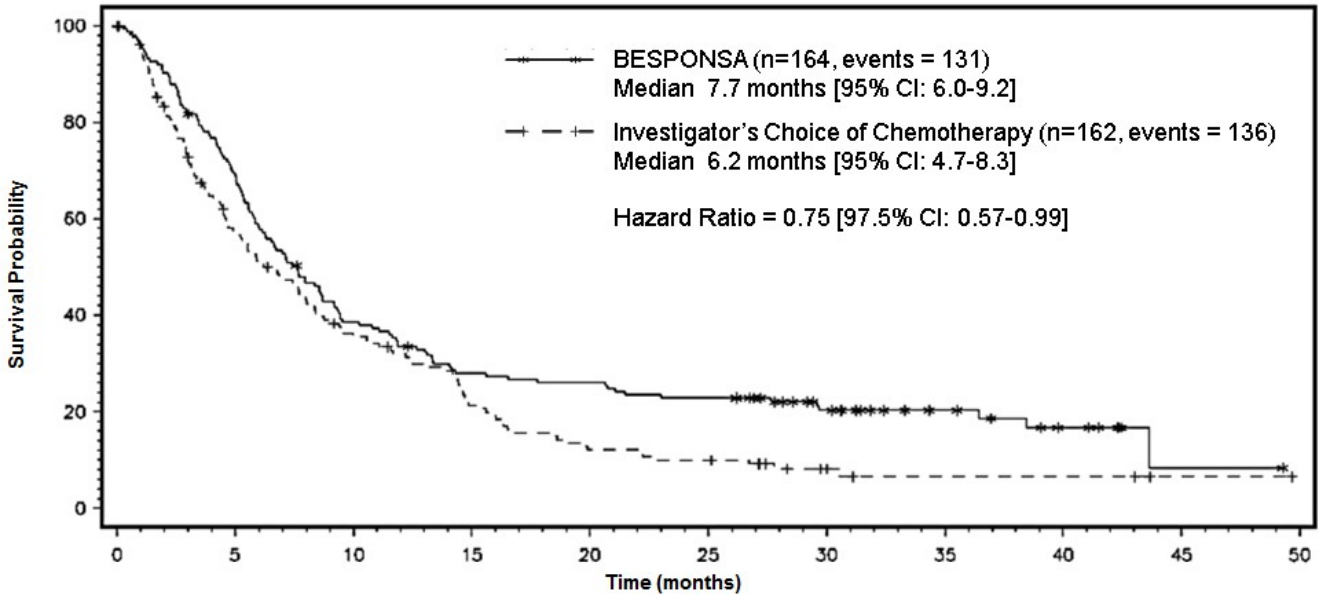
[f] Rate was defined as the number of patients who achieved MRD negativity divided by the total number of patients who achieved CR/CRi per EAC.

Among the initial 218 patients, as per EAC assessment, 32/109 patients (29%) in the BESPONSA arm achieved complete remission with partial hematologic recovery (CRh; defined as <5% blasts in the bone marrow, ANC > 0.5 x 10^9/L, and platelet counts > 50 x 10^9/L but not meeting full recovery of peripheral blood counts) versus 6/109 patients (6%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm, and 71/109 patients (65%) in the BESPONSA arm achieved CR/CRh versus 25/109 patients (23%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm.

Overall, 79/164 patients (48%) in the BESPONSA arm and 35/162 patients (22%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm had a follow-up HSCT.

Figure 1 shows the analysis of overall survival (OS). The analysis of OS did not meet the pre-specified boundary for statistical significance.

Figure 1. Kaplan-Meier Curve for Overall Survival (Intent-to-Treat Population)



15. REFERENCES

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA*. [Accessed on 3 May 2017, from http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html]

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

BESPONSA (inotuzumab ozogamicin) for Injection is supplied as a white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution. Each vial delivers 0.9 mg inotuzumab ozogamicin. Each carton (NDC 0008-0100-01) contains one single-dose vial.

16.2 Storage and Handling

Refrigerate (2-8°C; 36-46°F) BESPONSA vials and store in the original carton to protect from light. Do not freeze.

BESPONSA is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1]

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Hepatotoxicity, Including Hepatic Veno-occlusive Disease (VOD) (also known as Sinusoidal Obstruction Syndrome)

Inform patients that liver problems, including severe, life-threatening, or fatal VOD, and increases in liver tests may develop during BESPONSA treatment. Inform patients that they should seek immediate medical advice if they experience symptoms of VOD, which may include elevated bilirubin, rapid weight gain, and abdominal swelling that may be painful. Inform patients that they should carefully consider the benefit/risk of BESPONSA treatment if they have a prior history of VOD or serious ongoing liver disease *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Increased Risk of Post-HSCT Non-Relapse Mortality

Inform patients that there is an increased risk of post-HSCT non-relapse mortality after receiving BESPONSA, that the most common causes of post-HSCT non-relapse mortality included infection and VOD. Advise patients to report signs and symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Myelosuppression

Inform patients that decreased blood counts, which may be life-threatening, may develop during BESPONSA treatment and that complications associated with decreased blood counts may include infections, which may be life-threatening or fatal, and bleeding/hemorrhage events. Inform patients that signs and symptoms of infection, bleeding/hemorrhage, or other effects of decreased blood counts should be reported during treatment with BESPONSA *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Infusion Related Reactions

Advise patients to contact their health care provider if they experience symptoms such as fever, chills, rash, or breathing problems during the infusion of BESPONSA *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

QT Interval Prolongation

Inform patients of symptoms that may be indicative of significant QTc prolongation including dizziness, lightheadedness, and syncope. Advise patients to report these symptoms and the use of all medications to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise males and females of reproductive potential to use effective contraception during BESPONSA treatment and for at least 5 and 8 months after the last dose, respectively *[see Use in Specific Populations (8.3)]*. Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant while receiving BESPONSA. Advise women to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, during treatment with BESPONSA. Inform the patient of the potential risk to the fetus *[see Warnings and Precautions (5.7), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Advise women against breastfeeding while receiving BESPONSA and for 2 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

This product's label may have been updated. For current full prescribing information, please visit www.BESPONSA.com.

Manufactured by

Wyeth Pharmaceuticals Inc
A subsidiary of Pfizer Inc, Philadelphia, PA 19101

US License No. 003

LAB-0763-1.0

添付文書完全版

警告：静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝毒性および造血幹細胞移植（HSCT）施行後の非再発死亡リスクの上昇

VOD を含む肝毒性

- **BESPONSA（以下「本剤」）の投与を受けた再発または難治性の急性リンパ性白血病（ALL）患者において，致死的または生命を脅かす VOD を含む肝毒性が発現した。VOD の発現リスクは本剤投与後に HSCT を受けた患者において高かった。アルキル化剤 2 剤による HSCT の前処置および HSCT 施行前の総ビリルビン値が基準値上限（ULN）以上であることは，VOD の発現リスクを有意に上昇させた。**

- **本剤の投与を受けた患者において，VOD 発現のその他のリスク因子は，肝疾患の現病歴および既往歴，HSCT 施行歴，高齢，サルベージ療法（次数が多い）および本剤の投与サイクル数（多い）であった。**

- **肝機能検査値が上昇した場合，本剤の休薬，減量または投与中止を検討すること。VOD が発現した場合には本剤の投与を中止すること。重度の VOD が発現した場合は，標準的な医療習慣に従い処置を行うこと［用法・用量（2.3），警告および使用上の注意（5.1）参照］。**

HSCT 施行後の非再発死亡リスクの上昇

- **本剤の投与を受けた患者において，HSCT 施行後の非再発死亡率が高く，その結果，HSCT 施行 100 日後の死亡率が高かった［警告および使用上の注意（5.2）参照］。**

1. 効能・効果

BESPONSA（以下「本剤」）の適応症は，再発または難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）成人患者である。

2. 用法・用量

2.1. 推奨用量

- 本剤の各回投与の前処置［用法・用量（2.2）参照］

- すべての患者において，初回サイクルの本剤の推奨総投与量は 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。初回サイクルは 3 週間とするが，患者が完全寛解（CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は 4 週間に延長してもよい。

- 2 サイクル目以降

    - 本剤の推奨総投与量は，CR/CRi を達成した患者には 1.5 mg/m^2 であり，第 1 日（0.5 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。

- 本剤の推奨総投与量は，CR/CRi を達成していない患者には 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。3 サイクル以内に CR/CRi を達成しなかった場合は投与を中止すること。

- HSCT を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は 2 サイクルである。2 サイクル投与後に，CR/CRi および微小残存病変（MRD）陰性を達成しない場合は，3 サイクル目の投与を考慮すること［警告および使用上の注意（5.1）参照］。

- HSCT を施行しない患者には，最大 6 サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。

推奨用法・用量を Table 1 に示す。

Table 1.　初回サイクルおよび寛解状態に応じた 2 サイクル目以降の用法・用量

	第 1 日	第 8 日 [a]	第 15 日 [a]
初回サイクルの用法・用量			
すべての患者			
用量（mg/m^2）[b]	0.8	0.5	0.5
サイクル期間		21 日 [c]	
寛解状態に応じた 2 サイクル目以降の用法・用量			
CR[d] または CRi[e] を達成した患者			
用量（mg/m^2）[b]	0.5	0.5	0.5
サイクル期間		28 日 [f]	
CR[d] または CRi[e] を達成していない患者			
用量（mg/m^2）[b]	0.8	0.5	0.5
サイクル期間		28 日 [f]	

CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解
a. ±2 日（投与間隔は 6 日以上とすること）。
b. 用量は患者の体表面積（m^2）に基づく。
c. CR または CRi を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は，1 投与サイクルを 28 日まで延長することができる（第 21 日から 7 日間は休薬する）。
d. CR は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の完全回復［血小板数が 100×10^9/L 以上かつ好中球絶対数（ANC）が 1×10^9/L 以上］および髄外病変の消失と定義する。
e. CRi は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の未回復（血小板数が 100×10^9/L 未満または ANC が 1×10^9/L 未満）および髄外病変の消失と定義する。
f. 第 21 日から 7 日間は休薬する。

2.2. 推奨する前投与および芽球数減少

- 本剤投与前に，ステロイド，解熱薬および抗ヒスタミン薬の投薬を行うことが望ましい。本剤投与中および投与終了後少なくとも 1 時間は，infusion related reaction（以降 infusion reaction）の発現の有無を観察すること［警告および使用上の注意（5.4）参照］。

- 循環血中にリンパ芽球が存在する患者には，初回投与前に，ヒドロキシウレア，ステロイドまたはビンクリスチンを併用し，末梢血芽球数を 10,000/mm^3 以下にしてから投与することが望ましい。

2.3. 用量調節

本剤の毒性に応じて本剤の用量を調節すること（Table 2～Table 4 参照）。好中球減少症または血小板減少症が発現した場合，投与サイクル中（第 8 日または第 15 日）に本剤を休薬する必要はないが，非血液毒性が発現した場合は投与サイクル中に本剤を休薬することが望ましい。本剤の毒性により減量した場合，再度増量しないこと。

Table 2.　血液毒性による本剤の休薬，中止

基準	休薬または中止の基準
本剤投与前の ANC が 1×10^9/L 以上	ANC が減少した場合，ANC が 1×10^9/L 以上に回復するまで休薬する。 ANC の減少が本剤による毒性と疑われ，29 日以上持続する場合は，本剤の投与を中止すること。
本剤投与前の血小板数が 50×10^9/L 以上 [a]	血小板数が減少した場合，血小板数が 50×10^9/L 以上 [a] に回復するまで休薬する。血小板数の減少が本剤による毒性と疑われ，29 日以上持続する場合は，本剤の投与を中止すること。
本剤投与前の ANC が 1×10^9/L 未満または血小板数が 50×10^9/L 未満 [a]	ANC または血小板数が減少した場合，少なくとも以下のいずれかを満たすまで休薬する。 ・ANC および血小板数が少なくとも前サイクルのベースライン値に回復すること ・ANC が 1×10^9/L 以上および血小板数が 50×10^9/L 以上 [a] に回復すること ・病態が安定または改善しており（直近の骨髄評価に基づく），ANC および血小板数の減少が原疾患に起因するものであると判断されること（本剤による毒性とみなされないこと）

ANC：好中球絶対数
a. 輸血により回復した血小板数ではないこと。

Table 3.　非血液毒性による本剤の休薬，中止

非血液毒性	休薬または中止の基準
VOD またはその他の重度の肝毒性	投与を中止する［警告および使用上の注意（5.1）参照］。
総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍超	ジルベール症候群または溶血による場合を除き，投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復しない場合は，投与を中止する［警告および使用上の注意（5.1）参照］。
infusion reaction	点滴投与を中断し，適切な処置を行う。infusion reaction の重症度に応じて，点滴投与の中止またはステロイドおよび抗ヒスタミン薬の投与を検討する。重度または生命を脅かす infusion reaction の場合，投与を中止する［警告および使用上の注意（5.4）参照］。
グレード 2[a] 以上の非血液毒性	各投与前に，グレード 1 または本剤による治療開始前のグレードに回復するまで休薬する。

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN：基準値上限，SOS：類洞閉塞症候群，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a. 重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）Version 3.0 に従った。

Table 4.　　非血液毒性による本剤の休薬期間に応じた用量調節の基準

毒性による休薬期間	用量調節
7 日未満（サイクル内）	次投与を延期する（投与間隔を 6 日以上とする）。
7 日以上	当該サイクル内の次投与を行わない。
14 日以上	回復した場合，次サイクルでは総投与量を 25%減量する。さらに用量調節が必要な場合，次サイクル以降は 1 投与サイクル内の投与回数を 2 回に減らす。総投与量を 25%減量し，さらに 1 投与サイクル内の投与回数を 2 回に減らしても忍容性がない場合は，投与を中止する。
29 日以上	投与中止を検討する。

2.4. 溶解，希釈および投与の手順

本剤の溶液および希釈液は遮光し，凍結を避けること。

本剤の溶解から投与完了までの最長時間は 8 時間以下で，溶解から希釈までは 4 時間以内に行うこと。

溶解方法：

- 本剤は細胞毒性を有する薬剤である。適切な調剤手順および廃棄手順を適用すること。
- 本剤の投与量（mg）および必要バイアル数を算出する。
- 1 mg バイアルを注射用滅菌水［米国薬局方（USP）］4 mL で溶解し，本剤 0.25 mg/mL の溶液として 3.6 mL（0.9 mg）を得る。
- バイアルをゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。
- 溶液に粒子や変色がないことを確認すること。溶液は無色澄明～わずかに混濁した液で，目に見える異物がないこと。
- 本剤の溶液の保存時間および条件は Table 5 を参照すること。

希釈方法：

- 患者の体表面積に応じた適切な投与量とするために，溶液の必要量を算出する。シリンジを用いて，この量をバイアルから抜きとる。バイアルに残った未使用の溶液は廃棄すること。
- 溶液を 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）とともに点滴容器に入れ，総液量を 50 mL とする。点滴容器は，ポリ塩化ビニル（PVC）［フタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）含有または DEHP 非含有］製，ポリオレフィン（ポリプロピレンまたはポリエチレン）製またはエチレン酢酸ビニル（EVA）製が望ましい。
- 点滴容器をゆっくりと回転させながら希釈液を混和する。振とうは避けること。
- 本剤の希釈液の保存時間および条件は Table 5 を参照すること。

投与方法：

- 投与前および投与中の希釈液の保存時間および条件は Table 5 を参照すること。
- 希釈液のろ過は必要ないが，ろ過する場合，フィルターはポリエーテルスルホン（PES）製，ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製または親水性ポリスルホン（HPS）製が望ましい。ナイロン製またはセルロース混合エステル（MCE）製のフィルターは使用しないこと。
- 希釈液を室温（20～25°C；68～77°F）で毎時 50 mL の投与速度で 1 時間かけて投与する。点滴ラインは PVC（DEHP 含有または DEHP 非含有）製，ポリオレフィン（ポリプロピレンまたはポリエチレン）製またはポリブタジエン製が望ましい。

本剤を他の医薬品と混合したり，他の医薬品とともに点滴投与したりしないこと。

本剤の溶解，希釈および投与の際の保存時間および条件を Table 5 に示す。

Table 5.　溶解後および希釈後の本剤の保存時間および条件

溶解から投与完了までの最長時間は 8 時間以下 [a]		
	希釈液	
溶液	希釈開始後	投与
本剤は静菌作用を持つ保存剤を含有していない。 溶液は速やかに使用する。速やかに使用できない場合は，4 時間まで冷蔵（2～8°C；36～46°F）で保存することができる。遮光し，凍結を避けること。	希釈液は速やかに使用する。速やかに使用できない場合は，室温（20～25°C；68～77°F）で 4 時間まで，または冷蔵（2～8°C；36～46°F）で 3 時間まで保存することができる。遮光し，凍結を避けること。	希釈液を冷蔵保存（2～8°C；36～46°F）した場合，投与前に室温（20～25°C；68～77°F）に戻るまで約 1 時間放置する。溶解から 8 時間以内の希釈液を室温（20～25°C；68～77°F）で毎時 50 mL の投与速度で 1 時間かけて点滴投与する。遮光すること。

a. 溶解から希釈までは 4 時間以内に行うこと。

3. 剤形および含量

点滴静注用：本品は 1 バイアル中に 0.9 mg の白色～類白色の凍結乾燥粉末を含有する単回投与用製剤である。

4. 禁忌

なし

5. 警告および使用上の注意

5.1. 静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝毒性

INO-VATE ALL 試験の本剤投与群で，投与期間中，投与終了後または投与後の HSCT 施行後に，重度の，生命を脅かす，あるいは死亡に至った VOD を含む肝毒性が 164 例中 23 例（14%）に認められた。本剤投与期間中または投与後に HSCT 未施行で認められた VOD の発現時期は，すべて投与後 56 日以内であった。本剤投与後の HSCT 施行後に認められた VOD の HSCT 施行から発現までの期間の中央値は 15 日（範囲：3～57 日）であった。本剤投与後に HSCT を施行した 79 例中，VOD が発現した患者は 18 例（23%）であった。一方，本剤の投与を受けた 164 例中，本剤投与期間中または投与後に HSCT 未施行で VOD が発現した患者は 5 例（3%）であった。

VOD の発現リスクは，本剤投与後に HSCT を施行した患者で高かった。本剤投与後に HSCT を施行した患者では，アルキル化剤 2 剤（例えばブスルファンと他のアルキル化剤の併用）による HSCT の前処置および HSCT 施行前の総ビリルビン値が ULN 以上であることが，HSCT 後の VOD 発現リスクの上昇と有意に関連していた。HSCT 後の VOD 発現リスクの上昇に関連する可能性があるその他の要因は，肝疾患の現病歴および既往歴，HSCT 施行歴，高齢，サルベージ療法（次数が多い），投与サイクル数（多い）であった。VOD の既往歴のある患者または重篤な肝疾患（例，肝硬変，結節性再生性過形成，活動性肝炎）のある患者は，本剤投与後，VOD の発現を含め，肝疾患が悪化するリスクが高い。

総ビリルビン値の上昇，肝腫大（痛みを伴う場合がある），急激な体重増加および腹水など，VOD の徴候および症状を注意深く観察すること。VOD のリスクがあるため，HSCT 施行を予定している患者は，本剤投与を 2 サイクルとすることが望ましい。3 サイクル目は，2 サイクル後に CR/CRi および MRD 陰性を達成していない患者で考慮すること［用法・用量（2.1）参照］。HSCT を施行する患者は，HSCT 施行後 1 ヵ月間は頻回に肝機能検査値を測定し，その後は標準的な医療習慣に従って測定頻度を下げること。

INO-VATE ALL 試験では，肝機能検査値の上昇が報告された。グレード 3/4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），総ビリルビンの肝機能検査値異常は，それぞれ 160 例中 7 例（4%），161 例中 7 例（4%），161 例中 8 例（5%）に認められた。

すべての患者で，本剤の各投与前後に，ALT，AST，総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼを含む肝機能検査値を観察すること。肝機能検査値の上昇が認められた場合には，本剤の休薬，減量および中止を検討すること［用法・用量（2.3）参照］。

5.2. HSCT 施行後の非再発死亡リスクの上昇

INO-VATE ALL 試験では，対照群と比較し，本剤群で HSCT 施行後の非再発死亡率が高く，その結果，HSCT 施行 100 日後の死亡率が高かった。

本剤群では 164 例中 79 例（48%）が，対照群では 162 例中 35 例（22%）が，本剤投与後に HSCT を受け，HSCT 施行後の非再発死亡率は本剤群で 39%（31/79 例），対照群で 23%（8/35 例）であった。

本剤群で，HSCT 施行後の非再発死亡の主な原因は VOD および感染症であった。HSCT 施行後の VOD は 18 件認められ，そのうち 5 件が死亡に至った。本剤群で死亡時に VOD が認められていた患者のうち，6 例は多臓器不全または感染症で死亡した（多臓器不全 3 例，感染症 2 例，多臓器不全/感染症 1 例）。

HSCT 施行後は，VOD および感染症の徴候および症状を含め，安全性について注意深く観察すること［警告および使用上の注意（5.1，5.3）参照］。

5.3. 骨髄抑制

INO-VATE ALL 試験で，本剤の投与を受けた患者に骨髄抑制が認められた［副作用（6.1）参照］。

血小板減少症および好中球減少症はそれぞれ 164 例中 83 例（51%）および 164 例中 81 例（49%）に認められた。グレード 3 の血小板減少症およびグレード 3 の好中球減少症はそれぞれ 23 例（14%）および 33 例（20%）に認められ，グレード 4 の血小板減少症およびグレード 4 の好中球減少症はそれぞれ 46 例（28%）および 45 例（27%）に認められた。生命を脅かす可能性がある発熱性好中球減少症は 43 例（26%）に認められた。投与終了時に CR/CRi を達成していた患者のうち，血小板数が 50,000/mm^3 超に回復した日が投与終了後 45 日を超えた患者は，本剤群で 15 例（9%），対照群で 3 例（2%）であった。

骨髄抑制に伴う併発症（感染症および出血）が本剤群の一部の患者に認められた［副作用（6.1）参照］。

重篤な事象を含め，感染症は 164 例中 79 例（48%）に認められ，生命を脅かす事象や死亡に至る事象もあった。肺炎，好中球減少性敗血症，敗血症，敗血症性ショック，シュードモナス性敗血症などの致死的な感染症は 8 例（5%）に認められた。細菌性，ウイルス性および真菌性いずれの感染症も認められた。

出血は 164 例中 54 例（33%）に認められた。グレード 3 または 4 の出血は 8 例（5%）に認められ，グレード 5 の出血（腹腔内出血）が 1 例（1%）に認められた。主な出血は鼻出血であり，24 例（15%）に認められた。

本剤投与前に全血球数を測定するとともに，本剤の投与期間中は，感染症，出血またはその他の骨髄抑制に起因する徴候および症状を観察すること。必要に応じて，抗感染症薬を予防投与し，本剤の投与期間中および投与後にサーベイランス検査を行うこと。重度の好中球減少症または血小板減少症を含め，重度の感染症，出血またはその他の骨髄抑制が認められた場合には，本剤を休薬，減量または中止すること［用法・用量（2.3）参照］。

5.4. Infusion reaction

INO-VATE ALL 試験の本剤群で，infusion reaction が 164 例中 4 例（2%）に認められた。いずれもグレード 2 であった。infusion reaction は，概してサイクル 1 の本剤投与終了直後に発現し，処置なく，または適切な処置により回復した。

本剤投与前に，ステロイド，解熱薬および抗ヒスタミン薬の前投薬を行うことが望ましい［用法・用量（2.2）参照］。

本剤投与中および投与終了後少なくとも 1 時間は，発熱，悪寒，発疹，呼吸障害などの infusion reaction が認められないか注意深く観察すること。infusion reaction を発現した場合は，点滴投与を中断し，適切な処置を行うこと。infusion reaction の重症度に応じて，点滴投与の中止またはステロイドおよび抗ヒスタミン薬の投与を検討すること。重度または生命を脅かす infusion reaction の場合，本剤の投与を中止すること［用法・用量（2.3）参照］。

5.5. QT 間隔延長

INO-VATE ALL 試験で，QTcF 間隔（Fridericia の式で補正）がベースラインから 60 msec 以上増加した患者は 162 例中 4 例（3%）に認められた。QTcF 間隔が 500 msec を超えた患者はいなかっ

た［臨床薬理（12.2）参照］。グレード 2 の QT 延長は 164 例中 2 例（1%）に認められた。グレード 3 以上の QT 延長およびトルサード ド ポアントは認められなかった［副作用（6.1）参照］。

QT 延長の既往歴またはその素因を有する患者，QT 間隔を延長することが知られている薬剤の投与を受けている患者，および電解質異常を有する患者では，本剤を慎重に投与すること［薬物相互作用（7）参照］。投与開始前に心電図（ECG）および電解質検査を実施し，本剤による治療中は定期的に観察すること［薬物相互作用（7），臨床薬理（12.2）参照］。

5.6. 胚・胎児毒性

作用機序および非臨床試験の所見から，本剤を妊婦に投与すると，胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。イノツズマブ　オゾガマイシンは，母動物への曝露量がヒト臨床曝露量の約 0.4 倍以上［ヒト推奨用量投与時の血中濃度－時間曲線下面積（AUC）に基づく］で，胚・胎児毒性を示した。妊娠可能な女性には，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 8 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。パートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 5 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。妊婦に投与する場合は，胎児に危険が及ぶ可能性があることを説明すること。女性には，本剤の投与期間中に妊娠した場合または妊娠が疑われる場合は担当医に連絡するよう指導すること。［特別な患者集団への投与（8.1，8.3），臨床薬理（12.1），非臨床毒性（13.1）参照］

6. 副作用

以下の副作用については，適切な処置に関する推奨事項を含めて，本添付文書の他の項で詳細に示す。

- VOD を含む肝毒性［警告および使用上の注意（5.1）参照］
- HSCT 施行後の非再発死亡リスクの上昇［警告および使用上の注意（5.2）参照］
- 骨髄抑制［警告および使用上の注意（5.3）参照］
- infusion reaction［警告および使用上の注意（5.4）参照］
- QT 間隔延長［警告および使用上の注意（5.5）参照］

6.1. 臨床試験

臨床試験は異なる条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を他の薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度と直接比較することはできない。また，認められた発現頻度が臨床実態下での発現頻度と一致しない可能性もある。

本項には，本剤と治験担当医師が選択した標準化学療法［フルダラビン，シタラビン，顆粒球コロニー刺激因子（FLAG），ミトキサントロン，シタラビン（MXN/Ara-C）または高用量シタラビン（HIDAC）］の無作為割り付け試験に参加し，本剤の投与を受けた再発または難治性の ALL 患者 164 例に認められた副作用を示す［臨床成績（14）参照］。

本剤群（164 例）では，年齢の中央値は 47 歳（範囲：18～78 歳）で，56%が男性，68%が ALL 治療歴 1 回，31%が ALL 治療歴 2 回であった。また，68%が白人，19%がアジア人，2%が黒人であった。

本剤群の投与期間の中央値は 8.9 週（範囲：0.1～26.4 週）であり，個々の患者の投与サイクル数の中央値は 3 サイクルであった。一方，治験担当医師が選択した標準化学療法群の投与期間の中央値は 0.9 週（範囲：0.1～15.6 週）であり，個々の患者の投与サイクル数の中央値は 1 サイクルであった。

本剤群の主な副作用（発現頻度 20%以上）は，血小板減少症，好中球減少症，感染症，貧血，白血球減少症，疲労，出血，発熱，悪心，頭痛，発熱性好中球減少症，トランスアミナーゼ上昇，腹痛，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加および高ビリルビン血症であった。

本剤群の主な重篤な副作用（発現頻度 2%以上）は，感染症，発熱性好中球減少症，出血，腹痛，発熱，VOD および疲労であった。

本剤群で，投与中止に至った主な副作用（発現頻度 2%以上）は，感染症（6%），血小板減少症（2%），高ビリルビン血症（2%），トランスアミナーゼ上昇（2%）および出血（2%）であった。また，休薬に至った主な副作用（発現頻度 5%以上）は，好中球減少症（17%），感染症（10%），血小板減少症（10%），トランスアミナーゼ上昇（6%）および発熱性好中球減少症（5%）であり，減量に至った主な副作用（発現頻度 1%以上）は好中球減少症（1%），血小板減少症（1%）およびトランスアミナーゼ上昇（1%）であった。

本剤の投与を受けた 164 例中 23 例（14%）に，本剤投与中，本剤投与後あるいは本剤投与終了後に施行した HSCT 後に VOD が認められた［警告および使用上の注意（5.1）参照］。

本剤群または治験担当医師が選択した標準化学療法群で 10%以上に認められた主な副作用を Table 6 に示す。

Table 6.　本剤群または治験担当医師が選択した標準化学療法群（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）で認められた主な副作用（発現頻度 10%以上）[a]

	本剤（164 例）		FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC（143 例 [b]）	
器官別大分類 副作用	全グレード (%)	グレード3以上 (%)	全グレード (%)	グレード3以上 (%)
感染症および寄生虫症				
感染症 [c]	48	28	76	54
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症 [d]	51	42	61	59
好中球減少症 [e]	49	48	45	43
貧血 [f]	36	24	59	47
白血球減少症 [g]	35	33	43	42
発熱性好中球減少症	26	26	53	53
リンパ球減少症 [h]	18	16	27	26
代謝および栄養障害				
食欲減退	12	1	13	2
神経系障害				
頭痛 [i]	28	2	27	1
血管障害				
出血 [i]	33	5	28	5
胃腸障害				
悪心	31	2	46	0
腹痛 [k]	23	3	23	1
下痢	17	1	38	1
便秘	16	0	24	0
嘔吐	15	1	24	0
口内炎 [l]	13	2	26	3
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	21	5	17	6
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 [m]	35	5	25	3
発熱	32	3	42	6
悪寒	11	0	11	0
臨床検査				
トランスアミナーゼ上昇 [n]	26	7	13	5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21	10	8	4
アルカリホスファターゼ増加	13	2	7	0

副作用には，サイクル 1 第 1 日の初回投与から最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん療法（HSCT 含む）の開始前に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象を含む。
ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 の基本語を用いて集計した。
副作用の重症度は NCI CTCAE の Version 3.0 に従った。
ALL：急性リンパ性白血病，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，HSCT：造血幹細胞移植，MXN/Ara-C：ミトキサントロン，シタラビン，NCI CTCAE：米国国立がん研究所有害事象共通用語規準。

a. 本剤群の発現頻度が 10%以上の副作用のみを含む
b. FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC に無作為割り付けされた 19 例は投与を受けなかった
c. 感染症には，器官別大分類「感染症および寄生虫症」の基本語を含む
d. 血小板減少症に含まれる基本語：血小板数減少および血小板減少症
e. 好中球減少症に含まれる基本語：好中球減少症および好中球数減少
f. 貧血に含まれる基本語：貧血およびヘモグロビン減少
g. 白血球減少症に含まれる基本語：白血球減少症，単球減少症および白血球数減少
h. リンパ球減少症に含まれる基本語：B リンパ球数減少，リンパ球数減少およびリンパ球減少症
i. 頭痛に含まれる基本語：頭痛，片頭痛および副鼻腔炎に伴う頭痛

器官別大分類 副作用	本剤（164 例） 全グレード（%）	本剤（164 例） グレード3以上（%）	FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC（143 例 [b]） 全グレード（%）	FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC（143 例 [b]） グレード3以上（%）

j. 出血には，MedDRA 標準検索式（narrow）を用いて「出血」の用語（臨床検査に関する用語を除く）で検索した，次の基本語を含む：結膜出血，挫傷，斑状出血，鼻出血，眼瞼出血，胃腸出血，出血性胃炎，歯肉出血，吐血，血便，鼓室内出血，血尿，頭蓋内出血，皮下出血，痔出血，腹腔内出血，口唇出血，下部消化管出血，腸間膜出血，不正子宮出血，口腔内出血，筋肉内出血，口腔粘膜血腫，点状出血，処置後血腫，直腸出血，出血性ショック，皮下血腫，硬膜下血腫，上部消化管出血および腟出血

k. 腹痛に含まれる基本語：腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，食道痛および肝臓痛

l. 口内炎に含まれる基本語：アフタ性潰瘍，粘膜の炎症，口腔内潰瘍形成，口腔内痛，口腔咽頭痛および口内炎

m. 疲労に含まれる基本語：無力症および疲労

n. トランスアミナーゼ上昇に含まれる基本語：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，肝細胞損傷および高トランスアミナーゼ血症

本剤群で 10%未満に認められたその他の副作用（全グレード）は，リパーゼ増加（9%），腹部膨満（6%），アミラーゼ増加（5%），高尿酸血症（4%），腹水（4%），infusion reaction（2%，次の基本語を含む：過敏症および infusion related reaction），汎血球減少症（2%，次の基本語を含む：骨髄機能不全，有熱性骨髄無形成および汎血球減少症），腫瘍崩壊症候群（2%）および心電図 QT 延長（1%）であった。

本剤群または治験担当医師が選択した標準化学療法群で認められた臨床的に重要な臨床検査値異常を Table 7 に示す。

Table 7.　本剤群または治験担当医師が選択した標準化学療法群（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）で認められた臨床検査値異常

	本剤			FLAG, MXN/Ara-C または HIDAC		
臨床検査値異常 [a]	N	全グレード（%）	グレード 3/4（%）	N	全グレード（%）	グレード 3/4（%）
血液学的検査						
血小板数減少	161	98	76	142	100	99
ヘモグロビン減少	161	94	40	142	100	70
白血球数減少	161	95	82	142	99	98
好中球数減少	160	94	86	130	93	88
リンパ球（絶対）数減少	160	93	71	127	97	91
生化学的検査						
GGT 増加	148	67	18	111	68	17
AST 増加	160	71	4	134	38	4
ALP 増加	158	57	1	133	52	3
ALT 増加	161	49	4	137	46	4
血中ビリルビン増加	161	36	5	138	35	6
リパーゼ増加	139	32	13	90	20	2
高尿酸血症	158	16	3	122	11	0
アミラーゼ増加	143	15	2	102	9	1

臨床検査値異常の重症度は NCI CTCAE の Version 3.0 に従った。
FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），MXN/Ara-C：ミトキサントロン，シタラビン，
HIDAC：高用量シタラビン，ALL：急性リンパ性白血病，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，NCI CTCAE：米国国立がん研究所有害事象共通毒性規準。
a　臨床検査値異常は治験薬最終投与後 42 日（ただし新しい抗がん療法開始まで）までのデータ

6.2. 免疫原性

本剤は，他のタンパク質製剤と同様に，免疫原性を示す可能性がある。抗体の検出は，アッセイの感度および特異性に大きく左右される。アッセイにおける抗体（中和抗体を含む）陽性率は，アッセイ法，検体の取扱い，検体採取時期，併用薬，基礎疾患など，いくつかの因子の影響を受ける。これらの理由から，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する抗体産生率を他の薬剤における抗体産生率と直接比較することは誤解を招く恐れがある。

再発または難治性の ALL 患者を対象とした本剤の臨床試験では，抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体の有無を調べるため，電気化学発光（ECL）法を用いたイムノアッセイにより本剤の免疫原性を評価した。血清中の抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体が陽性と判定された患者については，セルベースアッセイにより抗体の中和能を評価した。

再発または難治性の ALL 患者 236 例中 7 例（3%）が抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体陽性と判定された。抗イノツズマブ　オゾガマイシン中和抗体陽性と判定された患者はいなかった。抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体陽性と判定された患者において，本剤のクリアランスに対する抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体の影響は認められなかった。

7. 薬物相互作用

QT 間隔を延長することが知られている薬剤

本剤と QT 間隔を延長することが知られている薬剤またはトルサード ド ポアントを誘発する薬剤の併用により臨床的に重大な QTc 間隔の延長が発現するおそれがある［臨床薬理（12.2）参照］。本剤投与中はそれらの薬剤を中止するか，QT/QTc 間隔の延長を誘発しない代替薬を使用すること。QT/QTc 間隔を延長することが知られている薬剤との併用が必要な場合は，投与開始前および併用開始後に心電図測定および電解質検査を行い，投与中は定期的に臨床所見を観察すること［警告および使用上の注意（5.5）参照］。

8. 特別な患者集団への投与

8.1. 妊婦

リスクの要約

作用機序および非臨床試験の所見から，本剤を妊婦に投与すると胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性が示されている［臨床薬理（12.1），非臨床毒性（13.1）参照］。本剤を妊婦に投与したときの重大な先天異常および流産のリスクを説明する十分なデータはない。ラットを用いた胚・胎児発生試験で，母動物への曝露量がヒト臨床曝露量の 0.4 倍以上［ヒト推奨用量投与時の血中濃度－時間曲線下面積（AUC）に基づく］で，イノツズマブ　オゾガマイシンによる毒性学的意義の低い胚・胎児発生毒性が認められた。本剤を妊婦に投与する場合または本剤投与中に患者が妊娠した場合は胎児に危険が及ぶ可能性があることを説明すること。

健康女性または服薬中の女性であるかどうかにかかわらず，妊娠の有害な転帰は発生する。本剤投与の対象となる患者集団で推定される重大な先天異常および流産の背景リスクは不明であるが，米国の一般的な集団では，臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常のリスクは 2%～4%であり，流産のリスクは 15%～20%である。

データ

動物データ

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，器官形成期の妊娠動物に最大 0.36 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内に投与したところ，0.11 mg/m^2（AUC に基づく母動物への全身曝露量はヒト臨床曝露量の約 2 倍）以上で胚・胎児毒性として胚吸収の増加ならびに胎児体重の減少および骨形成の遅延などの胎児成長遅延が認められた。ラットでの胎児成長遅延は 0.04 mg/m^2（AUC に基づくヒト臨床曝露量の約 0.4 倍）でも認められた。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，器官形成期の妊娠動物に最大 0.15 mg/m^2（AUC に基づく母動物への全身曝露量はヒト臨床曝露量の約 3 倍）を 1 日 1 回静脈内に投与したところ，0.15 mg/m^2 で母動物に軽度な毒性が認められたが，胚･胎児発生に対する影響はみられなかった。

8.2. 授乳

リスクの要約

イノツズマブ　オゾガマイシンまたはその代謝物について，母乳中への移行，受乳児への影響または乳汁分泌への影響に関するデータはなく，新生児または乳児へのリスクを除外することはできない。受乳児に副作用が発現する可能性があることから，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 2 ヵ月間は授乳しないこと。

8.3. 生殖可能な女性および男性

妊娠検査

作用機序および非臨床試験の所見から，本剤を妊婦に投与すると，胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある［特別な患者集団への投与（8.1），非臨床毒性（13.1）参照］。本剤投与前には，妊娠可能な女性に対し妊娠検査を行うこと。

避妊

女性

妊娠可能な女性には，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間中は妊娠を避けるよう指導すること。妊娠可能な女性には，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 8 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること［非臨床毒性（13.1）参照］。

男性

パートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 5 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること［非臨床毒性（13.1）参照］。

不妊

女性

非臨床試験の所見から，本剤の投与により女性の受胎能が低下する可能性がある［非臨床毒性（13.1）参照］。

男性

非臨床試験の所見から，本剤の投与により男性の受胎能が低下する可能性がある［非臨床毒性（13.1）参照］。

8.4. 小児

小児に対する本剤の安全性および有効性は確立されていない。

8.5. 高齢者

INO-VATE ALL 試験では，本剤群の 164 例中 30 例（18%）が 65 歳以上であった。高齢者と非高齢者で有効性の違いは認められなかった。

765 例を対象とした母集団薬物動態解析結果から，年齢に基づく開始用量の調節は必要ないと考えられた［臨床薬理（12.3）参照］。

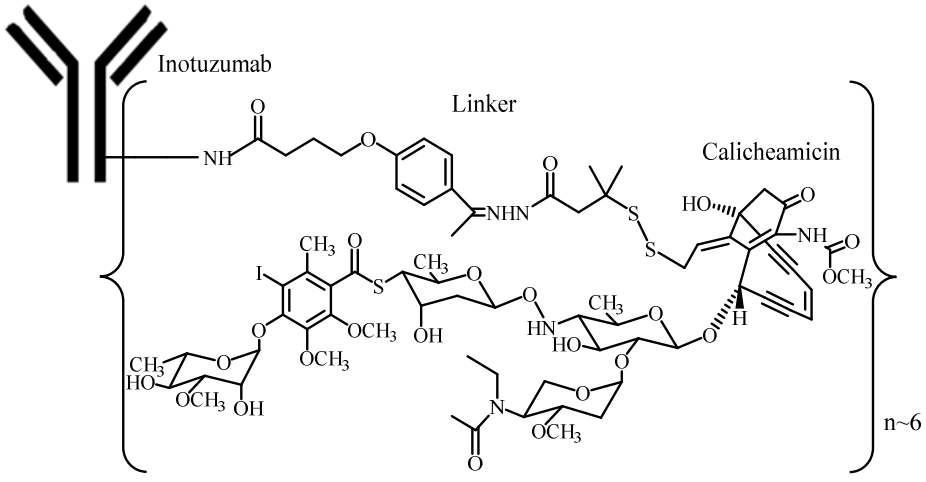
8.6. 肝機能障害

母集団薬物動態解析結果から，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは，軽度肝機能障害を有する患者（150 例；総ビリルビン値が ULN 以下かつ AST が ULN 超，または総ビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍かつ AST 値は問わない）と正常肝機能を有する患者（611 例；総ビリルビン値および AST が ULN 以下）で類似していた。中等度肝機能障害（3 例；総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超～3 倍かつ AST 値は問わない）および重度肝機能障害を有する患者（1 例；総ビリルビン値が ULN の 3 倍超かつ AST 値は問わない）ではイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに明らかな低下は認められなかった［臨床薬理（12.3）参照］。

本剤投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下の肝機能障害を有する患者では，本剤の開始用量を調節する必要はない［用法・用量（2.3）参照］。本剤投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超または AST/ALT が ULN の 2.5 倍超の肝機能障害を有する患者における本剤の十分な安全性情報は限られている。ジルベール症候群または溶血による場合を除き，投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下に回復するまで休薬すること。回復しない場合は，投与を中止すること［用法・用量（2.3），警告および使用上の注意（5.1）参照］。

10. 組成・性状

イノツズマブ　オゾガマイシンは，次の 3 つの成分で構成される抗 CD22 抗体薬物複合体（ADC）である：1）ヒト CD22 に特異的な遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン（Ig）G サブタイプ 4（G4）κ 抗体イノツズマブ，2）二本鎖デオキシリボ核酸（DNA）の切断を引き起こす N–アセチル–γ–カリケアマイシン，3）N–アセチル–γ–カリケアマイシンをイノツズマブと共有結合させる 4-(4’-acetylphenoxy)-butanoic acid（AcBut）および 3-methyl-3-mercaptobutane hydrazide［ジメチルヒドラジド（DMH）として知られる］の結合物で構成される酸解離性リンカー。



本剤の分子量は約 160,000 で，1 つの抗体分子に対して平均 6 つ（範囲：2～8）のカリケアマイシン誘導体分子が結合する。本剤は，抗体と化成品との化学的な結合により生成される。抗体は哺乳動物（チャイニーズハムスター卵巣）細胞，半合成カリケアマイシン誘導体は微生物発酵とその後の化学修飾により産生される。

本剤（イノツズマブ　オゾガマイシン点滴静注用注射剤）は静脈内投与用であり，保存料を含まない白色～類白色の滅菌凍結乾燥粉末として，単回投与用バイアルに充填されて提供される。1 バイアルあたり 0.9 mg のイノツズマブ　オゾガマイシンを含む。添加物としてポリソルベート 80（0.36 mg），塩化ナトリウム（2.16 mg），精製白糖（180 mg），トロメタモール（8.64 mg）を含有する。注射用滅菌水［米国薬局方（USP）］4 mL で溶解すると，イノツズマブ　オゾガマイシン 0.25 mg/mL の溶液として 3.6 mL（0.9 mg）が得られる。pH は約 8.0 である。

12. 臨床薬理

12.1. 作用機序

イノツズマブ　オゾガマイシンは CD22 を標的とする ADC である。イノツズマブは，ヒト CD22 抗原を認識する。低分子化合物である N–アセチル–γ–カリケアマイシンは細胞毒性を有し，リンカーを介して抗体と共有結合する。非臨床データから，イノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果は，ADC が CD22 発現腫瘍細胞と結合して ADC-CD22 複合体の取り込みが起こり，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH がリンカーの加水分解により細胞内に放出されることで生じることが示唆されている。N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH が活性化されると二本鎖 DNA の切断が誘発され，その結果，細胞周期が停止してアポトーシス細胞死が起こる。

12.2. 薬力学

薬力学的作用

投与期間中，本剤の薬力学的作用は CD22 陽性白血病芽球の減少によって示される。

心臓電気生理学

無作為割り付け試験では，本剤群の 162 例中 4 例（3%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 124 例中 3 例（2%）で QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加した。QTcF 間隔が 500 msec を超えた患者は，本剤群では認められなかったが，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 124 例中 1 例（1%）で認められた。QTcF 間隔のベースラインからの変化に関する中心傾向の解析の結果，最も高かった平均値（両側 90%CI の上限値）は，本剤群では 15.3（21.1）msec（サイクル 4，第 1 日，投与後 1 時間に観測），治験担当医師が選択した標準化学療法群では 21.2 msec（サイクル 2，第 1 日，投与後 1 時間に観測）であった［警告および使用上の注意（5.5）参照］。

12.3. 薬物動態

イノツズマブ　オゾガマイシンの平均 C_{max} は 308 ng/mL であった。シミュレーションした 1 サイクルあたりの平均総 AUC は 100,000 ng•h/mL であった。再発または難治性の ALL 患者に本剤を投与したところ，曝露量はサイクル 4 までに定常状態に達した。反復投与後，イノツズマブ　オゾガマイシンはサイクル 4 で 5.3 倍に蓄積した。

分布

In vitro では，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH のヒト血漿蛋白に対する結合率は約 97%であった。本剤のヒトでの総分布容積は約 12 L であった。

排泄

イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態は，線形クリアランスおよび時間依存性クリアランスを含む 2-コンパートメントモデルにより説明された。再発または難治性の ALL 患者 234 例において，イノツズマブ　オゾガマイシンの定常状態におけるクリアランスは 0.0333 L/h であり，終末相の消失半減期（$t_{½}$）は 12.3 日であった。反復投与後，イノツズマブ　オゾガマイシンはサイクル 4 で 5.3 倍に蓄積した。

代謝

In vitro では，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH は，主に非酵素的な還元で代謝された。N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH のヒト血清中濃度は，概して定量下限値未満であった。

特別な患者集団

特に記載のない限り，イノツズマブ　オゾガマイシンの PK に及ぼす内因性要因を，母集団薬物動態解析により検討した。年齢（18～92 歳），性別および人種［アジア人 vs 非アジア人（白人，黒人およびその他の人種）］による影響は認められなかった。体表面積はイノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態に大きく影響を及ぼすことが確認された。本剤の投与量は体表面積に基づいて決定する［用法・用量（2.1）参照］。

腎機能障害

イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは，軽度（237 例；Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{cr} が 60～89 mL/min），中等度（122 例；CL_{cr} が 30～59 mL/min）または重度（4 例；CL_{cr} が 15～29 mL/min）の腎機能障害を有する患者と腎機能正常患者（402 例；CL_{cr} が 90 mL/min 以上）で類似していた。イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性および有効性は，末期腎不全患者（血液透析の有無を問わない）では不明であった。

肝機能障害

イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは，軽度肝機能障害を有する患者（150 例；総ビリルビン値が ULN 以下かつ AST が ULN 超，または総ビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍かつ AST 値は問わない）と正常肝機能を有する患者（611 例；総ビリルビン値および AST が ULN 以下）で類似していた。中等度および重度の肝機能障害を有する患者（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超）での情報は十分に得られていない。

薬物相互作用

In vitro

本剤の代謝経路およびトランスポーターシステムに及ぼす影響

N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH は P-糖タンパク質（P-gp）の基質である。

本剤が代謝経路およびトランスポーターシステムに及ぼす影響

臨床濃度では，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH が以下のような影響を及ぼす可能性は低い。

- CYP450 の阻害 : CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A4/5
- CYP450 の誘導：CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4
- ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）の阻害：UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7
- 薬物トランスポーターの阻害 : P-gp，乳癌耐性タンパク質（BCRP），有機アニオントランスポーター（OAT）1/3，有機カチオントランスポーター（OCT）2 および有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1/1B3

臨床濃度では，イノツズマブ　オゾガマイシンが以下のような影響を及ぼす可能性は低い。

- CYP450 の阻害：CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A4/5
- CYP450 の誘導：CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4

13. 非臨床毒性

13.1. がん原性，変異原性および受胎能障害

イノツズマブ　オゾガマイシンの正式ながん原性試験は実施されていない。ラットの 4 週間および 26 週間毒性試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンを最高用量それぞれ 4.1 mg/m^2 および 0.73 mg/m^2 として週 1 回投与した。26 週間の投与後に，0.73 mg/m^2（AUC に基づくヒト臨床曝露量の約 2 倍）でラットの肝臓に肝細胞腺腫が認められた。

イノツズマブ　オゾガマイシンは in vivo で，1.1 mg/m^2 以上の単回投与で雄マウスの骨髄において染色体異常を誘発した。この所見は，カリケアマイシンで知られている DNA 切断の誘発と一致している。N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH（イノツズマブ　オゾガマイシンから切り離される細胞毒性物質）は，in vitro の復帰突然変異（Ames）試験において変異原性を示した。

雌ラットを用いた受胎能および初期胚発生に関する試験において，交配の 2 週間前から妊娠 7 日までイノツズマブ　オゾガマイシンを最高用量 0.11 mg/m^2 で 1 日 1 回静脈内に投与したところ，0.11 mg/m^2（AUC に基づくヒト臨床曝露量の約 2 倍）で，胚吸収の割合の増加，生存胚の減少および妊娠子宮重量の減少が認められた。また，反復投与毒性試験では，雌性生殖器の所見として卵巣および子宮重量の減少ならびに卵巣および子宮の萎縮が認められ，雄性生殖器では，精巣重量の減少，精巣変性，精子減少，前立腺萎縮および精嚢萎縮が認められた。精巣変性および精子減少は，4 週間の休薬期間後も回復しなかった。26 週間反復投与毒性試験では，雄ラットで

0.07 mg/m^2 以上，雌サルで 0.73 mg/m^2 以上の用量で生殖器への影響が認められた［特別な患者集団への投与（8.3）参照］。

14. 臨床成績

再発または難治性 ALL 患者 - INO-VATE ALL 試験

再発または難治性 ALL 患者を対象とした，多施設共同，無作為割り付け（1:1），非盲検，国際共同（INO-VATE ALL 試験）において，本剤の安全性および有効性を評価した。患者は無作為割り付け時に，初回寛解の持続期間（12 ヵ月未満，12 ヵ月以上），サルベージ療法の次数（1 次，2 次）および年齢（55 歳未満，55 歳以上）で層別割り付けされた。骨髄中の芽球が 5%以上，1 次または 2 次サルベージ療法の適応となるフィラデルフィア染色体陰性または陽性の再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL の 18 歳以上の患者を対象とした。フィラデルフィア染色体陽性の患者は，チロシンキナーゼ阻害薬および標準的化学療法による治療歴が 1 回以上あり，その治療で奏効が認められなかったことを要件とした。患者に投与した用量を Table 1 に示す。

無作為割り付けした全 326 例（本剤：164 例，治験担当医師が選択した標準化学療法：162 例）のうち，215 例（66%）は 1 次サルベージ療法で，108 例（33%）は 2 次サルベージ療法であった。年齢の中央値は 47 歳（範囲：18～79 歳）で，276 例（85%）がフィラデルフィア染色体陰性であった。また，206 例（63%）が初回寛解の持続期間が 12 ヵ月未満であり，55 例（18%）が本剤または治験担当医師が選択した標準化学療法を受ける前に HSCT 施行歴があった。ベースラインの人口統計学的特性および疾患特性は二つの投与群で均衡がとれていた。

評価可能な患者はすべて CD22 を発現した前駆 B 細胞性 ALL 患者で，そのうち 90%以上の患者で治験薬投与前の CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%以上であった（中央検査機関におけるフローサイトメトリー法での評価に基づく）。

本剤の有効性は，最初に無作為割り付けした 218 例における CR，CR 持続期間，MRD 陰性の CR 患者の割合（フローサイトメトリー法で骨髄有核細胞が 1×10^{-4} 個未満）で確立された。最初に無作為割り付けした 218 例における CR，寛解持続期間（DoR），MRD の結果は，無作為割り付けした全 326 例の結果と一貫していた。

最初に無作為割り付けした 218 例において，本剤群の盲検化評価項目判定委員会（EAC）判定による CR/CRi 達成例 88 例のうち，サイクル 1 で CR/CRi を達成した患者は 64 例（73%），サイクル 2 で CR/CRi を達成した患者は 21 例（24%）であった。一方，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，EAC 判定による CR/CRi 達成例 32 例のうち，サイクル 1 で CR/CRi を達成した患者は 29 例（91%），サイクル 2 で CR/CRi を達成した患者は 1 例（3%）であった。

この試験の有効性の結果を Table 8 に示す。

Table 8.　本剤群または治験担当医師が選択した標準化学療法群（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）の再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL 患者における有効性の結果

	CR[a]		CRi[b]		CR/CRi[a,b]	
	本剤 (N=109)	HIDAC, FLAG または MXN/Ara-C (N=109)	本剤 (N=109)	HIDAC, FLAG または MXN/Ara-C (N=109)	本剤 (N=109)	HIDAC, FLAG または MXN/Ara-C (N=109)
奏効例（CR/CRi）						
例数（%） [95% CI]	39 (35.8) [26.8-45.5]	19 (17.4) [10.8-25.9]	49 (45.0) [35.4-54.8]	13 (11.9) [6.5-19.5]	88 (80.7) [72.1-87.7]	32 (29.4) [21.0-38.8]
p 値[c]	0.0011		<0.0001		<0.0001	
DoR[d]						
例数	39	18	45	14	84	32
中央値（月） [95% CI]	8.0 [4.9-10.4]	4.9 [2.9-7.2]	4.6 [3.7-5.7]	2.9 [0.6-5.7]	5.4 [4.2-8.0]	3.5 [2.9-6.6]
MRD 陰性[e]						
例数	35	6	34	3	69	9
割合[f]（%） [95% CI]	35/39 (89.7) [75.8-97.1]	6/19 (31.6) [12.6-56.6]	34/49 (69.4) [54.6-81.7]	3/13 (23.1) [5.0-53.8]	69/88 (78.4) [68.4-86.5]	9/32 (28.1) [13.7-46.7]

CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，EAC：評価項目判定委員会，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，HR：ハザード比，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微小残存病変，MXN/AraC：ミトキサントロン，シタラビン，N：患者数，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，RMST：制限付き平均生存期間。

a CR（EAC 判定）は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の完全回復［血小板数が 100×10^9/L 以上かつ好中球絶対数（ANC）が 1×10^9/L 以上］および髄外病変の消失（サイクル 1 の髄外病変の状態）。

b CRi（EAC 判定）は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の未回復（血小板数が 100×10^9/L 未満または ANC が 1×10^9/L 未満）および髄外病変の消失（サイクル 1 の髄外病変の状態）。

c カイ二乗検定による片側 p 値。

d CR/CRi よりも後のカットオフ日に基づく DoR は，治験担当医師判定で CR/CRi を達成した患者における，治験担当医師判定で CR[a]/CRi[b] を最初に達成した時点から PFS イベントの発生日（イベントが確認されなかった場合は打ち切り日）までの期間。

e MRD 陰性は，フローサイトメトリー法で白血病細胞が骨髄有核細胞の 1×10^{-4} 未満（0.01%未満）である場合。

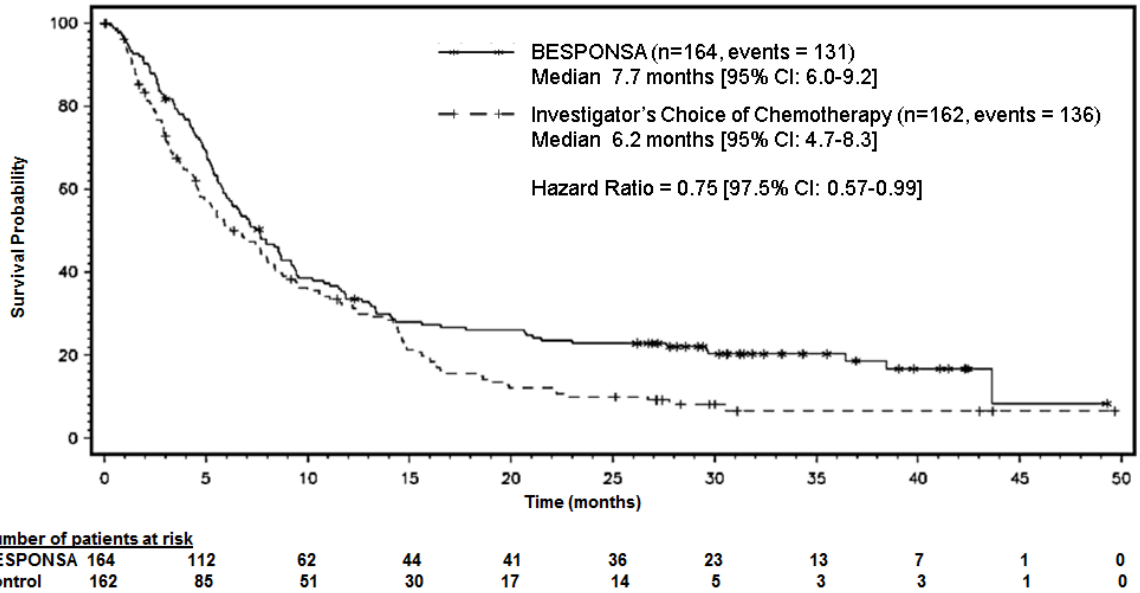
f 割合：MRD 陰性を達成した患者数/EAC 判定で CR/CRi を達成した全患者数。

最初に無作為割り付けした 218 例において，EAC 判定による血液学的回復を伴わない完全寛解（CRh：定義は骨髄中の芽球が 5%未満，ANC が 0.5×10^9/L 超，血小板数が 50×10^9/L 超。ただし，末梢血中での完全な回復を伴わない）は，本剤群で 29%（32/109 例），対照群で 6%（6/109 例）であった。また CR+CRh 率は本剤群で 65%（71/109 例），対照群で 23%（25/109 例）であった。

試験全体として，治験薬投与後に HSCT を受けた患者の割合は，本剤群で 48%（79/164 例），対照群で 22%（35/162 例）であった。

全生存（OS）の解析結果をに示す。OS の解析では，事前に規定した統計的有意差が認められなかった。

Figure 1　　全生存（OS）の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



15. 参考

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA. [Accessed on 3 May 2017, from http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html]

16. 包装・保存および取扱い上の注意

16.1. 包装

本剤は，単回投与用のバイアルに白色～類白色の粉末が充填され，溶解および希釈して用いる点滴静注用の製剤として供給される。各バイアルはイノツズマブ　オゾガマイシン 0.9 mg を含む。1 箱（NDC0008-0100-01）にバイアルが 1 瓶入っている。

16.2. 保存および取扱い上の注意

本剤のバイアルは提供された箱の中に入れて保管すること。凍結を避け，冷蔵（2～8°C；36～46°F）で遮光保存すること。

本剤は細胞毒性を有する薬剤である。適切な調剤手順および廃棄手順を適用すること。

17. 患者への情報提供

静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝毒性

患者に対して，本剤投与中に肝機能検査値上昇および重度の，生命を脅かす，あるいは死亡に至る VOD を含む肝毒性が起こる可能性があることを説明すること。総ビリルビン値上昇，急激な体重増加および肝腫大（痛みを伴う場合がある）などの VOD の症状が発現した場合は，直ちに受診するよう患者に説明すること。VOD の既往歴または重篤な肝疾患のある患者には，本剤投与のベネフィットおよびリスクを慎重に考慮するよう説明すること［警告および使用上の注意（5.1）参照］。

HSCT 施行後の非再発死亡リスクの上昇

患者に対して，本剤投与後の HSCT 施行後は非再発死亡のリスクが高く，その主な死因は VOD および感染症であることを説明すること。感染症の徴候および症状が認められる場合には報告するよう指導すること［警告および使用上の注意（5.2）参照］。

骨髄抑制

患者に対して，本剤の投与中に生命を脅かす血球数減少が起こる可能性があり，それに伴う合併症として出血および生命を脅かすまたは死亡に至る感染症が起こる可能性があることを説明すること。患者に対して，本剤の投与期間中は，本剤の各投与前に全血球数を測定し，感染症，出血またはその他の血球数減少に起因する徴候および症状を観察することを説明すること。患者に対して，本剤の投与中は抗感染症薬を予防投与し，また感染症の検査を行う可能性があることを説明すること。重度の感染症，出血またはその他の血球数減少が認められた場合には，本剤を休薬，減量または中止することがあることを説明すること［警告および使用上の注意（5.3）参照］。

Infusion reaction

患者に対して，本剤投与中に発熱，悪寒，発疹，呼吸障害などの infusion reaction の徴候および症状が認められた場合は，担当医師に連絡するよう指導すること［警告および使用上の注意（5.4）参照］。

QT 間隔延長

患者に対して，有意な QTc 延長に起因する症状（めまい，ふらつきおよび失神等）について説明すること。これらの症状およびすべての薬剤使用について担当医師に報告するよう指導すること［警告および使用上の注意（5.5）参照］。

胚・胎児毒性

生殖能力のある男性および女性に対して，本剤の投与期間中ならびに投与終了後少なくともそれぞれ 5 ヵ月および 8 ヵ月間は，効果の高い避妊法を使用するよう指導すること［特別な患者集団への投与（8.3）参照］。妊娠可能な女性には，本剤の投与期間中は妊娠を避けるよう指導すること。女性には，本剤の投与期間中に妊娠した場合または妊娠が疑われる場合は担当医師に連絡するよう指導すること。患者に対して胎児に危険が及ぶ可能性があることを説明すること［警告および使用上の注意（5.6），特別な患者集団への投与（8.1）参照］。

授乳

女性には，本剤の投与期間中ならびに投与終了後 2 ヵ月間は授乳を避けるよう指導すること［特別な患者集団への投与（8.2）参照］。

本剤の添付文書は更新されている可能性がある。最新の添付文書完全版は www.BESPONSA.com より入手可能である。



US License No. 003

LAB-0763-1.0

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BESPONSA 1 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 1 mg inotuzumab ozogamicin.

After reconstitution (see section 6.6), 1 mL of solution contains 0.25 mg inotuzumab ozogamicin.

Inotuzumab ozogamicin is an antibody-drug conjugate (ADC) composed of a recombinant humanised IgG4 kappa CD22-directed monoclonal antibody (produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology) that is covalently linked to N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to off-white, lyophilised cake or powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

BESPONSA is indicated as monotherapy for the treatment of adults with relapsed or refractory CD22-positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Adult patients with Philadelphia chromosome positive (Ph^+) relapsed or refractory B cell precursor ALL should have failed treatment with at least 1 tyrosine kinase inhibitor (TKI).

4.2 Posology and method of administration

BESPONSA should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of cancer therapy and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available. When considering the use of BESPONSA as a treatment for relapsed or refractory B cell ALL, baseline CD22 positivity of > 0% using a validated and sensitive assay is required prior to initiating treatment (see section 5.1).

For patients with circulating lymphoblasts, cytoreduction with a combination of hydroxyurea, steroids, and/or vincristine to a peripheral blast count ≤ 10,000/mm^3 is recommended prior to the first dose.

Pre-medication with a corticosteroid, antipyretic, and antihistamine is recommended prior to dosing (see section 4.4).

For patients with a high tumour burden, pre-medication to reduce uric acid levels and hydration is recommended prior to dosing (see section 4.4).

Patients should be observed during, and for at least 1 hour after the end of infusion for symptoms of infusion related reactions (see section 4.4).

Posology

BESPONSA should be administered in 3- to 4-week cycles.

For patients proceeding to haematopoietic stem cell transplant (HSCT), the recommended duration of treatment is 2 cycles. A third cycle may be considered for those patients who do not achieve a complete remission (CR) or complete remission with incomplete haematological recovery (CRi) and minimal residual disease (MRD) negativity after 2 cycles (see section 4.4). For patients not proceeding to HSCT, additional cycles of treatment, up to a maximum of 6 cycles, may be administered. Patients who do not achieve a CR/CRi within 3 cycles should discontinue treatment.

Table 1 shows the recommended dosing regimens.

For the first cycle, the recommended total dose of BESPONSA for all patients is 1.8 mg/m^2 per cycle, given as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2). Cycle 1 is 3 weeks in duration, but may be extended to 4 weeks if the patient achieves a CR or CRi, and/or to allow recovery from toxicity.

For subsequent cycles, the recommended total dose of BESPONSA is 1.5 mg/m^2 per cycle given as 3 divided doses on Days 1 (0.5 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) for patients who achieve a CR/CRi or 1.8 mg/m^2 per cycle given as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) for patients who do not achieve a CR/CRi. Subsequent cycles are 4 weeks in duration.

Table 1. Dosing regimen for Cycle 1 and subsequent cycles depending on response to treatment

	Day 1	Day 8[a]	Day 15[a]
Dosing regimen for Cycle 1			
All patients:			
Dose (mg/m^2)	0.8	0.5	0.5
Cycle length	21 days[b]		
Dosing regimen for subsequent cycles depending on response to treatment			
Patients who have achieved a CR[c] or CRi[d]:			
Dose (mg/m^2)	0.5	0.5	0.5
Cycle length	28 days[e]		
Patients who have not achieved a CR[c] or CRi[d]:			
Dose (mg/m^2)	0.8	0.5	0.5
Cycle length	28 days[e]		

Abbreviations: ANC=absolute neutrophil counts; CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete haematological recovery.

[a] +/- 2 days (maintain minimum of 6 days between doses).

[b] For patients who achieve a CR/CRi, and/or to allow for recovery from toxicity, the cycle length may be extended up to 28 days (i.e. 7-day treatment-free interval starting on Day 21).

[c] CR is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, full recovery of peripheral blood counts (platelets ≥ 100 × 10^9/L and ANC ≥ 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[d] CRi is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, incomplete recovery of peripheral blood counts (platelets < 100 × 10^9/L and/or ANC < 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[e] 7-day treatment-free interval starting on Day 21.

Dose modifications

Dose modification of BESPONSA may be required based on individual safety and tolerability (see section 4.4). Management of some adverse drug reactions may require dosing interruptions and/or dose reductions, or permanent discontinuation of BESPONSA (see sections 4.4 and 4.8). If the dose is reduced due to BESPONSA-related toxicity, the dose should not be re-escalated.

Table 2 and Table 3 show the dose modification guidelines for haematological and non-haematological toxicities, respectively. BESPONSA doses within a treatment cycle (i.e. Days 8 and/or 15) do not need to be interrupted due to neutropenia or thrombocytopenia, but dosing interruptions within a cycle are recommended for non-haematological toxicities.

Table 2. Dose modifications for haematological toxicities at the start of a treatment cycle (Day 1)

Haematological toxicity	**Toxicity and dose modification(s)**
Levels prior to BESPONSA treatment:	
ANC was $\geq 1 \times 10^9$/L	If ANC decreases, interrupt the next cycle of treatment until recovery of ANC to $\geq 1 \times 10^9$/L.
Platelet count was $\geq 50 \times 10^9$/L[a]	If platelet count decreases, interrupt the next cycle of treatment until platelet count recovers to $\geq 50 \times 10^9$/L[a].
ANC was $< 1 \times 10^9$/L and/or platelet count was $< 50 \times 10^9$/L[a]	If ANC and/or platelet count decreases, interrupt the next cycle of treatment until at least one of the following occurs: - ANC and platelet count recover to at least baseline levels for the prior cycle, or - ANC recovers to $\geq 1 \times 10^9$/L and platelet count recovers to $\geq 50 \times 10^9$/L[a], or - Stable or improved disease (based on most recent bone marrow assessment) and the ANC and platelet count decrease is considered to be due to the underlying disease (not considered to be BESPONSA-related toxicity).

Abbreviation: ANC=absolute neutrophil count.
[a] Platelet count used for dosing must be independent of blood transfusion.

Table 3. Dose modifications for non-haematological toxicities at any time during treatment

Non-haematological toxicity	**Dose modification(s)**
VOD/SOS or other severe liver toxicity	Permanently discontinue treatment (see section 4.4).
Total bilirubin $> 1.5 \times$ ULN and AST/ALT $> 2.5 \times$ ULN	Interrupt the dosing until recovery of total bilirubin to $\leq 1.5 \times$ ULN and AST/ALT to $\leq 2.5 \times$ ULN prior to each dose unless due to Gilbert's disease or haemolysis. Permanently discontinue treatment if total bilirubin does not recover to $\leq 1.5 \times$ ULN or AST/ALT does not recover to $\leq 2.5 \times$ ULN (see section 4.4).
Infusion related reaction	Interrupt the infusion and institute appropriate medical management. Depending on the severity of the infusion related reaction, consider discontinuation of the infusion or administration of steroids and antihistamines. For severe or life-threatening infusion reactions, permanently discontinue treatment (see section 4.4).
Grade ≥ 2[a] non-haematological toxicity (BESPONSA-related)	Interrupt treatment until recovery to Grade 1 or pre-treatment grade levels prior to each dose.

Table 3. Dose modifications for non-haematological toxicities at any time during treatment

Non-haematological toxicity	Dose modification(s)

Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ULN=upper limit of normal; VOD/SOS=venoocclusive disease/sinusoidal obstruction syndrome.

[a] Severity grade according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 3.0.

Table 4 shows the dose modification guidelines depending on the duration of dosing interruptions due to toxicity.

Table 4. Dose modifications depending on duration of dosing interruption due to toxicity

Duration of dosing interruption due to toxicity	Dose modification(s)
< 7 days (within a cycle)	Interrupt the next dose (maintain a minimum of 6 days between doses).
≥ 7 days	Omit the next dose within the cycle.
≥ 14 days	Once adequate recovery is achieved, decrease the total dose by 25% for the subsequent cycle. If further dose modification is required, then reduce the number of doses to 2 per cycle for subsequent cycles. If a 25% decrease in the total dose followed by a decrease to 2 doses per cycle is not tolerated, then permanently discontinue treatment.
> 28 days	Consider permanent discontinuation of BESPONSA.

Special populations

Elderly

No adjustment to the starting dose is required based on age (see section 5.2).

Hepatic impairment

No adjustment to the starting dose is required in patients with hepatic impairment defined by total bilirubin ≤ 1.5 × upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) ≤ 2.5 × ULN (see section 5.2). There is limited safety information available in patients with total bilirubin > 1.5 × ULN and AST/ALT > 2.5 × ULN prior to dosing. Interrupt dosing until recovery of total bilirubin to ≤ 1.5 × ULN and AST/ALT to ≤ 2.5 × ULN prior to each dose unless due to Gilbert's syndrome or haemolysis. Permanently discontinue treatment if total bilirubin does not recover to ≤ 1.5 × ULN or AST/ALT does not recover to ≤ 2.5 × ULN (see Table 3 and section 4.4).

Renal impairment

No adjustment to the starting dose is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment (creatinine clearance [CL_{cr}] 60-89 mL/min, 30-59 mL/min, or 15-29 mL/min, respectively) (see section 5.2). The safety and efficacy of BESPONSA have not been studied in patients with end-stage renal disease.

Paediatric population

The safety and efficacy of BESPONSA in children aged 0 to <18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

BESPONSA is for intravenous use. The infusion must be administered over 1 hour.

BESPONSA should not be administered as an intravenous push or bolus.

BESPONSA must be reconstituted and diluted before administration. For instructions on reconstitution and dilution of BESPONSA before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Patients who have experienced prior confirmed severe or ongoing venoocclusive liver disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS).
- Patients with serious ongoing hepatic disease (e.g., cirrhosis, nodular regenerative hyperplasia, active hepatitis).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve traceability of biological medicinal products, the trade name and the batch number of the administered product should be clearly recorded in the patient file.

Hepatotoxicity, including venoocclusive liver disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS)

Hepatotoxicity, including severe, life-threatening, and sometimes fatal hepatic VOD/SOS, was reported in patients with relapsed or refractory ALL receiving BESPONSA (see section 4.8). BESPONSA significantly increased the risk of VOD/SOS above that of standard chemotherapy regimens in this patient population. This risk was most marked in patients who underwent subsequent HSCT.

In the following subgroups, the reported frequency of VOD/SOS post-HSCT was ≥ 50%:
- Patients who received a HSCT conditioning regimen containing 2 alkylating agents;
- Patients aged ≥ 65 years; and
- Patients with a serum bilirubin ≥ ULN prior to HSCT.

The use of HSCT conditioning regimens containing 2 alkylating agents should be avoided. The benefit/risk should be carefully considered before administering BESPONSA to patients in whom the future use of HSCT conditioning regimens containing 2 alkylating agents is likely unavoidable.

In patients in whom the serum bilirubin is ≥ ULN prior to HSCT, HSCT post BESPONSA treatment should only be undertaken after careful consideration of the benefit/risk. If these patients do proceed to HSCT, signs and symptoms of VOD/SOS should be monitored closely (see section 4.2).

Other patient factors that appear to be associated with an increased risk of VOD/SOS after HSCT include a prior HSCT, age ≥ 55 years, a history of liver disease and/or hepatitis before treatment, later salvage lines, and a greater number of treatment cycles.

Careful consideration is required before administering BESPONSA to patients who have had a prior HSCT. No patients with relapsed or refractory ALL who were treated with BESPONSA in clinical trials had undergone HSCT within the previous 4 months.

Patients with a history of liver disease should be carefully evaluated (e.g., ultrasound scan, viral hepatitis testing) prior to treatment with BESPONSA to exclude serious ongoing hepatic disease (see section 4.3).

For patients proceeding to HSCT, the recommended duration of treatment is 2 cycles, with a maximum of 3 cycles, to reduce the risk of VOD/ SOS (see section 4.2).

Signs and symptoms of VOD/SOS should be monitored closely in all patients, especially post HSCT. Signs may include elevations in total bilirubin, hepatomegaly (which may be painful), rapid weight gain, and ascites. Monitoring only total bilirubin may not identify all patients at risk of VOD/SOS. In all patients, liver tests should be monitored, including, ALT, AST, total bilirubin, and alkaline phosphatase, prior to and following each dose of BESPONSA. For patients who develop abnormal liver tests, liver tests and clinical signs and symptoms of hepatotoxicity should be monitored more frequently. For patients who proceed to HSCT, liver tests should be monitored closely during the first month post-HSCT, then less frequently thereafter, according to standard medical practice. Elevation of liver tests may require dosing interruption, dose reduction, or permanent discontinuation of BESPONSA (see section 4.2).

Treatment should be permanently discontinued if VOD/SOS occurs (see section 4.2). If severe VOD/SOS occurs, the patient should be treated according to standard medical practice.

Myelosuppression/cytopenias

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, febrile neutropenia, lymphopenia, and pancytopenia, some of which were life-threatening, have been reported (see section 4.8).

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, complications associated with neutropenia and thrombocytopenia (including infections and bleeding/haemorrhagic events, respectively) were reported in some patients (see section 4.8).

Complete blood counts should be monitored prior to each dose of BESPONSA and signs and symptoms of infection, bleeding/haemorrhage, and other effects of myelosuppression should be monitored during treatment. As appropriate, prophylactic anti-infectives should be administered and surveillance testing should be employed during and after treatment.

Management of severe infection, bleeding/haemorrhage and other effects of myelosuppression, including severe neutropenia or thrombocytopenia, may require a dosing interruption, dose reduction, or discontinuation of treatment (see section 4.2).

Infusion related reactions

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, infusion related reactions were reported (see section 4.8).

Pre-medication with a corticosteroid, antipyretic, and antihistamine is recommended prior to dosing (see section 4.2).

Patients should be monitored closely during and for at least 1 hour after the end of infusion for the potential onset of infusion related reactions, including symptoms such as hypotension, hot flush, or breathing problems. If an infusion related reaction occurs, the infusion should be interrupted and appropriate medical management should be instituted. Depending on the severity of the infusion related reaction, discontinuation of the infusion or administration of steroids and antihistamines should be considered (see section 4.2). For severe or life-threatening infusion reactions, treatment should be permanently discontinued (see section 4.2).

Tumor lysis syndrome (TLS)

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, TLS, which may be life-threatening or fatal, was reported (see section 4.8).

Pre-medication to reduce uric acid levels and hydration is recommended prior to dosing for patients with a high tumour burden (see section 4.2).

Patients should be monitored for signs and symptoms of TLS and treated according to standard medical practice.

QT interval prolongation

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, QT interval prolongation was observed (see sections 4.8 and 5.2).

BESPONSA should be administered with caution in patients who have a history of, or predisposition to QT interval prolongation, who are taking medicinal products that are known to prolong QT interval (see section 4.5) and in patients with electrolyte disturbances. ECG and electrolytes should be obtained prior to the start of treatment and periodically monitored during treatment (see sections 4.8 and 5.2).

Increased amylase and lipase

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, increases in amylase and lipase have been reported (see section 4.8).

Patients should be monitored for increases in amylase and lipase. Potential hepatobiliary disease should be evaluated and treated according to standard medical practice.

Immunisations

The safety of immunisation with live viral vaccines during or following BESPONSA therapy has not been studied. Vaccination with live viral vaccines is not recommended for at least 2 weeks prior to the start of BESPONSA treatment, during treatment, and until recovery of B lymphocytes following the last treatment cycle.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal clinical drug interaction studies have been performed (see section 5.2).

Based on *in vitro* data, coadministration of inotuzumab ozogamicin with inhibitors or inducers of cytochrome P450 (CYP) or uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) drug metabolising enzymes are unlikely to alter exposure to N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide. In addition, inotuzumab ozogamicin and N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide are unlikely to alter the exposure of substrates of CYP enzymes, and N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide is unlikely to alter the exposure of substrates of UGT enzymes or major drug transporters.

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, prolonged QT interval was observed (see section 4.4). Therefore, the concomitant use of inotuzumab ozogamicin with medicinal products known to prolong QT interval or to induce Torsades de Pointes should be carefully considered. The QT interval should be monitored in case of combinations of such medicinal products (see sections 4.4, 4.8, and 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential should avoid becoming pregnant while receiving BESPONSA.

Women should use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 8 months after the last dose. Men with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 5 months after the last dose.

Pregnancy

There are no data in pregnant women using inotuzumab ozogamicin. Based on non-clinical safety findings, inotuzumab ozogamicin can cause embryo-foetal harm when administered to a pregnant woman. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

BESPONSA must not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother outweighs the potential risks to the foetus. Pregnant women, or patients becoming pregnant while receiving inotuzumab ozogamicin, or treated male patients as partners of pregnant women, must be apprised of the potential hazard to the fetus.

Breast-feeding

There are no data on the presence of inotuzumab ozogamicin or its metabolites in human milk, the effects on the breast-fed child, or the effects on milk production. Because of the potential for adverse reactions in breast-fed children, women must not breast-feed during treatment with BESPONSA and for at least 2 months after the final dose (see section 5.3).

Fertility

Based on non-clinical findings, male and female fertility may be compromised by treatment with inotuzumab ozogamicin (see section 5.3). There is no information on fertility in patients. Both men and women must seek advice for fertility preservation before treatment.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

BESPONSA has moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients may experience fatigue during treatment with BESPONSA (see section 4.8). Therefore, caution is recommended when driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common (≥ 20%) adverse reactions were thrombocytopenia (51%), neutropenia (49%), infection (48%), anaemia (36%), leukopenia (35%), fatigue (35%), haemorrhage (33%), pyrexia (32%), nausea (31%), headache (28%), febrile neutropenia (26%), increased transaminases (26%), abdominal pain (23%), increased gamma-glutamyltransferase (21%), and hyperbilirubinaemia (21%).

In patients who received BESPONSA, the most common (≥ 2%) serious adverse reactions were infection (23%), febrile neutropenia (11%), haemorrhage (5%), abdominal pain (3%), pyrexia (3%), VOD/SOS (2%), and fatigue (2%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 5 shows the adverse reactions reported in patients with relapsed or refractory ALL who received BESPONSA.

The adverse reactions are presented by system organ class (SOC) and frequency categories, defined using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5. Adverse reactions reported in patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received BESPONSA

MedDRA System organ class	Very common	Common
Infections and infestations	Infection (48%)[a] (includes Sepsis and Bacteraemia [16%], Fungal infection [9%], Lower respiratory tract infection [12%)], Upper respiratory tract infection [12%], Bacterial infection [1%], Viral infection [8%], Gastrointestinal infection [4%], Skin infection [4%])	
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia (26%) Neutropenia (49%) Thrombocytopenia (51%) Leukopenia (35%) Lymphopenia (18%) Anaemia (36%)	Pancytopenia[b] (2%)
Immune system disorders		Hypersensitivity (1%)
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite (12%)	Tumour lysis syndrome (2%) Hyperuricaemia (4%)
Nervous system disorders	Headache (28%)	
Vascular disorders	Haemorrhage[c] (33%) (includes Central nervous system haemorrhage [1%], Upper gastrointestinal haemorrhage [5%], Lower gastrointestinal haemorrhage [4%], Epistaxis [15%])	
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain (23%) Vomiting (15%) Diarrhoea (17%) Nausea (31%) Stomatitis (13%) Constipation (17%)	Ascites (4%) Abdominal distension (6%)
Hepatobiliary disorders	Hyperbilirubinaemia (21%) Increased transaminases (26%) Increased GGT (21%)	Venoocclusive liver disease (sinusoidal obstruction syndrome) (3% [pre-HSCT][d])
General disorders and administration site conditions	Pyrexia (32%) Fatigue (35%) Chills (11%)	
Investigations	Increased alkaline phosphatase (13%)	ECG QT prolonged (1%) Increased amylase (5%) Increased lipase (9%)
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion related reaction (10%)	

Adverse reactions included treatment-emergent, all-causality events that commenced on, or after Cycle 1 Day 1 within 42 days after the last dose of BESPONSA, but prior to the start of a new anticancer treatment (including HSCT).

Preferred terms were retrieved by applying the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 18.1.

Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukaemia; ECG=electrocardiogram; GGT=gamma-glutamyltransferase; HSCT=haematopoietic stem cell transplant.

[a] Infection also includes other types of infection (11%). Note: patients may have had > 1 type of infection.

Table 5. Adverse reactions reported in patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received BESPONSA

MedDRA System organ class	Very common	Common

[b] Pancytopenia includes the following reported preferred terms: Bone marrow failure, Febrile bone marrow aplasia, and Pancytopenia.

[c] Haemorrhage also includes other types of haemorrhage (16%). Note: patients may have had > 1 type of haemorrhage.

[d] VOD includes 1 additional patient with Venoocclusive liver disease that occurred at Day 56 with no intervening HSCT. VOD/SOS was also reported in 17 patients after a subsequent HSCT.

Description of selected adverse reactions

Hepatotoxicity, including venoocclusive liver disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS)

In the pivotal clinical study (N=164), VOD/SOS was reported in 22 (13%) patients including 5 (3%) patients during study therapy or in follow-up without an intervening HSCT. Among the 77 patients who proceeded to a subsequent HSCT (6 of whom received additional salvage therapy after treatment with BESPONSA before proceeding to HSCT), VOD/SOS was reported in 17 (22%) patients. Five of the 17 VOD/SOS events that occurred post-HSCT were fatal.

VOD/SOS was reported up to 56 days after the last dose of inotuzumab ozogamicin without an intervening HSCT. The median time from HSCT to onset of VOD/SOS was 15 days (range: 3-57 days). Of the 5 patients who experienced VOD/SOS during treatment with inotuzumab ozogamicin but without an intervening HSCT, 2 patients had also received an HSCT before BESPONSA treatment.

Among patients who proceeded to HSCT after BESPONSA treatment, VOD/SOS was reported in 5/11 (46%) patients who received an HSCT both prior to and after BESPONSA treatment and 12/66 (18%) patients who only received an HSCT after BESPONSA treatment.

Regarding other risk factors, VOD/ SOS was reported in 6/11 (55%) patients who received a HSCT conditioning regimen containing 2 alkylating agents and 8/52 (15%) patients who received a HSCT conditioning regimen containing 1 alkylating agent, 7/17 (41%) patients who were ≥ 55 years old and 10/60 (17%) patients who were < 55 years old, and 7/12 (58%) patients with a serum bilirubin ≥ ULN prior to HSCT and in 10/65 (15%) patients with a serum bilirubin < ULN prior to HSCT.

In the pivotal study (N=164), hyperbilirubinaemia and increased transaminases were reported in 35 (21%) and 43 (26%) patients, respectively. Grade ≥ 3 hyperbilirubinaemia and increased transaminases were reported in 9 (6%) and 11 (7%) patients, respectively. The median time to onset of hyperbilirubinaemia and increased transaminases was 73 days and 29 days, respectively.

For clinical management of hepatotoxicity, including VOD/SOS, see section 4.4.

Myelosuppression/cytopenias

In the pivotal study (N=164), thrombocytopenia and neutropenia were reported in 83 (51%) and 81 (49%) patients, respectively. Grade 3 thrombocytopenia and neutropenia were reported in 23 (14%) and 33 (20%) patients, respectively. Grade 4 thrombocytopenia and neutropenia were reported in 46 (28%) and 45 (27%) patients, respectively. Febrile neutropenia, which may be life-threatening, was reported in 43 (26%) patients.

For clinical management of myelosuppression/cytopenias, see section 4.4.

Infections

In the pivotal study (N=164), infections, including serious infections, some of which were life-threatening or fatal, were reported in 79 (48%) patients. The frequencies of specific infections were: sepsis and bacteraemia (16%), lower respiratory tract infection (12%), upper respiratory tract infection (12%), fungal infection (9%), viral infection (8%), gastrointestinal infection (4%), skin infection (4%), and bacterial infection (1%). Fatal infections, including pneumonia, neutropenic sepsis, sepsis, septic shock, and pseudomonal sepsis, were reported in 8 (5%) patients.

For clinical management of infections, see section 4.4.

Bleeding/haemorrhage

In the pivotal clinical study (N=164), bleeding/haemorrhagic events, mostly mild in severity, were reported in 54/ (33%) patients. The frequencies of specific bleeding/haemorrhagic events were: epistaxis (15%), upper gastrointestinal haemorrhage (5%), lower gastrointestinal haemorrhage (4%), and central nervous system (CNS) haemorrhage (1%). Grade 3/4 bleeding/haemorrhagic events were reported in 8/164 (5%) patients. One Grade 5 bleeding/haemorrhagic event (intra-abdominal haemorrhage) was reported.

For clinical management of bleeding/haemorrhagic events, see section 4.4.

Infusion related reactions

In the pivotal study (N=164), infusion related reactions were reported in 17 (10%) patients. All events were Grade ≤ 2 in severity. Infusion related reactions generally occurred in Cycle 1 and shortly after the end of the inotuzumab ozogamicin infusion and resolved spontaneously or with medical management.

For clinical management of infusion related reactions, see section 4.4.

Tumour lysis syndrome (TLS)

In the pivotal study (N=164), TLS, which may be life-threatening or fatal, was reported in 4/164 (2%) patients. Grade 3/4 TLS was reported in 3 (2%) patients. TLS occurred shortly after the end of the inotuzumab ozogamicin infusion and resolved with medical management.

For clinical management of TLS, see section 4.4.

QT interval prolongation

In the pivotal study (N=164), increases in QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula (QTcF) ≥ 60 msec from baseline were measured in 4/162 (3%) patients. No patients had QTcF values > 500 msec. Grade 2 QT prolongation was reported in 2/164 (1%) patients. No Grade ≥ 3 QT prolongation or events of Torsades de Pointes were reported.

For periodic monitoring of ECG and electrolyte levels, see section 4.4.

Increased amylase and lipase

In the pivotal study (N=164), increases in amylase and lipase were reported in 8 (5%) and 15 (9%) patients, respectively. Increases in Grade ≥ 3 amylase and lipase were reported in 3 (2%) and 7 (4%) patients, respectively.

For periodic monitoring of increased amylase and lipase, see section 4.4.

Immunogenicity

In clinical studies of BESPONSA in patients with relapsed or refractory ALL, 7/236 (3%) patients tested positive for anti-inotuzumab ozogamicin antibodies. No patients tested positive for neutralising anti-inotuzumab ozogamicin antibodies. In patients who tested positive for anti-inotuzumab ozogamicin antibodies, no effect on clearance of BESPONSA was detected based on population-pharmacokinetic analysis. The number of patients was too small to assess the impact of anti-inotuzumab ozogamicin antibodies on efficacy and safety.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical studies in patients with relapsed or refractory ALL, the maximum single and multiple doses of inotuzumab ozogamicin were 0.8 mg/m^2 and 1.8 mg/m^2, respectively, per cycle, given as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) (see section 4.2). Overdoses may result in adverse reactions that are consistent with the reactions observed at the recommended therapeutic dose (see section 4.8).

In the event of an overdose, the infusion should be temporarily interrupted and patients should be monitored for liver and haematological toxicities (see section 4.2). Re-initiation of BESPONSA at the correct therapeutic dose should be considered when all toxicities have resolved.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, other Antineoplastic agent, monoclonal antibodies, ATC code: L01XC26.

Mechanism of action

Inotuzumab ozogamicin is an ADC composed of a CD22-directed monoclonal antibody that is covalently linked to N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide. Inotuzumab is a humanised immunoglobulin class G subtype 4 (IgG4) antibody that specifically recognises human CD22. The small molecule, N-acetyl-gamma-calicheamicin, is a cytotoxic product.

N-acetyl-gamma-calicheamicin is covalently attached to the antibody via an acid-cleavable linker. Nonclinical data suggest that the anticancer activity of BESPONSA is due to the binding of the ADC to CD22-expressing tumour cells, followed by internalisation of the ADC-CD22 complex, and the intracellular release of N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide via hydrolytic cleavage of the linker. Activation of N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide induces double-stranded DNA breaks, subsequently inducing cell cycle arrest and apoptotic cell death.

Clinical efficacy and safety

Patients with relapsed or refractory ALL who have received 1 or 2 prior treatment regimens for ALL - Study 1

The safety and efficacy of BESPONSA in patients with relapsed or refractory CD22-positive ALL were evaluated in an open-label, international, multicentre, Phase 3 study (Study 1) in which patients were randomised to receive BESPONSA (N=164 [164 received treatment) or Investigator's choice of chemotherapy (N=162 [143 received treatment]), specifically fludarabine plus cytarabine plus granulocyte colony-stimulating factor (FLAG) (N=102 [93 received treatment]), mitoxantrone/cytarabine (MXN/Ara-C) (N=38 [33 received treatment]), or high dose cytarabine (HIDAC) (N=22 [17 received treatment]).

Eligible patients were ≥ 18 years of age with Philadelphia chromosome negative (Ph^-) or Ph^+ relapsed or refractory B-cell CD22-positive precursor ALL.

CD22 expression was assessed using flow cytometry based on bone marrow aspirate. In patients with an inadequate bone marrow aspirate sample, a peripheral blood sample was tested. Alternatively, CD22 expression was assessed using immunohistochemistry in patients with an inadequate bone marrow aspirate and insufficient circulating blasts.

In the clinical study, the sensitivity of some local tests was lower than the central laboratory test. Therefore only validated tests with demonstrated high sensitivity should be used.

All patients were required to have ≥ 5% bone marrow blasts and to have received 1 or 2 prior induction chemotherapy regimens for ALL. Patients with Ph^+ B-cell precursor ALL were required to have failed treatment with at least 1 second or third generation TKI and standard chemotherapy. Table 1 (see section 4.2) shows the dosing regimen used to treat patients.

The co-primary endpoints were CR/CRi, assessed by a blinded independent endpoint adjudication committee (EAC), and overall survival (OS). The secondary endpoints included MRD negativity (see Table 1 in section 4.2), duration of remission (DoR), HSCT rate, and progression-free survival (PFS). The primary analysis of CR/CRi and MRD negativity was conducted in the initial 218 randomised patients and the analysis of OS, PFS, DoR, and HSCT rate was conducted in all 326 randomised patients.

Among all 326 randomised patients (ITT population), 215 (66%) patients had received 1 prior treatment regimen and 108 (33%) patients had received 2 prior treatment regimens for ALL. The median age was 47 years (range: 18-79 years), 206 (63%) patients had a duration of first remission < 12 months, and 55 (17%) patients had undergone an HSCT prior to receiving BESPONSA or Investigator's choice of chemotherapy. A total of 276 (85%) patients had Ph^- ALL. Of the 49 (15%) patients with Ph^+ ALL, 4 patients did not receive a prior TKI, 28 patients received 1 prior TKI, and 17 patients received 2 prior TKIs. Dasatinib was the most commonly received TKI (42 patients) followed by imatinib (24 patients).

Baseline characteristics were similar in the initial 218 patients randomised.

Of the 326 patients (ITT population), 253 patients had samples that were evaluable for CD22 testing by both local and central laboratory. By central and local laboratory tests, 231/253 (91.3%) patients and 130/253 (51.4%) patients, respectively, had ≥ 70% CD22-positive leukaemic blasts at baseline.

Table 6 shows the efficacy results from this study.

Table 6. Study 1: Efficacy results in patients ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received 1 or 2 prior treatment regimens for ALL

	BESPONSA (N=109)	**HIDAC, FLAG, or MXN/Ara-C (N=109)**
CR[a]/CRi[b]; n (%) [95% CI]	88 (80.7%) [72.1%-87.7%]	32 (29.4%) [21.0%-38.8%]
	2-sided p-value < 0.0001	

Table 6. Study 1: Efficacy results in patients ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received 1 or 2 prior treatment regimens for ALL

CR[a]; n (%) [95% CI]	39 (35.8%) [26.8%-45.5%]	19 (17.4%) [10.8%-25.9%]
	2-sided p-value = 0.0022	
CRi[b]; n (%) [95% CI]	49 (45.0%) [35.4%-54.8%]	13 (11.9%) [6.5%-19.5%]
	2-sided p-value < 0.0001	
MRD negativity[c] for patients achieving CR/CRi; rate[d] (%) [95% CI]	69/88 (78.4%) [68.4%-86.5%]	9/32 (28.1%) [13.7%-46.7%]
	2-sided p-value < 0.0001	
	BESPONSA (N=164)	**HIDAC, FLAG, or MXN/Ara-C (N=162)**
Median OS; months [95% CI]	7.7 [6.0 to 9.2]	6.7 [4.9 to 8.3]
	Hazard ratio [95% CI] = 0.770 [0.599-0.990] 2-sided p-value = 0.0407	
Median PFS[e, f]; months [95% CI]	5.0 [3.7 to 5.6]	1.8 [1.5 to 2.2]
	Hazard ratio [95% CI] = 0.452 [0.349-0.586] 2-sided p-value < 0.0001	
Median DoR[g]; months [95% CI]	3.7 [2.8 to 4.3]	0.0 [-,-]
	Hazard ratio [95% CI] = 0.468 [0.363-0.603] 2-sided p-value < 0.0001	

Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukaemia; ANC=absolute neutrophil counts; Ara-C=cytarabine; CI=confidence interval; CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete haematological recovery; DoR=duration of remission; EAC=Endpoint Adjudication Committee; FLAG=fludarabine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor; HIDAC=high dose cytarabine; HSCT=haematopoietic stem cell transplant; ITT=intent-to-treat; MRD=minimal residual disease; MXN=mitoxantrone; N/n=number of patients; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

[a] CR, per EAC, was defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, full recovery of peripheral blood counts (platelets ≥ 100×10^9/L and ANC ≥ 1×10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[b] CRi, per EAC, was defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, partial recovery of peripheral blood counts (platelets < 100×10^9/L and/or ANC < 1×10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[c] MRD negativity was defined by flow cytometry as leukaemic cells comprising < 1×10^{-4} (< 0.01%) of bone marrow nucleated cells.

[d] Rate was defined as number of patients who achieved MRD negativity divided by the total number of patients who achieved CR/CRi per EAC.

[e] PFS was defined as the time from date of randomisation to earliest date of the following events: death, progressive disease (including objective progression, relapse from CR/CRi, treatment discontinuation due to global deterioration of health status), and start of new induction therapy or post-therapy HSCT without achieving CR/CRi.

[f] In the standard definition of PFS, defined as the time from date of randomisation to earliest date of the following events: death, progressive disease (including objective progression and relapse from CR/CRi), the HR was 0.535 (2-sided p-value<0.0001) and median PFS was 5.6 months and 3.6 months in the BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy arm, respectively.

[g] Duration of remission was defined as the time since first response of CR[a] or CRi[b] per Investigator's assessment to the date of a PFS event or censoring date if no PFS event was documented. Analysis was based on the ITT population with patients without remission being given a duration of zero and considered an event.

Among the initial 218 randomised patients, 64/88 (73%) and 21/88 (24%) of responding patients per EAC achieved a CR/CRi in Cycles 1 and 2, respectively, in the BESPONSA arm. No additional patients achieved CR/CRi after Cycle 3 in the BESPONSA arm.

CR/CRi and MRD negativity findings in the initial 218 randomised patients were consistent with those seen in all 326 randomised patients.

Among all 326 randomised patients, the survival probability at 24 months was 22.6% in the BESPONSA arm and 9.6% in the Investigator's choice of chemotherapy arm.

A total of 77/164 (47.0%) patients in the BESPONSA arm and 33/162 (20.4%) patients in the Investigator's choice of chemotherapy arm had a follow-up HSCT. This included 71 and 18 patients in the BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy arm, respectively, who proceeded directly to HSCT. In those patients who proceeded directly to HSCT, there was a median gap of 4.9 weeks (range: 1-19 weeks) between the last dose of inotuzumab ozogamicin and HSCT. The OS improvement for BESPONSA versus Investigator's choice of chemotherapy was seen in patients who underwent HSCT. Although there was a higher frequency of early deaths post-HSCT (up to Day 100) in the BESPONSA arm, a late survival benefit was evident for BESPONSA. In patients who underwent a follow-up HSCT, the median OS was 11.9 months (95% CI: 8.6, 20.6) versus 16.7 months (95% CI: 14.6, 27.8) and the survival probability at month 24 was 38.9% (95% CI: 27.6, 50.0) versus 35.7% (95% CI: 16.3, 55.8) for BESPONSA versus Investigator's choice of chemotherapy, respectively.

Based on exploratory analyses, patients with more favourable prognostic factors (duration of first remission ≥ 12 months, Salvage 1, age < 55 years, Ph^-, no prior HSCT, ≥ 90% leukaemic blasts CD22-positive at baseline, no baseline peripheral blasts, and baseline haemoglobin ≥ 10 g/dL) had a better OS outcome. Patients with mixed-lineage leukaemia (MLL) gene rearrangements, including t(4;11), that generally have lower CD22 expression prior to treatment, had a worse OS outcome following treatment with BESPONSA or Investigator's choice of chemotherapy.

For patient-reported outcomes, most functioning and symptom scores were in favour of BESPONSA compared to Investigator's choice of chemotherapy. For patient-reported outcomes measured using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30), BESPONSA resulted in significantly better estimated mean postbaseline scores (BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy, respectively) in role functioning (64.7 versus 53.4; p=0.0065), physical functioning (75.0 versus 68.1; p=0.0139), social functioning (68.1 versus 59.8; p=0.0336), and appetite loss (17.6 versus 26.3; p=0.0193) compared to Investigator's choice of chemotherapy. Although not reaching statistical significance, BESPONSA resulted in better estimated mean postbaseline scores (BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy, respectively) in global health status/Quality of Life (QoL) (62.1 versus 57.8; p=0.1572), cognitive functioning (85.3 versus 82.5; p=0.1904), dyspnoea (14.7 versus 19.4; p=0.1281), diarrhoea (5.9 versus 8.9; p=0.1534), fatigue (35.0 versus 39.4; p=0.1789), nausea and vomiting (8.7 versus 10.4; p=0.4578), financial difficulties (29.5 versus 32.0; p=0.4915), insomnia (25.4 versus 27.1; p=0.6207), and pain (21.3 versus 22.0; p=0.8428). Although not reaching statistical significance, BESPONSA resulted in worse estimated mean postbaseline scores (BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy, respectively) in emotional functioning (77.4 versus 79.6; p=0.3307) and constipation (12.1 versus 10.7; p=0.6249). For patient-reported outcomes measured using the EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D) questionnaire, although not reaching statistical significance, BESPONSA resulted in better estimated mean postbaseline scores (BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy, respectively) for the EQ-5D index (0.80 versus 0.76; p=0.1710) and the EQ visual analogue scale (EQ-VAS) (67.1 versus 62.5; p=0.1172).

Patients with relapsed or refractory ALL who have received 2 or more prior treatment regimens for ALL - Study 2

The safety and efficacy of BESPONSA were evaluated in a single-arm, open-label, multicentre Phase 1/2 study (Study 2). Eligible patients were ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-cell precursor ALL.

Of 93 screened patients, 72 patients were assigned to study drug and treated with BESPONSA. The median age was 45 years (range 20-79); 76.4% were Salvage status ≥ 2; 31.9% had received a prior

HSCT and 22.2% were Ph^+. The most common reasons for treatment discontinuation were: disease progression/relapse (30 [41.7%)], resistant disease (4 [5.6%]); HSCT (18 [25.0%]), and adverse events (13 [18.1%]).

In the Phase 1 portion of the study, 37 patients received BESPONSA at a total dose of 1.2 mg/m^2 (n=3), 1.6 mg/m^2 (n=12), or 1.8 mg/m^2 (n=22). The recommended BESPONSA dose was determined to be 1.8 mg/m^2/cycle administered at a dose of 0.8 mg/m^2 on Day 1 and 0.5 mg/m^2 on Days 8 and 15 of a 28-day cycle with a dose reduction upon achieving CR/CRi.

In the Phase 2 portion of the study, patients had to have received at least 2 prior treatment regimens for ALL and patients with Ph^+ B-cell ALL had to have failed treatment with at least 1 TKI. Of the 9 patients with Ph^+ B-cell ALL, 1 patient had received 1 previous TKI and 1 patient had received no prior TKIs.

Table 7 shows the efficacy results from this study.

Table 7. Study 2: Efficacy results in patients ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received 2 or more prior treatment regimens for ALL

	BESPONSA (N=35)
CR[a]/CRi[b]; n (%) [95% CI]	24 (68.6%) [50.7%-83.2%]
CR[a]; n (%) [95% CI]	10 (28.6%) [14.6%-46.3%]
CRi[b]; n (%) [95% CI]	14 (40.0%) [23.9%-57.9%]
Median DoR[f]; months [95% CI]	2.2 [1.0 to 3.8]
MRD negativity[c] for patients achieving CR/CRi; rate[d] (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53.3%-90.2%]
Median PFS[e]; months [95% CI]	3.7 [2.6 to 4.7]
Median OS; months [95% CI]	6.4 [4.5 to 7.9]

Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukaemia; ANC=absolute neutrophil counts; CI=confidence interval; CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete haematological recovery; DoR=duration of remission; HSCT=haematopoietic stem cell transplant; MRD=minimal residual disease; N/n=number of patients; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

[a, b, c, d, e, f] For definition, see Table 6 (with the exception that CR/CRi was not per EAC for Study 2)

In the Phase 2 portion of the study, 8/35 (22.9%) patients had a follow-up HSCT.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with BESPONSA in 1 or more subsets of the paediatric population for the treatment of relapsed or refractory ALL (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

In patients with relapsed or refractory ALL treated with inotuzumab ozogamicin at the recommended starting dose of 1.8 mg/m^2/cycle (see section 4.2), steady-state exposure was achieved by Cycle 4. The mean (SD) maximum serum concentration (C_{max}) of inotuzumab ozogamicin was 308 ng/mL (362). The mean (SD) simulated total area under the concentration-time curve (AUC) per cycle at steady state was 100 mcg•h/mL (32.9).

Distribution

In vitro, the binding of the N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide to human plasma proteins is approximately 97%. *In vitro*, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide is a substrate of P-glycoprotein (P-gp). In humans, the total volume of distribution of inotuzumab ozogamicin was approximately 12 L.

Biotransformation

In vitro, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide was primarily metabolised via nonenzymatic reduction. In humans, serum N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide levels were typically below the limit of quantitation (50 pg/mL).

Elimination

Inotuzumab ozogamicin pharmacokinetics were well characterised by a 2-compartment model with linear and time-dependent clearance components. In 234 patients with relapsed or refractory ALL, the clearance of inotuzumab ozogamicin at steady state was 0.0333 L/h, and the terminal elimination half-life ($t_{½}$) at the end of Cycle 4 was approximately 12.3 days. Following administration of multiple doses, a 5.3 times accumulation of inotuzumab ozogamicin was observed between Cycles 1 and 4.

Based on a population pharmacokinetic analysis in 765 patients, body surface area was found to significantly affect inotuzumab ozogamicin disposition. The dose of inotuzumab ozogamicin is administered based on body surface area (see section 4.2).

Age, race, and gender

Based on a population pharmacokinetic analysis, age, race, and gender did not significantly affect inotuzumab ozogamicin disposition.

Hepatic impairment

No formal pharmacokinetic studies of inotuzumab ozogamicin have been conducted in patients with hepatic impairment.

Based on a population pharmacokinetic analysis in 765 patients, the clearance of inotuzumab ozogamicin in patients with hepatic impairment defined by National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG) category B1 (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN; n=133) or B2 (total bilirubin > 1.0-1.5 × ULN and AST any level; n=17) was similar to patients with normal hepatic function (total bilirubin/AST ≤ ULN; n=611) (see section 4.2). In 3 patients with hepatic impairment defined by NCI ODWG category C (total bilirubin > 1.5-3 × ULN and AST any level) and 1 patient with hepatic impairment defined by NCI ODWG category D (total bilirubin > 3 × ULN and AST any level), inotuzumab ozogamicin clearance did not appear to be reduced.

Renal impairment

No formal pharmacokinetic studies of inotuzumab ozogamicin have been conducted in patients with renal impairment.

Based on population pharmacokinetic analysis in 765 patients, the clearance of inotuzumab ozogamicin in patients with mild renal impairment (CL_{cr} 60-89 mL/min; n=237), moderate renal impairment (CL_{cr} 30-59 mL/min; n=122), or severe renal impairment (CL_{cr} 15-29 mL/min; n=4) was similar to patients with normal renal function (CL_{cr} ≥ 90 mL/min; n=402) (see section 4.2). Inotuzumab ozogamicin has not been studied in patients with end-stage renal disease (see section 4.2).

Cardiac electrophysiology

Based on a pharmacokinetic exposure-response analysis in 250 patients with relapsed or refractory ALL or other haematological malignancies who received 1.8 mg/m^2/cycle inotuzumab ozogamicin administered as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) of a 21- to 28-day cycle or 1.8 mg/m^2/cycle administered once every 4 weeks, respectively, the median QTcF increased by 2.53 milliseconds (msec) from baseline (97.5th percentile: 4.92 msec) at the average C_{max} estimated for patients with relapsed or refractory ALL (371 ng/mL) and by 3.87 msec from baseline (97.5th percentile: 7.54 msec) at a 1.5 times higher average C_{max} (569 ng/mL).

In a randomised clinical study in patients with relapsed or refractory ALL (Study 1), increases in QTcF of ≥ 60 msec from baseline were measured in 4/162 (3%) patients in the inotuzumab ozogamicin arm and 3/124 (2%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm. Increases in QTcF of > 500 msec were observed in none of the patients in the inotuzumab ozogamicin arm and 1/124 (1%) patients in the Investigator's choice of chemotherapy arm (see section 4.8). Mean (90% CI) maximum QTcF changes from baseline were 16.5 msec (14.3-18.7) in the inotuzumab ozogamicin arm and 10.8 msec (8.0-13.6) in the Investigator's choice of chemotherapy arm. Central tendency analysis of the QTcF interval changes from baseline showed that the highest upper bound of the 2-sided 90% CI for QTcF was 21.1 msec (observed at Cycle 4/Day 1/1 hour) in the inotuzumab ozogamicin arm and 21.2 msec (observed at Cycle 2/Day 1/1 hour) in the Investigator's choice of chemotherapy arm.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity

In animals, the primary target organs included the liver, bone marrow and lymphoid organs with associated haematological changes, kidney, and nervous system. Other observed changes included male and female reproductive organ effects (see below) and preneoplastic and neoplastic liver lesions (see below). Most effects were reversible to partially reversible except for effects in the liver and nervous system. The relevance of the irreversible animal findings to humans is uncertain.

Genotoxicity

Inotuzumab ozogamicin was clastogenic *in vivo* in the bone marrow of male mice. This is consistent with the known induction of DNA breaks by calicheamicin and other enediyne antitumour antibiotics. Inotuzumab ozogamicin was not mutagenic in an *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay when tested up to the maximum feasible dose.

Carcinogenicity

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with inotuzumab ozogamicin. In toxicity studies, rats developed oval cell hyperplasia, altered hepatocellular foci, and hepatocellular adenomas in the liver at approximately 0.3 times the human clinical exposure based on AUC. In 1 monkey, a focus of hepatocellular alteration was detected at approximately 3.1 times the human clinical exposure based on AUC at the end of the 26-week dosing period. The relevance of these animal findings to humans is uncertain.

Reproductive toxicity

Administration of inotuzumab ozogamicin to female rats at the maternally toxic dose (approximately 2.3 times the human clinical exposure based on AUC) prior to mating and during the first week of gestation resulted in embryo-foetal toxicity, including increased resorptions and decreased viable embryos. The maternally toxic dose (approximately 2.3 times the human clinical exposure based on AUC) also resulted in foetal growth retardation, including decreased foetal weights and delayed skeletal ossification. Slight foetal growth retardation in rats also occurred at approximately 0.4 times the human clinical exposure based on AUC. (see section 4.6)

Inotuzumab ozogamicin is considered to have the potential to impair reproductive function and fertility in men and women based on non-clinical findings. (see section 4.6) In repeat dose toxicity studies in rats and monkeys, female reproductive findings included atrophy of ovaries, uterus, vagina, and mammary gland. The no observed adverse effect level (NOAEL) for the effects on female reproductive organs in rats and monkeys was approximately 2.2 and 3.1 times the human clinical exposure based on AUC, respectively. In repeat dose toxicity studies in rats, male reproductive findings included testicular degeneration, associated with hypospermia, and prostatic and seminal vesicle atrophy. The NOAEL was not identified for the effects on male reproductive organs, which were observed at approximately 0.3 times the human clinical exposure based on AUC.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Polysorbate 80
Sodium chloride
Tromethamine

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

2 years

Reconstituted solution

BESPONSA contains no bacteriostatic preservatives. The reconstituted solution must be used immediately. If the reconstituted solution cannot be used immediately, it may be stored for up to 4 hours in a refrigerator (2 °C-8 °C). Protect from light and do not freeze.

Diluted solution

The diluted solution must be used immediately or stored at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light and do not freeze.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C-8 °C).
Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution and dilution, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I amber glass vial with chlorobutyl rubber stopper and crimp seal with flip off cap containing 1 mg of powder.

Each carton contains 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for reconstitution, dilution, and administration

Use appropriate aseptic technique for the reconstitution and dilution procedures. Inotuzumab ozogamicin is light sensitive and should be protected from ultraviolet light during reconstitution, dilution, and administration.

The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution.

Reconstitution

- Calculate the dose (mg) and number of vials of BESPONSA required.
- Reconstitute each 1 mg vial with 4 mL of water for injection, to obtain a single-use solution of 0.25 mg/mL of BESPONSA.
- Gently swirl the vial to aid dissolution. Do not shake.
- Inspect the reconstituted solution for particulates and discolouration. The reconstituted solution must be clear to slightly cloudy, colourless, and essentially free of visible foreign matter. If particles or discolouration are observed, do not use.
- BESPONSA contains no bacteriostatic preservatives. The reconstituted solution must be used immediately. If the reconstituted solution cannot be used immediately, it may be stored in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours. Protect from light and do not freeze.

Dilution

- Calculate the required volume of the reconstituted solution needed to obtain the appropriate dose according to patient body surface area. Withdraw this amount from the vial(s) using a syringe. Protect from light. Discard any unused reconstituted solution left in the vial.
- Add the reconstituted solution to an infusion container with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, to a total nominal volume of 50 mL. Protect from light. An infusion container made of polyvinyl chloride (PVC) (di(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]- or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or ethylene vinyl acetate (EVA) is recommended.
- Gently invert the infusion container to mix the diluted solution. Do not shake.
- The diluted solution must be used immediately, stored at room temperature (20 °C-25 °C), or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light and do not freeze.

Administration

- If the diluted solution is stored in a refrigerator (2 °C-8 °C), it must be allowed to equilibrate at room temperature (20 °C-25 °C) for approximately 1 hour prior to administration.

- Filtration of the diluted solution is not required. However, if the diluted solution is filtered, polyethersulphone (PES)-, polyvinylidene fluoride (PVDF)-, or hydrophilic polysulphone (HPS)-based filters are recommended. Do not use filters made of nylon or mixed cellulose ester (MCE).
- Infuse the diluted solution for 1 hour at a rate of 50 mL/h at room temperature (20 °C-25 °C). Protect from light. Infusion lines made of PVC (DEHP or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or polybutadiene are recommended.

Do not mix BESPONSA or administer as an infusion with other medicinal products.

Table 8 shows the storage times and conditions for reconstitution, dilution, and administration of BESPONSA.

Table 8. Storage times and conditions for reconstituted and diluted BESPONSA solution

←——Maximum time from reconstitution through administration ≤ 8 hours[a]——→		
Reconstituted solution	**Diluted solution**	
	After start of dilution	**Administration**
Use reconstituted solution immediately or after being stored in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours. Protect from light. Do not freeze.	Use diluted solution immediately or after being stored at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light. Do not freeze.	If the diluted solution is stored in a refrigerator (2 °C-8 °C), bring it to room temperature (20 °C-25 °C) for approximately 1 hour prior to administration. Administer diluted solution as a 1-hour infusion at a rate of 50 mL/h at room temperature (20 °C-25 °C). Protect from light.

[a] With ≤ 4 hours between reconstitution and dilution.

Disposal

BESPONSA is for single use only.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1200/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 June 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Wyeth Pharmaceutical Division,
of Wyeth Holdings Corporation,
A subsidiary of Pfizer Inc.
401 North Middletown Road,
Pearl River, New York 10965
United States

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or

as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF MEDICINAL PRODUCT

BESPONSA 1 mg powder for concentrate for solution for infusion
inotuzumab ozogamicin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 1 mg of inotuzumab ozogamicin.
After reconstitution each vial contains 0.25 mg/mL of inotuzumab ozogamicin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sucrose
Polysorbate 80
Sodium chloride
Tromethamine

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion
1 vial
1 mg

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
IV infusion after reconstitution and dilution.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1200/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING

VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

BESPONSA 1 mg Powder for concentrate
inotuzumab ozogamicin
For IV infusion after reconstitution and dilution.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Single use only.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

BESPONSA 1 mg powder for concentrate for solution for infusion
inotuzumab ozogamicin

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What BESPONSA is and what it is used for
2. What you need to know before you are given BESPONSA
3. How BESPONSA is given
4. Possible side effects
5. How to store BESPONSA
6. Contents of the pack and other information

1. What BESPONSA is and what it is used for

The active ingredient in BESPONSA is inotuzumab ozogamicin. This belongs to a group of medicines that target cancer cells. These medicines are called antineoplastic agents.

BESPONSA is used to treat adults with acute lymphoblastic leukaemia. Acute lymphoblastic leukaemia is a cancer of blood where you have too many white blood cells. BESPONSA is intended for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia for adult patients who have previously tried other treatments and for whom those treatments have failed.

BESPONSA acts by attaching to cells with a protein called CD22. Lymphoblastic leukaemia cells have this protein. Once attached to the lymphoblastic leukaemia cells, the medicine delivers a substance into the cells that interferes with the cells' DNA and eventually kills them.

2. What you need to know before you are given BESPONSA

Do not use BESPONSA if you:

- are allergic to inotuzumab ozogamicin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- have previously had severe venoocclusive disease (a condition in which the blood vessels in the liver become damaged and blocked by blood clots) which was confirmed or have ongoing venoocclusive disease.
- have serious ongoing liver disease, e.g., cirrhosis (a condition in which the liver does not function properly due to long-term damage), nodular regenerative hyperplasia (a condition with signs and symptoms of portal hypertension that can be caused by chronic use of medicines), active hepatitis (a disease characterised by inflammation of the liver).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using BESPONSA if you:

- have a history of liver problems or liver diseases or if you have signs and symptoms of a serious condition called hepatic venoocclusive disease, a condition in which the blood vessels in the liver become damaged and blocked by blood clots. Venoocclusive disease may be fatal and is associated with rapid weight gain, pain in the upper right side of your abdomen (belly), increase in the size of the liver, build-up of fluid causing abdominal swelling, and blood tests showing increases in bilirubin and/or liver enzymes (that may result in yellowing of the skin or eyes). This condition may occur during treatment with BESPONSA or after subsequent treatment with a stem cell transplant. A stem cell transplant is a procedure to transplant another person's stem cells (cells which develop into new blood cells) into your bloodstream. This procedure may take place if your disease responds completely to treatment.
- have signs or symptoms of a low number of blood cells known as neutrophils (sometimes accompanied with fever), red blood cells, white blood cells, lymphocytes, or a low number of blood components known as platelets; these signs and symptoms include developing an infection or fever or bruising easily, or getting frequent nose bleeds.
- have signs and symptoms of an infusion related reaction, such as fever and chills or breathing problems during or shortly after the BESPONSA infusion.
- have signs and symptoms of tumour lysis syndrome, which may be associated with symptoms in the stomach and intestines (for example, nausea, vomiting, diarrhoea), heart (for example, changes in the rhythm), kidney (for example, decreased urine, blood in urine), and nerves and muscles (for example, muscular spasms, weakness, cramps), during or shortly after the BESPONSA infusion.
- have a history of, or tendency to have, QT interval prolongation (a change in electrical activity of the heart that can cause serious irregular heart rhythms), are taking medicines that are known to prolong QT interval, and/or have abnormal electrolyte (e.g., calcium, magnesium, potassium) levels.
- have elevations in amylase or lipase enzymes that may be a sign of problems with your pancreas or liver and gallbladder or bile ducts.

Tell your doctor, pharmacist or nurse immediately if you became pregnant during the period of treatment with BESPONSA and for up to 8 months after finishing treatment.

Your doctor will take regular blood tests to monitor your blood counts during treatment with BESPONSA. See also section 4.

During treatment, especially in the first few days after starting treatment, your white blood cell count may be severely lowered (neutropenia), which may be accompanied by fever (febrile neutropenia).

During treatment, especially in the first few days after starting treatment, you may have raised liver enzymes. Your doctor will take regular blood tests to monitor your liver enzymes during treatment with BESPONSA.

Treatment with BESPONSA may prolong QT interval (a change in electrical activity of the heart that can cause serious irregular heart rhythms). Your doctor will take an electrocardiogram (ECG) and blood tests to measure electrolytes (e.g., calcium, magnesium, potassium) before the first dose of BESPONSA and repeat these tests during treatment. See also section 4.

Your doctor will also monitor for signs and symptoms of tumour lysis syndrome after you receive BESPONSA. See also section 4.

Children and adolescents

BESPONSA should not to be used in children and adolescents under 18 years of age because no data are available in this population.

Other medicines and BESPONSA

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or nurse for advice before taking this medicine.

Contraception

You must avoid becoming pregnant or fathering a child. Women must use effective contraception during treatment and for at least 8 months after the last dose of treatment. Men must use effective contraception during treatment and for at least 5 months after the last dose of treatment.

Pregnancy

The effects of BESPONSA in pregnant women are not known, but based on its mechanism of action BESPONSA may harm your unborn baby. You should not use BESPONSA during pregnancy, unless your doctor thinks that it is the best medicine for you.

Contact your doctor immediately if you or your partner becomes pregnant during the period of treatment with this medicine.

Fertility

Men and women should seek advice regarding fertility preservation before treatment.

Breast-feeding

If you need treatment with BESPONSA, you must stop breast-feeding during treatment and for at least 2 months after treatment. Talk to your doctor.

Driving and using machines

If you feel unusually tired (this is a very common side effect of BESPONSA), you should not drive or use machines.

3. How BESPONSA is given

Always use this medicine exactly as your doctor, pharmacist, or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How BESPONSA is given

- Your doctor will decide on the correct dose.
- A doctor or nurse will give you BESPONSA through a drip in your vein (intravenous infusion) which will run for 1 hour.
- Each dose is given weekly and each treatment cycle is 3 doses.
- If the medicine works well and you are going to receive a stem cell transplant (see section 2), you may receive 2 cycles or a maximum of 3 cycles of treatment.
- If the medicine works well, but you are not going to receive a stem cell transplant (see section 2), you may receive up to a maximum of 6 cycles of treatment.
- If you do not respond to the medicine within 3 cycles, your treatment will be stopped.

- Your doctor may change your dose, interrupt, or completely stop treatment with BESPONSA if you have certain side effects.
- Your doctor may lower your dose based on your response to treatment.
- Your doctor will do blood tests during the treatment to check for side effects and for response to treatment.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

Medicines given before treatment with BESPONSA

Before your treatment with BESPONSA, you will be given other medicines (pre-medications) to help reduce infusion reactions and other possible side effects. These may include corticosteroids (e.g., dexamethasone), antipyretics (medicines to reduce fever), and antihistamines (medicines to reduce allergic reactions).

Before your treatment with BESPONSA, you may be given medicines and be hydrated to prevent tumour lysis syndrome from occurring. Tumour lysis syndrome is associated with a variety of symptoms in the stomach and intestines (for example, nausea, vomiting, diarrhoea), heart (for example, changes in the rhythm), kidney (for example, decreased urine, blood in urine), and nerves and muscles (for example, muscular spasms, weakness, cramps).

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Some of these side effects may be serious.

Tell your doctor immediately if you have signs and symptoms of any of the following serious side effects:

- infusion related reaction (see section 2); signs and symptoms include fever and chills or breathing problems during or shortly after the BESPONSA infusion.
- venoocclusive liver disease (see section 2); signs and symptoms include rapid weight gain, pain in the upper right side of your abdomen, increase in the size of the liver, accumulation of fluid causing abdominal swelling, and increases in bilirubin and/or liver enzymes (that may result in yellowing of the skin or eyes).
- low number of blood cells known as neutrophils, (sometimes accompanied with fever), red blood cells, white blood cells, lymphocytes, or low number of blood components known as platelets (see section 2); signs and symptoms include developing an infection or fever or bruising easily or getting nose bleeds on a regular basis.
- tumour lysis syndrome (see section 2); this may be associated with a variety of symptoms in the stomach and intestines (for example, nausea, vomiting, diarrhoea), heart (for example, changes in the rhythm), kidney (for example, decreased urine, blood in urine), and nerves and muscles (for example, muscular spasms, weakness, cramps).
- QT interval prolongation (see section 2); signs and symptoms include a change in electrical activity of the heart that can cause serious irregular heart rhythms. Tell your doctor if you have symptoms, such as dizziness, lightheadedness or fainting.

Other side effects may include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Infections
- Reduced number of white blood cells which may result in general weakness and a tendency to develop infections

- Reduced number of lymphocytes (a type of white blood cells) which may result in a tendency to develop infections
- Reduced number of red blood cells which may result in fatigue and shortness of breath
- Decreased appetite
- Headache
- Bleeding
- Pain in the abdomen
- Vomiting
- Diarrhoea
- Nausea
- Mouth inflammation
- Constipation
- Raised bilirubin level which may result in a yellowish colour in the skin, eyes, and other tissues
- Fever
- Chills
- Fatigue
- High levels of liver enzymes (which can be indicators of liver injury) in the blood

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Reduction in the number of various types of blood cells
- Excess of uric acid in the blood
- Excessive accumulation of fluid in the abdomen
- Swelling of the abdomen
- Changes in heart rhythm (may show on electrocardiogram)
- Abnormally high levels of amylase (an enzyme needed for digestion and conversion of starch into sugars) in the blood
- Abnormally high levels of lipase (an enzyme needed to process dietary fat) in the blood
- Hypersensitivity

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store BESPONSA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Unopened vial

- Store in a refrigerator (2 °C-8 °C).
- Store in the original carton in order to protect from light.
- Do not freeze.

Reconstituted solution

- Use immediately or store in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours.
- Protect from light.

- Do not freeze.

Diluted solution

- Use immediately or store at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution.
- Protect from light.
- Do not freeze.

This medicine should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. If particles or discolouration are observed, do not use.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your doctor how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What BESPONSA contains

- The active substance is inotuzumab ozogamicin. Each vial contains 1 mg inotuzumab ozogamicin. After reconstitution, 1 mL of solution contains 0.25 mg inotuzumab ozogamicin.
- The other ingredients are sucrose, polysorbate 80, sodium chloride, and tromethamine.

What BESPONSA looks like and contents of the pack

BESPONSA is a powder for concentrate for solution for infusion.

Each pack of BESPONSA contains:

- 1 glass vial containing a white to off-white lyophilised cake or powder.

Marketing Authorisation Holder

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Manufacturer

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België /Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer PFE s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21220174

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp.z.o.o
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.
This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

The following information is intended for healthcare professionals only. For full information on dosage and dose modifications please refer to the Summary of Product Characteristics.

Method of administration

BESPONSA is for intravenous use. The infusion must be administered over 1 hour.

Do not administer BESPONSA as an intravenous push or bolus.

BESPONSA must be reconstituted and diluted before administration.

BESPONSA should be administered in 3- to 4-week cycles.

For patients proceeding to a haematopoietic stem cell transplant (HSCT), the recommended duration of treatment is 2 cycles. A third cycle could be considered for those patients who do not achieve a CR/CRi and MRD negativity after 2 cycles. For patients not proceeding to HSCT, additional cycles of treatment, up to a maximum of 6 cycles, may be administered. Patients who do not achieve a CR/CRi within 3 cycles should discontinue treatment (see Summary of Product Characteristics section 4.2).

The table below shows the recommended dosing regimens.

For the first cycle, the recommended total dose for all patients is 1.8 mg/m^2 per cycle, administered as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2). Cycle 1 is 3 weeks in duration, but may be extended to 4 weeks if the patient achieves a CR or CRi, and/or to allow recovery from toxicity.

For subsequent cycles, the recommended total dose is 1.5 mg/m^2 per cycle administered as 3 divided doses on Days 1 (0.5 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) for patients who achieve a CR/CRi or 1.8 mg/m^2 per cycle given as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) for patients who do not achieve a CR/CRi. Subsequent cycles are 4 weeks in duration.

Dosing regimen for Cycle 1 and subsequent cycles depending on response to treatment

	Day 1	**Day 8[a]**	**Day 15[a]**
Dosing regimen for Cycle 1			
All patients:			
Dose (mg/m^2)	0.8	0.5	0.5
Cycle length	21 days[b]		
Dosing regimen for subsequent cycles depending on response to treatment			
Patients who have achieved a CR[c] or CRi[d]:			
Dose (mg/m^2)	0.5	0.5	0.5
Cycle length	28 days[e]		
Patients who have not achieved a CR[c] or CRi[d]:			
Dose (mg/m^2)	0.8	0.5	0.5
Cycle length	28 days[e]		

Abbreviations: ANC=absolute neutrophil counts; CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete haematological recovery.

[a] +/- 2 days (maintain a minimum of 6 days between doses).

[b] For patients who achieve a CR/CRi, and/or to allow for recovery from toxicity, the cycle length may be extended up to 28 days (i.e. 7-day treatment-free interval starting on Day 21).

[c] CR is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, full

Dosing regimen for Cycle 1 and subsequent cycles depending on response to treatment

	Day 1	Day 8[a]	Day 15[a]

recovery of peripheral blood counts (platelets ≥ 100 × 10^9/L and ANC ≥ 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[d] CRi is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, incomplete recovery of peripheral blood counts (platelets < 100 × 10^9/L and/or ANC < 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[e] 7-day treatment-free interval starting on Day 21.

Instructions for reconstitution, dilution, and administration

Use appropriate aseptic technique for the reconstitution and dilution procedures. Inotuzumab ozogamicin is light sensitive and should be protected from ultraviolet light during reconstitution, dilution, and administration.

The maximum time from reconstitution through administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution.

Reconstitution:

- Calculate the dose (mg) and number of vials of BESPONSA required.
- Reconstitute each 1 mg vial with 4 mL of water for injection, to obtain a single-use solution of 0.25 mg/mL of BESPONSA.
- Gently swirl the vial to aid dissolution. Do not shake.
- Inspect the reconstituted solution for particulates and discolouration. The reconstituted solution must be clear to slightly cloudy, colourless, and essentially free of visible foreign matter.
- BESPONSA contains no bacteriostatic preservatives. The reconstituted solution must be used immediately. If the reconstituted solution cannot be used immediately, it may be stored in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours. Protect from light and do not freeze.

Dilution:

- Calculate the required volume of the reconstituted solution needed to obtain the appropriate dose according to patient body surface area. Withdraw this amount from the vial(s) using a syringe. Protect from light. Discard any unused reconstituted solution left in the vial.
- Add the reconstituted solution to an infusion container with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, to a total nominal volume of 50 mL. Protect from light. An infusion container made of polyvinyl chloride (PVC) (di(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]- or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or ethylene vinyl acetate (EVA) is recommended.
- Gently invert the infusion container to mix the diluted solution. Do not shake.
- The diluted solution must be used immediately or stored at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light and do not freeze.

Administration:

- If the diluted solution is stored in a refrigerator (2 °C-8 °C), it must be allowed to equilibrate at room temperature (20 °C-25 °C) for approximately 1 hour prior to administration.
- Filtration of the diluted solution is not required. However, if the diluted solution is filtered, polyethersulphone (PES)-, polyvinylidene fluoride (PVDF)-, or hydrophilic polysulphone (HPS)-based filters are recommended. Do not use filters made of nylon or mixed cellulose ester (MCE).

- Infuse the diluted solution for 1 hour at a rate of 50 mL/h at room temperature (20 °C-25 °C). Protect from light. Infusion lines made of PVC (DEHP or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or polybutadiene are recommended.

Do not mix BESPONSA or administer as an infusion with other medicinal products.
The storage times and conditions for reconstitution, dilution, and administration of BESPONSA are shown below.

Storage times and conditions for reconstituted and diluted BESPONSA solution

←——Maximum time from reconstitution through administration ≤ 8 hours[a]——→		
Reconstituted solution	**Diluted solution**	
	After start of dilution	**Administration**
Use reconstituted solution immediately or after being stored in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours. Protect from light. Do not freeze.	Use diluted solution immediately or after being stored at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light. Do not freeze.	If the diluted solution is stored in a refrigerator (2 °C-8 °C), bring it to room temperature (20 °C-25 °C) for approximately 1 hour prior to administration. Administer diluted solution as a 1-hour infusion at a rate of 50 mL/h at room temperature (20 °C-25 °C). Protect from light.

[a] With ≤4 hours between reconstitution and dilution.

Storage conditions and shelf life

Unopened vials

2 years

Reconstituted solution

BESPONSA contains no bacteriostatic preservatives. The reconstituted solution must be used immediately. If the reconstituted solution cannot be used immediately, it may be stored in a refrigerator (2 °C-8 °C). Protect from light and do not freeze.

Diluted solution

The diluted solution must be used immediately or stored at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light and do not freeze.

補遺 I

製品特性概要

▼本剤の安全性監視活動は強化対象である。この安全性監視活動により，新たな安全性情報を迅速に特定できる。医療従事者は副作用が疑われる事象の報告が求められる。副作用の報告方法は4.8 項を参照すること。

1. 販売名

BESPONSA 1 mg 点滴静注用

2. 組成

1 バイアル中にイノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg を含有する。

溶解後（6.6 項参照）は，溶液 1 mL 中にイノツズマブ　オゾガマイシン 0.25 mg を含有する。

イノツズマブ　オゾガマイシンは，二本鎖デオキシリボ核酸（DNA）の切断を引き起こす N–アセチル–γ–カリケアマイシン ジメチルヒドラジド（DMH）と共有結合する遺伝子組換えヒト化 IgG4 κ 抗 CD22 モノクローナル抗体（遺伝子組換え DNA 技術によりチャイニーズハムスターの卵巣細胞で産生）で構成される抗体薬物複合体（ADC）である。

添加物の一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

点滴静注用

白色～類白色の塊または粉末（凍結乾燥製剤）

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

本剤は，再発または難治性の CD22 陽性前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）成人患者に対する単剤の治療薬である。フィラデルフィア染色体陽性（Ph+）の再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL 成人患者は少なくとも 1 回，チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の治療不成功歴を有する患者とする。

4.2. 用法・用量

本剤は，がん治療に十分な知識・経験を持つ医師の監督の下で，十分な蘇生装置が直ちに利用できる環境で投与すること。本剤を再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者に投与する場合，投与開始前にバリデートされた感度の高いアッセイ法によりベースラインの CD22 が陽性（0%超）であることを確認すること。

循環血中にリンパ芽球が存在する患者には，初回投与前に，ヒドロキシウレア，ステロイドまたはビンクリスチンを併用し，末梢血芽球数を 10,000/mm^3 以下にしてから投与することが望ましい。

本剤投与前に，ステロイド，解熱薬および抗ヒスタミン薬の投薬を行うことが望ましい（4.4 項参照）。

高腫瘍量の患者では，本剤投与前に，前投与薬により尿酸値を下げるとともに，十分に水分を補給しておくことが望ましい（4.4 項参照）。

本剤投与中および投与終了後少なくとも 1 時間は，infusion related reaction（以降 infusion reaction）の発現の有無を観察すること（4.4 項参照）。

用量

本剤の 1 投与サイクルは 3～4 週間とする。

造血幹細胞移植（HSCT）を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は 2 サイクルである。2 サイクル投与後に，患者が完全寛解（CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）および微小残存病変（MRD）陰性を達成しない場合は，3 サイクル目の投与を考慮すること（4.4 項参照）。HSCT を施行しない患者には，最大 6 サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。3 サイクル以内に CR/CRi を達成しなかった場合は投与を中止すること。

推奨用法・用量を Table 1 に示す。

初回サイクルの本剤の推奨総投与量は 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。初回サイクルは 3 週間とするが，患者が CR/CRi を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は 4 週間に延長してもよい。

2 サイクル目以降の本剤の推奨総投与量は，CR/CRi を達成した患者には 1.5 mg/m^2 であり，第 1 日（0.5 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。また，CR/CRi を達成していない患者には 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。

Table 1.　初回サイクルおよび寛解状態に応じた 2 サイクル目以降の用法・用量

	第 1 日	第 8 日 [a]	第 15 日 [a]
初回サイクルの用法・用量			
すべての患者			
用量（mg/m^2）	0.8	0.5	0.5
サイクル期間		21 日 [b]	
寛解状態に応じた 2 サイクル目以降の用法・用量			
CR[c] または CRi[d] を達成した患者			
用量（mg/m^2）	0.5	0.5	0.5
サイクル期間		28 日 [e]	
CR[c] または CRi[d] を達成していない患者			
用量（mg/m^2）	0.8	0.5	0.5
サイクル期間		28 日 [e]	

CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解

a. ±2 日（投与間隔は 6 日以上とすること）。

b. CR または CRi を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は，1 投与サイクルを 28 日まで延長することができる（第 21 日から 7 日間は休薬する）。

c. CR は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の完全回復［血小板数が 100×10^9/L 以上かつ好中球絶対数（ANC）が 1×10^9/L 以上］および髄外病変の消失と定義する。

d. CRi は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の未回復（血小板数が 100×10^9/L 未満または ANC が 1×10^9/L 未満）および髄外病変の消失と定義する。

e. 第 21 日から 7 日間は休薬する。

用量調節

患者の安全性および忍容性に応じて本剤の用量を調節すること（4.4 項参照）。副作用により，本剤の休薬，減量または中止が必要となることがある（4.4 項および 4.8 項参照）。本剤の毒性により減量した場合，再度増量しないこと。

血液毒性および非血液毒性による本剤の休薬または中止の基準をそれぞれ Table 2 および Table 3 に示す。好中球減少症または血小板減少症が発現した場合，投与サイクル中（第 8 日または第 15 日）に本剤を休薬する必要はないが，非血液毒性が発現した場合は投与サイクル中に本剤を休薬することが望ましい。

Table 2.　血液毒性による休薬

血液毒性 本剤投与前のレベル	毒性および休薬の基準
投与前の ANC が 1×10^9/L 以上 投与前の血小板数が 50×10^9/L 以上 [a]	ANC が減少した場合，ANC が 1×10^9/L 以上に回復するまで休薬する。 血小板数が減少した場合，血小板数が 50×10^9/L 以上 [a] に回復するまで休薬する。
投与前の ANC が 1×10^9/L 未満または血小板数が 50×10^9/L 未満 [a]	ANC または血小板数が減少した場合，少なくとも以下のいずれかを満たすまで休薬する。 ・ANC および血小板数が少なくとも前サイクルのベースライン値に回復すること ・ANC が 1×10^9/L 以上および血小板数が 50×10^9/L 以上 [a] に回復すること ・病態が安定または改善しており（直近の骨髄評価に基づく），ANC および血小板数の減少が原疾患に起因するものであると判断されること（本剤による毒性とみなされないこと）

ANC：好中球絶対数
a. 輸血により回復した血小板数ではないこと。

Table 3.　非血液毒性による休薬，中止

非血液毒性	休薬または中止の基準
VOD/SOS またはその他の重度の肝毒性	投与を中止する（4.4 項参照）。
総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍超	ジルベール症候群または溶血による場合を除き，投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復しない場合は，投与を中止する（4.4 項参照）。
infusion reaction	点滴投与を中断し，適切な処置を行う。infusion reaction の重症度に応じて，点滴投与の中止またはステロイドおよび抗ヒスタミン薬の投与を検討する。重度または生命を脅かす infusion reaction の場合，投与を中止する（4.4 項参照）。
グレード 2[a] 以上の本剤に関連する非血液毒性	各投与前にグレード 1 または本剤による治療開始前のグレードに回復するまで休薬する。

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN：基準値上限，SOS：類洞閉塞症候群，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a. 重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）Version 3.0 に従った。

本剤の毒性による休薬期間に応じた用量調節の基準を Table 4 に示す。

Table 4.　毒性による本剤の休薬期間に応じた用量調節の基準

毒性による休薬期間	用量調節
7 日未満（サイクル内）	次投与を延期する（投与間隔を 6 日以上とする）。
7 日以上	当該サイクル内の次投与を行わない。
14 日以上	回復した場合，次サイクルでは総投与量を 25%減量する。さらに用量調節が必要な場合，次サイクル以降は 1 投与サイクル内の投与回数を 2 回に減らす。総投与量を 25%減量し，さらに 1 投与サイクル内の投与回数を 2 回に減らしても忍容性がない場合は，投与を中止する。
29 日以上	本剤の投与中止を検討する。

特別な患者集団

高齢者

年齢に基づく開始用量の調節は必要ないと考えられた（5.2 項参照）。

肝機能障害

本剤投与前の総ビリルビン値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）/アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 2.5 倍以下であれば，本剤の開始用量を調節する必要はない（5.2 項参照）。本剤投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍超の肝機能障害を有する患者における本剤の十分な安全性情報は得られていない。ジルベール症候群または溶血による場合を除き，投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下に回復するまで休薬すること。回復しない場合は，投与を中止すること（Table 3 および 4.4 項参照）。

腎機能障害

本剤を軽度，中等度または重度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）がそれぞれ 60～89 mL/min，30～59 mL/min または 15～29 mL/min］を有する患者に投与する場合，開始用量の調節は必要ない（5.2 項参照）。イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性および有効性は，末期腎不全患者では検討されていない。

小児

0 歳～18 歳未満の小児に対する本剤の安全性および有効性は確立されていない。小児への投与に関するデータは得られていない。

用法

本剤は 1 時間かけて点滴静注する。

急速静注またはボーラス投与は行わないこと。

本剤は投与前に溶解および希釈すること。本剤の溶解および希釈の手順は 6.6 項を参照すること。

4.3. 禁忌

- 本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加物に対して過敏症を有する患者。
- 重症の静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）の既往歴もしくは現病歴のある患者。
- 重篤な肝疾患（例，肝硬変，結節性再生性過形成，活動性肝炎）の現病歴のある患者。

4.4. 警告および使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的医薬品のトレーサビリティを改善するため，患者の記録には投与薬剤の商品名およびロット番号を明確に記載すること。

静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝毒性

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した再発または難治性の ALL 患者において，肝機能検査値上昇および重度，生命を脅かす，あるいは死亡に至る VOD/SOS を含む肝毒性が認められた（4.8 項参照）。本剤は再発または難治性の ALL 患者において，上述のような肝毒性のリスクを顕著に上昇させる。このリスク上昇は特に HSCT を施行歴のある患者に認められた。

本剤投与後の HSCT 施行後の VOD/SOS の発現頻度は次の患者集団で 50%以上であった。
・アルキル化剤 2 剤による HSCT の前処置を受けた患者
・年齢 65 歳以上の患者
・HSCT 施行前の血清ビリルビン値が基準値上限（ULN）以上の患者

アルキル化剤 2 剤による HSCT の前処置は避けること。HSCT の前処置としてアルキル化剤 2 剤の投与が避けられない患者については，本剤投与前にベネフィットとリスクを慎重に検討すること。

HSCT 施行前の血清ビリルビン値が ULN 以上の患者に本剤投与後の HSCT を施行する場合，施行前にベネフィットとリスクを慎重に検討すること。このような患者に HSCT を施行した場合は VOD/SOS の徴候および症状を注意深く観察すること（4.2 項参照）。

HSCT 後の VOD/SOS 発現リスクの上昇に関連するその他の要因は，年齢 55 歳以上，肝疾患／肝炎の既往歴，サルベージ療法（次数が多い），投与サイクル数（多い）であった。

HSCT 施行歴のある患者には本剤の投与を慎重に検討すること。臨床試験で本剤の投与を受けた再発または難治性の ALL 患者には，本剤投与前 4 ヵ月以内に HSCT を受けた患者はいなかった。

肝疾患の既往歴のある患者に本剤を投与する場合は，現病歴として重篤な肝疾患を有していないか慎重に検査（例，超音波検査，ウイルス性肝炎検査など）すること（4.3 項参照）。

HSCT 施行を予定している患者は，VOD/SOS の発現リスクを低減させるため，本剤投与を 2 サイクル（最大 3 サイクル）とすることが望ましい（4.2 項参照）。

本剤を投与するすべての患者に対して，特に HSCT 施行後は，総ビリルビン値の上昇，肝腫大（痛みを伴う場合がある），急激な体重増加および腹水など，VOD/SOS の徴候および症状を注意深く観察すること。総ビリルビン値のみの確認では，VOD/SOS のリスクがある患者すべてを特定することはできない可能性がある。すべての患者を対象に，本剤の各投与の前後に，ALT，AST，総ビリルビン，アルカリホスファターゼなどの肝機能検査値を測定すること。肝機能検査値異常が認められた患者では，肝機能検査値ならびに肝毒性の徴候および症状をさらに頻回に観察することが望ましい。HSCT を施行する患者は，HSCT 施行後 1 ヵ月間は頻回に肝機能検査値を測定し，その後は標準的な医療習慣に従って測定頻度を下げること。肝機能検査値が上昇した場合，必要に応じて本剤の休薬，減量または中止等の処置を行うこと（4.2 項参照）。

VOD/SOS が発現した場合は本剤の投与を中止する（4.2 項参照）。重度の VOD/SOS が発現した場合は，標準的な医療習慣に従い処置を行う。

骨髄抑制／血球減少症

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，生命を脅かすものを含む，好中球減少症，血小板減少症，貧血，白血球減少症，発熱性好中球減少症，リンパ球減少症および汎血球減少症が報告されている（4.8 項参照）。

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，好中球減少症および血小板減少症に伴う併発症（感染症および出血）が一部の患者に認められた（4.8 項参照）。

本剤投与前に全血球数を測定するとともに，本剤の投与期間中は，感染症，出血またはその他の骨髄抑制に起因する徴候および症状を観察すること。必要に応じて，抗感染症薬を予防投与し，本剤の投与期間中および投与後にサーベイランス検査を行うこと。

重度の好中球減少症または血小板減少症を含め，重度の感染症，出血またはその他の骨髄抑制が認められた場合には，本剤を休薬，減量または中止すること（4.2 項参照）。

Infusion reaction

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，infusion reaction が認められた（4.8 項参照）。

本剤投与前に，ステロイド，解熱薬および抗ヒスタミン薬の前投薬を行うことが望ましい（4.2 項参照）。

本剤投与中および投与終了後少なくとも 1 時間は，低血圧，ほてり，呼吸障害などの infusion reaction が認められないか注意深く観察すること。infusion reaction を発現した場合は，点滴投与を中断し，適切な処置を行うこと。infusion reaction の重症度に応じて，点滴投与の中止またはステロイドおよび抗ヒスタミン薬の投与を検討すること（4.2 項参照）。重度または生命を脅かす infusion reaction の場合，本剤の投与を中止すること（4.2 項参照）。

腫瘍崩壊症候群（TLS）

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，生命を脅かすまたは死亡に至る可能性のある TLS が認められた（4.8 項参照）。

高腫瘍量の患者では，本剤投与前に，前投与薬により尿酸値を下げるとともに，十分に水分を補給しておくことが望ましい（4.2 項参照）。

TLS の徴候および症状を観察し，発現が認められた場合は標準的な医療習慣に従い処置を行うこと。

QT 間隔延長

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，QT 間隔延長が認められた（4.8 項および 5.2 項参照）。

QT 間隔延長の既往歴またはその素因を有する患者，QT 間隔を延長することが知られている薬剤の投与を受けている患者（4.5 項参照）および電解質異常を有する患者では，本剤を慎重に投与すること。投与開始前に心電図（ECG）および電解質検査を実施し，本剤による治療中は定期的に観察すること（4.8 項および 5.2 項参照）。

アミラーゼおよびリパーゼの増加

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，アミラーゼおよびリパーゼの増加が認められた（4.8 項参照）。

アミラーゼおよびリパーゼの増加について注意して観察すること。肝胆道系疾患の発現に注意し，発現した場合には標準的な医療習慣に従い処置を行うこと。

予防接種

本剤投与中または投与後のウイルス生ワクチンによる予防接種の安全性について，試験は行われていない。少なくとも本剤投与前 2 週間，投与期間中および最終投与サイクル後 B 細胞数が回復するまでの期間は，ウイルス生ワクチンの投与は望ましくない。

4.5. 薬物相互作用

本剤のヒトでの薬物相互作用試験は実施されていない（5.2 項参照）。

In vitro より，イノツズマブ　オゾガマイシンをシトクロム P450（CYP）またはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）の阻害薬または誘導薬と併用しても，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH の曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。また，イノツズマブ　オゾガマイシンおよび N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH は，CYP の基質に対して影響を及ぼす可能性は低く，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH は，UGT または主要な薬物トランスポーターの基質に対して影響を及ぼす可能性は低い。

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，QT 間隔延長が認められている（4.4 項参照）。このため，QT 間隔を延長することが知られている薬剤またはトルサード ド ポアント

を誘発する薬剤と本剤の併用については慎重に考慮する必要がある。このような薬剤と併用する場合は QT 間隔をモニタリングすること（4.4 項，4.8 項および 5.2 項参照）。

4.6. 受胎能，妊婦，授乳婦

妊娠可能な女性／男性および女性における避妊

妊娠可能な女性は，本剤の投与期間中は妊娠を避けること。

女性は，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 8 ヵ月間は，効果の高い避妊法を使用すること。パートナーが妊娠する可能性のある男性は，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 5 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用すること。

妊婦

妊婦に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの使用に関するデータはない。非臨床試験での安全性所見から，イノツズマブ　オゾガマイシンを妊婦に投与すると胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性が示されている。動物を用いた試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。

妊娠中は母親への有益性が胎児への危険性を上回り，本剤の投与が妥当と判断される場合を除き，本剤を投与しないこと。妊婦，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間中に妊娠する可能性のある患者またはパートナーが妊娠している男性患者に投与する場合は，胎児に危険が及ぶ可能性があることを説明すること。

授乳婦

イノツズマブ　オゾガマイシンまたはその代謝物について，母乳中への移行，受乳児への影響または乳汁分泌への影響に関するデータはない。受乳児に副作用が発現する可能性があることから，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 2 ヵ月間は授乳しないこと（5.3 項参照）。

受胎能

非臨床試験での安全性所見から，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与により男性および女性の受胎能が低下する可能性がある（5.3 項参照）。患者の受胎能に関する情報は得られていない。男女ともに，投与前に妊孕性温存について助言すること。

4.7. 自動車の運転，機械の操作

自動車の運転および機械の操作の能力に対する本剤の中等度の影響が認められている。本剤の投与期間中，患者に疲労が生じる可能性がある（4.8 項参照）。自動車の運転および機械の操作をする際には注意するよう患者に指導すること。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

主な副作用（発現頻度 20%以上）は，血小板減少症（51%），好中球減少症（49%），感染症（48%），貧血（36%），白血球減少症（35%），疲労（35%），出血（33%），発熱（32%），悪心（31%），

頭痛（28%），発熱性好中球減少症（26%），トランスアミナーゼ上昇（26%），腹痛（23%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（21%），および高ビリルビン血症（21%）であった。

本剤群の主な重篤な副作用（発現頻度 2%以上）は，感染症（23%），発熱性好中球減少症（11%），出血（5%），腹痛（3%），発熱（3%），VOD/SOS（2%）および疲労（2%）であった。

副作用の一覧表

本剤の投与を受けた，再発または難治性の ALL 患者に認められた副作用を Table 5 に示す。

副作用は，器官別大分類（SOC）別および以下の頻度分類別に示す：very common（1/10 以上），common（1/100 以上 1/10 未満），uncommon（1/1000 以上 1/100 未満），rare（1/10,000 以上 1/1000 未満），very rare（1/10,000 未満），not known（入手可能なデータから推定できない）。各頻度分類内では，重症度の高い順に副作用を示す。

Table 5.　本剤群の再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL 患者に認められた副作用

MedDRA 器官別大分類	Very common	Common
感染症および寄生虫症	感染症（48%）[a]［敗血症および菌血症（16%），真菌感染（9%），下気道感染（12%），上気道感染（12%），細菌感染（1%），ウイルス感染（8%），消化管感染（4%），皮膚感染（4%）］	
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症（26%） 好中球減少症（49%） 血小板減少症（51%） 白血球減少症（35%） リンパ球減少症（18%） 貧血（36%）	汎血球減少症[b]（2%）
免疫系障害		過敏症（1%）
代謝および栄養障害	食欲減退（12%）	腫瘍崩壊症候群（2%） 高尿酸血症（4%）
神経系障害	頭痛（28%）	
血管障害	出血[c]（33%）［中枢神経系出血（1%），上部消化管出血（5%），下部消化管出血（4%），鼻出血（15%）］	
胃腸障害	腹痛（23%） 嘔吐（15%） 下痢（17%） 悪心（31%） 口内炎（13%） 便秘（17%）	腹水（4%） 腹部膨満（6%）
肝胆道系障害	高ビリルビン血症（21%） トランスアミナーゼ上昇（26%） GGT 増加（21%）	静脈閉塞性肝疾患（類洞閉塞症候群）［3%（HSCT 施行前）[d]］
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱（32%） 疲労（35%） 悪寒（11%）	
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加（13%）	心電図 QT 延長（1%） アミラーゼ増加（5%） リパーゼ増加（9%）
傷害，中毒および処置合併症	infusion reaction（10%）	

副作用には，サイクル 1 第 1 日の初回投与から最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん療法（HSCT を含む）の開始前に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象を含む。
ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 の基本語を用いて集計した。
ALL：急性リンパ性白血病，ECG：心電図，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，HSCT：造血幹細胞移植
a. 感染症にはその他の感染症（11%）も含まれる。1 例で 2 種類以上の感染症が認められた患者も含まれる。
b. 汎血球減少症に含まれる基本語：骨髄機能不全，有熱性骨髄無形成および汎血球減少症。
c. 出血にはその他の出血（16%）も含まれる。1 例で 2 種類以上の出血が認められた患者も含まれる。
d. 第 56 日に VOD/SOS が発現した，HSCT 未施行の 1 例を含む。本剤投与後の HSCT 施行後では 17 例に VOD/SOS が発現した。

副作用の説明

静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝毒性

主要な臨床試験（164 例）で，本剤投与期間中，投与終了後または本剤投与後の HSCT 施行後に，VOD/SOS が 22 例（13%）に認められた。このうち 5 例（3%）は，本剤投与期間中または本剤投与後に HSCT 未施行で VOD/SOS が発現した。一方，本剤投与後に HSCT を施行した 77 例中（本

剤投与後 HSCT 施行前にサルベージ療法を受けた 6 例を含む），VOD/SOS が発現した患者は 17 例（22%）であった。HSCT 施行後に VOD/SOS が発現した 17 例中 5 例は VOD/SOS により死亡した。

本剤投与期間中または本剤投与後に HSCT 未施行で認められた VOD/SOS の発現時期は，すべて本剤投与後 56 日以内であった。本剤投与後の HSCT 施行後に認められた VOD/SOS の HSCT 施行から発現するまでの期間の中央値は 15 日（範囲：3～57 日）であった。本剤投与後，HSCT 未施行で VOD/SOS が発現した患者 5 例中 2 例は本剤投与前の HSCT 施行歴があった。

HSCT 施行歴を有し，本剤投与後にも HSCT を施行した患者 11 例中，VOD/SOS が発現した患者は 5 例（46%）であった。一方，HSCT 施行歴がなく，本剤投与後にのみ HSCT を施行した患者 66 例中，VOD/SOS が発現した患者は 12 例（18%）であった。

その他のリスク因子に関する VOD/SOS 発現例数は，アルキル化剤 2 剤による HSCT の前処置を受けた患者で 11 例中 6 例（55%）［アルキル化剤 1 剤による HSCT の前処置を受けた患者では 52 例中 8 例（15%）］，55 歳以上の患者で 17 例中 7 例（41%）［55 歳未満の患者では 60 例中 10 例（17%）］，HSCT 施行前の血清ビリルビン値が ULN 以上であった 12 例中 7 例（58%）［HSCT 施行前の血清ビリルビン値が ULN 未満であった患者では 65 例中 10 例（15%）］であった。

主要な臨床試験（164 例）で，高ビリルビン血症およびトランスアミナーゼ上昇はそれぞれ 35 例（21%）および 43 例（26%）で報告された。グレード 3 以上の高ビリルビン血症およびトランスアミナーゼ上昇はそれぞれ 9 例（6%）および 11 例（7%）で報告された。高ビリルビン血症およびトランスアミナーゼ上昇が発現するまでの期間の中央値はそれぞれ 73 日および 29 日であった。

VOD/SOS を含む肝毒性の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

骨髄抑制／血球減少症

主要な臨床試験（164 例）で，血小板減少症および好中球減少症がそれぞれ 83 例（51%）および 81 例（49%）に認められた。グレード 3 の血小板減少症およびグレード 3 の好中球減少症はそれぞれ 23 例（14%）および 33 例（20%）に認められ，グレード 4 の血小板減少症およびグレード 4 の好中球減少症はそれぞれ 46 例（28%）および 45 例（27%）に認められた。生命を脅かす可能性がある発熱性好中球減少症は 43 例（26%）に認められた。

骨髄抑制／血球減少症の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

感染症

主要な臨床試験（164 例）で，重篤な事象を含め，感染症は 79 例（48%）に認められた。主な感染症は，敗血症および菌血症（16%），下気道感染（12%），上気道感染（12%），真菌感染（9%），ウイルス感染（8%），消化管感染（4%），皮膚感染（4%），細菌感染（1%）であった。死亡に至った感染症として，肺炎，好中球減少性敗血症，敗血症，敗血症性ショック，シュードモナス性敗血症が 8 例（5%）に認められた。

感染症の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

出血

主要な臨床試験（164 例）で，出血は 54 例（33%）に認められたが，大部分が軽度であった。主な出血は，鼻出血（15%），上部消化管出血（5%），下部消化管出血（4%），中枢神経系出血（1%）であった。グレード 3 または 4 の出血は 8 例（5%）に認められ，グレード 5 の出血（腹腔内出血）が 1 例に認められた。

出血の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

Infusion reaction

主要な臨床試験（164 例）で，infusion reaction が 17 例（11%）に認められた。いずれもグレード 2 以下であった。infusion reaction は，概してサイクル 1 のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与終了直後に発現し，処置なく，または適切な処置で回復した。

infusion reaction の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

腫瘍崩壊症候群（TLS）

主要な臨床試験（164 例）で，生命を脅かすまたは死亡に至る可能性のある TLS が 4 例（2%）に認められた。グレード 3 または 4 の TLS は 3 例（2%）に認められた。TLS は本剤の投与終了後に発現したが，処置により回復した。

TLS の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

QT 間隔延長

主要な臨床試験（164 例）で，QTcF 間隔（Fridericia の式で補正）がベースラインから 60 msec 以上増加した患者は 162 例中 4 例（3%）に認められた。QTcF 間隔が 500 msec を超えた患者はいなかった。グレード 2 の QT 延長は 164 例中 2 例（1%）に認められた。グレード 3 以上の QT 延長およびトルサード ド ポアントは認められなかった

定期的な心電図検査および電解質検査については，4.4 項を参照のこと。

アミラーゼおよびリパーゼの増加

主要な臨床試験（164 例）で，アミラーゼおよびリパーゼの増加がそれぞれ 8 例（5%）および 15 例（9%）に認められた。グレード 3 以上のアミラーゼ増加およびグレード 3 以上のリパーゼ増加はそれぞれ 3 例（2%）および 7 例（4%）に認められた。

定期的なアミラーゼおよびリパーゼの増加の観察については，4.4 項を参照のこと。

免疫原性

再発または難治性の ALL 患者 236 例中 7 例（3%）が抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体陽性と判定された。抗イノツズマブ　オゾガマイシン中和抗体陽性と判定された患者はいなかった。抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体陽性と判定された患者において，母集団薬物動態解析の結

果，本剤のクリアランスの影響は認められなかった。評価可能例数が少なく，有効性または安全性プロファイルに対する抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体の影響は評価できなかった。

副作用が疑われる事象の報告

承認後の医薬品について副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより，医薬品の有益性と危険性のバランスの継続的な検討が可能となる。医療従事者は，Appendix V に記載する各国の報告システムにより，副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

再発または難治性の ALL 患者を対象とした臨床試験におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの最高単回投与量および反復投与量は，1 投与サイクルあたりそれぞれ 0.8 mg/m^2 および 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与した（4.2 項参照）。過量投与により，推奨用量で発現する副作用と同様の副作用が発現する可能性がある（4.8 項参照）。

過量に投与した場合，投与を一時中断し，肝毒性および血液毒性を観察すること（4.2 項参照）。すべての毒性が回復した場合，適正な用量で本剤の投与再開を検討すること。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：抗腫瘍薬，その他の抗腫瘍薬，モノクローナル抗体，ATC コード：L01XC26

作用機序

イノツズマブ　オゾガマイシンは N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH と CD22 を標的とするモノクローナル抗体が共有結合した ADC である。イノツズマブは，ヒト CD22 抗原を特異的に認識するヒト化 IgG4 抗体である。低分子化合物である N–アセチル–γ–カリケアマイシンは，細胞毒性を有する薬物である。

N–アセチル–γ–カリケアマイシンは，酸解離性リンカーを介して抗体と共有結合している。非臨床データから，イノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果は，ADC が CD22 発現腫瘍細胞と結合して ADC-CD22 複合体の内在化が起こり，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH がリンカーの加水分解により細胞内に放出されることで生じることが示唆されている。N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH が活性化されると二本鎖 DNA の切断が誘発され，その結果，細胞周期が停止してアポトーシス細胞死が起こる。

臨床における有効性および安全性

1 次または 2 次サルベージ療法の適応となる再発または難治性 ALL 患者 - 試験 1

多施設共同，無作為割り付け，非盲検，国際共同，第 3 相試験（試験 1）において，CD22 陽性再発または難治性 ALL 患者における本剤の安全性および有効性を評価した。本試験では被験者を本剤群［164 例（投与例 164 例）］または治験担当医師が選択した標準化学療法群［162 例（投与例 143 例）: FLAG[a] 102 例（投与例 93 例），ミトキサントロンおよびシタラビン（MXN/AraC）38 例（投与例 33 例），高用量シタラビン（HIDAC）22 例（投与例 17 例）］に無作為に割り付けた。

18 歳以上のフィラデルフィア染色体陰性（Ph-）もしくは Ph+の再発または難治性の CD22 陽性前駆 B 細胞性 ALL 患者を対象とした。

CD22 の発現は骨髄穿刺で採取した試料をフローサイトメトリー法で評価した。骨髄穿刺の試料が適切でない場合は末梢血の試料を用いた。また，骨髄穿刺および末梢血の試料がともに不適切な場合は，代替法として免疫組織化学法で評価した。

臨床試験では各施設の検査は中央検査機関の検査と比較して感度が低い検査機関もあった。したがって，バリデートされた高感度の検査を行うこと。

骨髄中の芽球が 5%以上，1 次または 2 次サルベージ療法の適応となる Ph-または Ph+の再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL の 18 歳以上の患者を対象とした。Ph+の患者は，第二世代または第三世代のチロシンキナーゼ阻害薬および標準的化学療法による治療歴が 1 回以上あり，その治

[a] フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）

療で奏効が認められなかったことを要件とした。患者に投与した用量を Table 1（4.2 項参照）に示す。

主要評価項目は，EAC 判定による CR/CRi および OS とした。副次評価項目は，MRD 陰性（4.2 項の Table 1 参照），寛解持続期間（DoR），HSCT 施行率および無増悪生存（PFS）期間とした。CR/CRi，MRD および DoR は，最初に無作為割り付けした 218 例を対象として解析し，OS，PFS および HSCT 施行率は全 326 例の無作為割り付け患者を対象として解析した。

無作為割り付けした全 326 例（ITT 集団）のうち，215 例（66%）は 1 次サルベージ療法で，108 例（33%）は 2 次サルベージ療法であった。年齢の中央値は 47 歳（範囲：18～79 歳）で，206 例（63%）が初回寛解の持続期間が 12 ヵ月未満であり，55 例（18%）が本剤または治験担当医師が選択した標準化学療法を受ける前に HSCT 施行歴があった。276 例（85%）が Ph-であった。Ph+患者 49 例（15%）のうち，4 例は TKI 治療歴がなく，28 例は 1 回の TKI 治療歴を，17 例は 2 回の TKI 治療歴を有していた。主な TKI はダサチニブ 42 例，次いでイマチニブ 24 例であった。

最初に無作為割り付けした 218 例のベースライン特性は本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群で類似していた。

326 例（ITT 集団）のうち，各施設および中央検査機関の両方で CD22 発現状況を評価できた患者は 253 例であり，ベースライン時に CD22 陽性（70%以上）であった患者は，施設検査で 231 例（91.3%），中央検査機関の検査で 130 例（51.4%）であった。

この試験の有効性の結果を Table 6 に示す。

Table 6.　18 歳以上の再発または難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）患者（1 または 2 回の治療歴を有する）における有効性の結果(試験 1)

	本剤 (N=109)	**HIDAC，FLAG または MXN/Ara-C (N=109)**
CR[a]/CRi[b]; n (%) [95% CI]	88 (80.7%) [72.1-87.7]	32 (29.4%) [21.0-38.8]
	両側 p< 0.0001	
CR[a]; n (%) [95% CI]	39 (35.8%) [26.8-45.5]	19 (17.4%) [10.8-25.9]
	両側 p= 0.0022	
CRi[b]; n (%) [95% CI]	49 (45.0%) [35.4-54.8]	13 (11.9%) [6.5-19.5]
	両側 p< 0.0001	
CR/CRi を達成した患者における MRD 陰性[c]率[d] (%) [95% CI]	69/88 (78.4%) [68.4-86.5]	9/32 (28.1%) [13.7-46.7]
	両側 p< 0.0001	
	本剤 (N=164)	**HIDAC，FLAG または MXN/Ara-C (N=162)**
OS，中央値 [95% CI]	7.7 ヵ月 [6.0-9.2]	6.7 ヵ月 [4.9-8.3]
	HR [95% CI]：0.770 [0.599-0.990] 両側 p= 0.0407	
PFS[e,f]，中央値 [95% CI]	5.0 ヵ月 [3.7-5.6]	1.8 ヵ月 [1.5-2.2]
	HR [95% CI]：0.452 [0.349-0.586] 両側 p< 0.0001	
DoR[g]，中央値 [95% CI]	3.7 ヵ月 [2.8-4.3]	0.0 ヵ月 [-,-]
	HR [95% CI]：0.468 [0.363-0.603] 両側 p< 0.0001	

ANC：好中球絶対数，CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，EAC：評価項目判定委員会，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，HR：ハザード比，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微小残存病変，MXN/AraC：ミトキサントロン，シタラビン，N：患者数，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間。

a　CR（EAC 判定）は，骨髄芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の完全回復［血小板数が 100×10^9/L 以上かつ好中球絶対数（ANC）が 1×10^9/L 以上］および髄外病変の消失。

b　CRi（EAC 判定）は，骨髄芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の未回復（血小板数が 100×10^9/L 未満または ANC が 1×10^9/L 未満）および髄外病変の消失。

c　MRD 陰性は，フローサイトメトリー法で白血病細胞が骨髄有核細胞の 1×10^{-4} 未満（0.01%未満）である場合。

d　割合：MRD 陰性を達成した患者数/EAC 判定で CR/CRi を達成した全患者数。

e　PFS は無作為割付日から以下の事象のうち最も早く認められた日までの期間と定義した：死亡，病勢進行（客観的な進行，CR/CRi からの再発，健康状態の全般的な悪化に起因する投与中止を含む），および CR/CRi 未達成での新たな寛解導入療法または HSCT 施行の開始。

f　PFS の標準的な定義［無作為割付日から以下の事象のうち最も早く認められた日までの期間：死亡，病勢進行（客観的な進行，CR/CRi からの再発）］では，PFS の中央値は本剤群 5.6 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群 3.6 ヵ月で，HR は 0.535（両側 p<0.0001）。

g　寛解持続期間は，治験担当医師の判定で CR[a]または CRi[b]を最初に達成した時点から PFS 事象の発生日（PFS 事象が確認されなかった場合は打ち切り日）までと定義した。解析は ITT 集団を対象として実施し，寛解が認められなかった患者の期間はゼロとし，事象とみなした。

最初に無作為割り付けされた 218 例において，本剤群の EAC 判定による CR/CRi 達成例 88 例のうち，サイクル 1 で CR/CRi を達成した患者は 64 例（73%），サイクル 2 で CR/CRi を達成した患者は 21 例（24%）であった。本剤群でサイクル 3 以降に CR/CRi を達成した患者はいなかった。

最初に無作為割り付けされた 218 例の CR/CRi および MRD の結果は，無作為割り付け例全 326 例の結果と一貫していた。

無作為割り付けされた全 326 例の 24 ヵ月生存率は，本剤群で 22.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9.6%であった。

治験薬投与後に HSCT を受けた患者は，本剤群 164 例中 77 例（47.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 162 例中 33 例（20.4%）であった。このうち，治験薬投与後，他の治療を受けることなく，直接 HSCT を受けた患者は，本剤群 71 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 18 例であった。この本剤群 71 例における，本剤最終投与から HSCT の施行までの期間の中央値は 4.9 週（範囲：1～19 週）であった。投与後 HSCT を受けた患者においては，治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べ，本剤群で OS の改善が認められた。本剤群では HSCT 施行後の早期死亡（100 日までの死亡）率が高かったが，生存率に関するベネフィットが認められた。本剤群の HSCT 施行後の OS の中央値は 11.9 ヵ月（95%CI：8.6～20.6）［治験担当医師が選択した標準化学療法群では HSCT 施行後の OS の中央値は 16.7 ヵ月（95%CI：14.6～27.8）］であり，24 ヵ月生存率は 38.9%（95%CI：27.6%～50.0%）［治験担当医師が選択した標準化学療法群では HSCT 施行後の 24 ヵ月生存率は 35.7%（95%CI：16.3%～55.8%）］であった。

探索的な解析の結果，予後因子がより良好な患者（初回寛解の持続期間が 12 ヵ月以上，1 次サルベージ療法，年齢 55 歳未満，Ph-，HSCT 施行歴なし，投与前に CD22 陽性白血病芽球割合が 90%以上，投与前に末梢血中に白血病芽球なし，投与前のヘモグロビン値 10 g/dL 以上）では，OS が優れていた。一般的に投与前の CD22 発現細胞数が少ない t(4;11)を含む混合系統型白血病（MLL）の遺伝子再構成を有する患者では，本剤投与後または治験担当医師が選択した標準化学療法投与後の OS の転帰が不良であった。治験薬投与後に MRD 陰性を達成し，投与後に HSCT を施行した患者では，OS の転帰が改善した。

患者報告アウトカムの評価で，本剤群は多くの機能および症状の評価項目において，治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べ，良好な結果であった。European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire（EORTC QLQ-C30）を用いた評価で，本剤群で，治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べ有意に優れていた項目は，身体機能（ベースライン後の推定平均値：本剤群 75.0，治験担当医師が選択した標準化学療法群 68.1，p=0.0139，以下同順），日常役割機能（64.7，53.4，p=0.0065），社会機能（68.1，59.8，p=0.0336）および食欲不振（17.6，26.3，p=0.0193）であった。統計的な有意差は認められなかったものの，本剤群のほうが良好な結果が認められた項目は，全身健康状態/QOL（62.1，57.8，p=0.1572），認知機能（85.3，82.5，p=0.1904），呼吸困難（14.7，19.4，p=0.1281），下痢（5.9，8.9，p=0.1534），疲労（35.0，39.4，p=0.1789），悪心および嘔吐（8.7，10.4，p=0.4578），経済的負担（29.5，32.0，p=0.4915），不眠症（25.4，27.1，p=0.6207），疼痛（21.3，22.0，p=0.8428）であった。一方，統計的な有意差は認められなかったものの，治験担当医師が選択した標準化学療法群のほうが良好な結果が認められた項目は，情緒機能（77.4，79.6，p=0.3307），便秘（12.1，10.7，p=0.6249）であった。EuroQol-5D（EQ-5D）を用いた評価では，統計的な有意差は認められなかったものの，EQ-5D index（0.80, 0.76, p=0.1710）および EQ visual analogue scale（EQ-VAS）（67.1, 62.5, p=0.1172）において本剤群のほうが良好な結果が認められた。

2 回以上の ALL 治療歴がある再発または難治性 ALL 患者 - 試験 2

単群，非盲検，多施設共同，第 1/2 相試験（試験 2）において，本剤の安全性および有効性を評価した。再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL の 18 歳以上の患者を対象とした。

スクリーニングした 93 例中 73 例が本剤の投与を受けた。年齢の中央値は 45 歳（範囲：20～79 歳）で，2 次以上のサルベージ療法の患者は 76.4%，HSCT 施行歴を有する患者は 31.9%，Ph+の患者は 22.2%であった。主な投与中止理由は病勢進行/再発 30 例（41.7%），抵抗性疾患 4 例（5.6%），HSCT 18 例（25.0%）および有害事象 13 例（18.1%）であった。

第 1 相パートでは，本剤 3 用量［1.2 mg/m^2（3 例），1.6 mg/m^2（12 例）または 1.8 mg/m^2（22 例）］を 37 例に投与し，本剤の推奨用量を 1 投与サイクル（28 日）あたり 1.8 mg/m^2 と決定した。投与は第 1 日に 0.8 mg/m^2，第 8 日および第 15 日に 0.5 mg/m^2 と 3 回に分けて投与し，CR/CRi 達成後は減量することとした。

第 2 相パートでは，ALL に対して 2 レジメン以上の治療歴を有する患者および少なくとも 1 回，TKI 治療が不成功であった Ph+B 細胞性 ALL 患者を対象とした。Ph+B 細胞性 ALL 患者 9 例中，1 回の TKI 治療歴を有していた患者は 1 例で，TKI 治療歴を有してなかった患者は 1 例であった。

本試験の有効性の結果を Table 7 に示す。

Table 7.　18 歳以上の再発または難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）患者（2 回以上の治療歴を有する）における有効性の結果（試験 2）

	本剤 (N=35)
CR[a]/CRi[b]; n (%) [95% CI]	24 (68.6%) [50.7-83.2]
CR[a]; n (%) [95% CI]	10 (28.6%) [14.6-46.3]
CRi[b]; n (%) [95% CI]	14 (40.0%) [23.9-57.9]
DoR[f]，中央値 [95% CI]	2.2 ヵ月 [1.0-3.8]
CR/CRi を達成した患者における MRD 陰性[c]率[d] (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53.3-90.2]
PFS[e]，中央値 [95% CI]	3.7 ヵ月 [2.6-4.7]
OS，中央値 [95% CI]	6.4 ヵ月 [4.5-7.9]

ANC：好中球絶対数，CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微小残存病変，N：患者数，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間。
a,b,c,d,e,f　定義は Table 6 参照（ただし，本試験の CR/CRi 判定は EAC 判定ではない）

第 2 相パートでは，35 例中 8 例（22.9%）が治験薬投与後に HSCT を受けた。

小児集団

欧州医薬品庁（EMA）は，再発または難治性 ALL の小児患者（部分集団）における本剤の試験結果の提出義務を延期した（小児への投与については 4.2 項参照）。

5.2. 薬物動態学的特性

再発または難治性の ALL 患者に本剤の推奨用量 1.8 mg/m^2/cycle を投与したところ，曝露量はサイクル 4 までに定常状態に達した（4.2 項参照）。イノツズマブ　オゾガマイシンの平均最高血清中濃度（C_{max}）（標準偏差）は 308 ng/mL（362）であった。1 サイクルあたりの平均総 AUC（標準偏差）は 100 μg•h/mL（32.9）であった。

分布

In vitro では，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH のヒト血漿蛋白に対する結合率は約 97%であった。In vitro では，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH は，P-糖タンパク質（P-gp）の基質であった。本剤の定常状態におけるヒトでの総分布容積は約 12 L であった。

代謝

In vitro では，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH は，主に非酵素的な還元で代謝された。N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH のヒト血清中濃度は，概して定量下限値（50 pg/mL）未満であった。

排泄

イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態は，線形クリアランスおよび時間依存性クリアランスを含む 2-コンパートメントモデルによって説明された。再発または難治性の ALL 患者 234 例において，イノツズマブ　オゾガマイシンの定常状態におけるクリアランスは 0.0333 L/h であり，サイクル 4 終了時の終末相における消失半減期（$t_{½}$）は 12.3 日であった。反復投与後，イノツズマブ　オゾガマイシンは Cycle 1 と比べ Cycle 4 で 5.3 倍の蓄積が推測された。

765 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果，体表面積がイノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態に大きく影響を及ぼすことが確認された。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は体表面積に基づいて決定する（4.2 項参照）。

年齢，人種および性別

母集団薬物動態解析の結果，年齢，人種および性別はイノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態に対して大きく影響しなかった。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者に対して，イノツズマブ　オゾガマイシンの正式な薬物動態試験は実施されていない。

765 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果，米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group（NCI ODWG）基準のカテゴリーB1（総ビリルビン値が ULN 以下で AST が ULN を超えている。133 例）またはカテゴリーB2（総ビリルビン値が ULN の 1.0 倍超～1.5 倍で AST のレベルは問わない。17 例）に該当する肝機能障害患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは肝機能正常患者（総ビリルビン値および AST が ULN 以下。611 例）と同程度であった（4.2 項参照）。NCI ODWG 基準のカテゴリーC（総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超～3 倍で AST のレベルは問わない）に該当する 3 例およびカテゴリーD（総ビリルビン値が ULN の 3 倍超で AST のレベルは問わない）に該当する 1 例では，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランス低下は認められなかった。

腎機能障害

腎機能障害を有する患者に対して，イノツズマブ　オゾガマイシンの正式な薬物動態試験は実施されていない。

765 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは軽度（CL_{cr} が 60～89 mL/min。237 例），中等度（CL_{cr} が 30～59 mL/min。122 例）または重度（CL_{cr} が 15～29 mL/min。4 例）の腎機能障害を有する患者と腎機能正常患者（CL_{cr} が 90 mL/min 以上。402 例）で同程度であった（4.2 項参照）。イノツズマブ　オゾガマイシンは末期腎不全患者においては検討されていない（4.2 項参照）。

心臓電気生理学

再発または難治性の ALL 患者またはその他の血液がん患者 250 例を対象に，1 投与サイクルを 21～28 日として，イノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2/cycle（各サイクルの第 1 日に 0.8 mg/m^2，第 8 日および第 15 日にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）または 1.8 mg/m^2（4 週間に 1 回）の用量で投与したときのデータを用いて曝露–反応解析を行った。その結果，QTcF 間隔の中央値は，再発または難治性の ALL 患者における平均 C_{max} の推定値（371 ng/mL）では，ベースラインから 2.53 msec（97.5 パーセンタイル値：4.92 msec）増加し，その 1.5 倍の濃度（569 ng/mL）では，ベースラインから 3.87 msec（97.5 パーセンタイル値：7.54 msec）増加した。

再発または難治性の ALL 患者を対象とした無作為割り付け試験（試験 1）では，本剤群の 162 例中 4 例（3%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 124 例中 3 例（2%）で QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加した。QTcF 間隔が 500 msec を超えた患者は，本剤群では認められなかったが，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 124 例中 1 例（1%）で認められた（4.8 項参照）。QTcF 間隔のベースラインからの最大変化の平均値（90%CI）は，本剤群で 16.5 msec（14.3～18.7 msec），治験担当医師が選択した標準化学療法群では 10.8 msec（8.0～13.6 msec）であった。QTcF 間隔のベースラインからの変化に関する中心傾向の解析の結果，両側 90%CI の上限値は，本剤群では 21.1 msec（サイクル 4，第 1 日，投与後 1 時間に観測），治験担当医師が選択した標準化学療法群では 21.2 msec（サイクル 2，第 1 日，投与後 1 時間に観測）であった。

5.3. 非臨床安全性データ

反復投与毒性

動物における主な標的臓器毒性は肝臓，骨髄およびリンパ系器官ならびにそれに伴う血液学的所見，腎臓および神経系で認められた。その他の変化として，雄性および雌性生殖器への影響（下記参照）ならびに前腫瘍性および腫瘍性肝病変（下記参照）が認められた。肝臓および神経系で認められた影響を除き，ほとんどの影響は回復または回復傾向を示した。動物で認められた不可逆性の所見のヒトとの関連性は不明である。

遺伝毒性

イノツズマブ　オゾガマイシンは in vivo にて，雄マウスの骨髄において染色体異常を誘発した。この所見は，カリケアマイシンなどのエンジイン抗腫瘍性抗生物質で知られている DNA 切断の誘発と一致している。イノツズマブ　オゾガマイシンは，試験可能な最高濃度でも in vitro の復帰突然変異（Ames）試験において変異原性を示さなかった。

がん原性

イノツズマブ　オゾガマイシンの正式ながん原性試験は実施されていないが，毒性試験において，ヒト臨床曝露量の約 0.3 倍以上（AUC に基づく）の用量にて，ラットの肝臓にオーバル細胞の過形成，変異細胞巣および肝細胞腺腫が認められた。サルでは，26 週間の投与期間の終了時に 1 例にヒト臨床曝露量の約 3.1 倍（AUC に基づく）の用量で変異肝細胞巣が認められた。これらの動物所見とヒトとの関連性は不明である。

生殖毒性

交尾前および妊娠 1 週にイノツズマブ　オゾガマイシンを母動物毒性量（AUC に基づくヒト臨床曝露量の約 2.3 倍）で雌ラットに投与したところ，胚・胎児毒性として胚吸収の増加および生存胚の減少が認められた。母動物毒性量では，胎児体重の低値，骨化遅延などの胎児成長遅延も認められた。ラットの胎児成長遅延はヒト臨床曝露量の約 0.4 倍（AUC に基づく）でも軽度に認められた（4.6 項参照）。

非臨床試験成績より，イノツズマブ　オゾガマイシンは男性および女性において生殖能および受胎能を低下させる可能性があると考えられた（4.6 項参照）。ラットおよびサルの反復投与毒性試験では，雌性生殖器の所見として卵巣，子宮，膣および乳腺に萎縮が認められた。雌ラットおよびサルの生殖器に対する影響の無毒性量（NOAEL）は，AUC に基づくヒト臨床曝露量のそれぞれ約 2.2 倍および 3.1 倍であった。ラットの反復投与毒性試験では，雄性生殖器所見として精液減少を伴う精巣変性ならびに前立腺および精嚢の萎縮が認められた。ラットにおいては AUC に基づくヒト臨床曝露量の約 0.3 倍で雄性生殖器に対して影響が認められたことから，NOAEL は特定されなかった。

6. 薬剤に関する詳細

6.1. 添加物の一覧

精製白糖

ポリソルベート 80

塩化ナトリウム

トロメタモール

6.2. 配合禁忌

配合変化試験を実施していないことから, 本剤は 6.6 項に記載された他剤以外と混合しないこと。

6.3. 有効期間

未開封バイアル

2 年

溶解後の溶液

本剤は静菌作用を持つ保存剤を含有していないため，溶解後の溶液は速やかに使用すること。溶液を速やかに使用できない場合は，溶解後 4 時間まで冷蔵（2～8°C）で保存できる。遮光し，凍結を避けること。

希釈後の溶液

希釈液は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は，3 時間まで室温（20～25°C）または冷蔵（2～8°C）で保存できる。溶解から希釈までは 4 時間以内に行い，溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下とすること。遮光し，凍結を避けること。

6.4. 貯蔵時の特別な注意

冷蔵（2～8°C）で保存すること。

凍結を避けること。

提供された箱の中に入れ，遮光保存すること。

溶解後および希釈中の保存条件については，6.3 項を参照のこと。

6.5. 容器の性状と内容物

1 mg の粉末が充填された, クロロブチルゴム栓およびクリンプシールを施したフリップキャップで密封した Type I の褐色ガラスバイアルである。

本剤 1 箱につき，バイアル 1 瓶を含有する。

6.6. 廃棄時の特別な注意

溶解，希釈および投与の手順

溶解および希釈の手順には適切な無菌操作法を用いること。イノツズマブ　オゾガマイシンは光の影響を受けやすいため，溶解，希釈および投与中は紫外線から保護すること。

溶解から希釈までは 4 時間以内に行い，溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下とすること。

溶解方法：

- 本剤の投与量（mg）および必要バイアル数を算出する。
- 1 mg バイアルを注射用水 4 mL で溶解し，本剤 0.25 mg/mL の溶液とする。
- バイアルをゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。
- 溶液に粒子や変色がないことを確認すること。溶液は無色澄明～わずかに混濁した液で，目に見える異物がないこと。不純物または変色がみられた場合は使用しないこと。
- 本剤は静菌作用を持つ保存剤を含有していないため，溶解後の溶液は速やかに使用すること。溶液を速やかに使用できない場合は，溶解後 4 時間まで冷蔵（2～8℃）で保存できる。遮光し，凍結を避けること。

希釈方法：

- 患者の体表面積に応じた適切な投与量とするために，溶液の必要量を算出する。シリンジを用いて，この量をバイアルから抜きとる。遮光すること。バイアルに残った未使用の溶液は廃棄すること。
- 溶液を 0.9%塩化ナトリウム注射液とともに点滴容器に入れ，総液量を 50 mL とする。遮光すること。点滴容器は，ポリ塩化ビニル（PVC）［フタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）含有または DEHP 非含有］製，ポリオレフィン（ポリプロピレンまたはポリエチレン）製またはエチレン酢酸ビニル（EVA）製が望ましい。
- 点滴容器をゆっくりと回転させながら希釈液を混和する。振とうは避けること。
- 希釈液は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は，3 時間まで室温（20～25℃）または冷蔵（2～8℃）で保存できる。溶解から希釈までは 4 時間以内に行い，溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下とすること。遮光し，凍結を避けること。

投与方法：

- 希釈液を冷蔵保存（2～8°C）した場合，投与前に，室温（20～25°C）に戻るまで約 1 時間放置する。
- 希釈液のろ過は必要ないが，ろ過する場合，フィルターはポリエーテルスルホン（PES）製，ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製または親水性ポリスルホン（HPS）製が望ましい。ナイロン製またはセルロース混合エステル（MCE）製のフィルターは使用しないこと。
- 希釈液を室温（20～25°C）で毎時 50 mL の投与速度で 1 時間かけて投与する。遮光すること。点滴ラインは PVC（DEHP 含有または DEHP 非含有）製，ポリオレフィン（ポリプロピレンまたはポリエチレン）製またはポリブタジエン製が望ましい。

本剤を他の医薬品と混合したり，他の医薬品とともに点滴投与したりしないこと。

本剤の溶解，希釈および投与の際の保存時間および条件を Table 8 に示す。

Table 8.　溶解後および希釈後の本剤の保存時間および条件

溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下 [a]		
	希釈液	
溶液	希釈開始後	投与
溶液は速やかに使用する。速やかに使用できない場合は，4 時間まで冷蔵（2～8°C）で保存することができる。遮光し，凍結を避けること。	希釈液は速やかに使用する。速やかに使用できない場合は，3 時間まで室温（20～25°C）または冷蔵（2～8°C）で保存することができる。溶解から希釈までは 4 時間以内に行い，溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下とすること。遮光し，凍結を避けること。	希釈液を冷蔵保存（2～8°C）した場合，投与前に室温（20～25°C）に戻るまで約 1 時間放置する。希釈液を室温（20～25°C）で毎時 50 mL の投与速度で 1 時間かけて点滴投与する。遮光すること。

a　溶解から希釈までは 4 時間以内に行うこと。

廃棄方法

本剤は単回投与用製剤である。

未使用製品または使用済み製品は，すべて各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 医薬品市販承認取得者

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/17/1200/001

9. 初回承認・更新年月日

初回承認：2017 年 6 月 29 日

10. 本文改訂年月日

本剤に関する詳細な情報は，EMA のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で入手することができる。

補遺 III

ラベリングおよび添付文書

A.　ラベリング

製品外装に表示する項目

外箱

1.　医薬品の名称

BESPONSA 1 mg 点滴静注用

イノツズマブ　オゾガマイシン

2.　有効成分に関する記載

1 バイアル中にイノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg を含有する。

溶解後の各バイアルはイノツズマブ　オゾガマイシンとして 1 mL 中に 0.25 mg を含有する。

3.　添加物一覧

精製白糖

ポリソルベート 80

塩化ナトリウム

トロメタモール

4.　剤形および包装単位

1 バイアル

1 mg

点滴静注用

5.　用法および投与経路

使用前に添付文書を読むこと。

溶解および希釈後に静脈内投与

単回投与用製剤

6.　特別な警告：小児の目および手の届かない場所に保管

小児の目および手の届かない場所に保管すること。

7.　その他の特別な警告（必要な場合）

8.　使用期限

EXP：

9.　特別な貯法

提供された箱の中に入れ，冷蔵で遮光保存すること。

凍結を避けること。

10. 未使用製品および使用済み製品の廃棄に関する特別な注意事項（該当する場合）

11. 販売承認取得者の名称および所在地

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. 医薬品市販承認番号

EU/1/17/1200/001

13. ロット番号

ロット：

14. 規制区分

15. 使用上の注意

16. 点字情報

点字を含めないことの正当性が認められた。

17. 固有識別子 - 2 次元バーコード

固有の識別子を格納した 2 次元バーコードを印字

18. 個体識別子 - 人間可読データ

PC：

SN：

NN：

小型直接包装バイアルに最低限表示する項目

1.　医薬品の名称および投与経路

BESPONSA 1 mg 粉末点滴静注用

イノツズマブ　オゾガマイシン

溶解および希釈後に静脈内投与

2.　用法

単回投与用製剤

3.　使用期限

EXP：

4.　ロット番号

ロット：

5.　重量，容量または単位当たりの含有量

6.　その他

B.　添付文書

添付文書：患者向け情報

BESPONSA 1 mg 点滴静注用

イノツズマブ　オゾガマイシン

▼本剤の安全性監視活動を強化しています。この安全性監視活動により，新たな安全性情報を迅速に特定できます。あなたに起こった副作用を報告することがこの役に立ちます。副作用を報告する方法については 4 項の終わりを参照してください。

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が記載されていますので，この薬を使用する前に，よくお読みください。

- いつでも読めるように，この文書を保管してください。
- わからないことがある場合は，担当医師，薬剤師または看護師にご相談ください。
- 副作用が起こった場合は，担当医師，薬剤師または看護師にお伝えください。この文書に記載されていない副作用が生じることもあります。副作用については 4 項を参照してください。

本文書の内容

1. 本剤の成分と効能
2. 投与前の注意
3. 用法・用量
4. 起こりうる副作用
5. 保管方法
6. 包装およびその他の情報

1. 本剤の成分と効能

本剤の有効成分はイノツズマブ　オゾガマイシンです。本剤はがん細胞を標的とする抗腫瘍薬と呼ばれる薬剤群に属します。

本剤は，急性リンパ性白血病の成人患者に対する治療薬です。急性リンパ性白血病は血液のがんで，白血球が過剰に増える病気です。本剤は，他の治療薬が無効であった急性リンパ性白血病の成人患者の治療に用いられます。

本剤は CD22 と呼ばれるたんぱく質の細胞に結合することで効果を示します。リンパ球性白血病細胞はこのたんぱく質を持っています。リンパ球性白血病細胞に結合すると，本剤は細胞内に成分を取り込ませ，それが細胞の DNA に影響し，細胞を死滅させます。

2. 投与前の注意

以下に当てはまる場合は，本剤を使用しないでください。

- イノツズマブ　オゾガマイシンまたは本剤に含まれる他の成分に対してアレルギーがある（本剤の成分は 6 項に記載）。

- 重症の静脈閉塞性肝疾患（肝臓内の血管が損傷して血栓で塞がれる状態）の既往歴がある，または現在，静脈閉塞性肝疾患がある。

- 現在，重篤な肝疾患，例えば肝硬変（肝臓が長期にわたり損傷され適切な肝機能を持たない状態），結節性再生性過形成（薬剤の長期使用により引き起こされた門脈圧亢進の徴候や症状が認められる状態），活動性肝炎（肝臓が炎症を起こしている状態）がある。

警告および使用上の注意

以下に当てはまる場合は，本剤を使用する前に担当医師，薬剤師または看護師にご相談ください。

- 肝障害または肝疾患の既往歴がある，または肝臓内の血管が損傷して血栓で塞がれる静脈閉塞性肝疾患の徴候または症状がある。静脈閉塞性肝疾患は死亡に至る可能性があり，急激な体重増加，右側上腹部の疼痛，肝臓の腫大，腹部の腫れを引き起こす体液の貯留，血液検査でビリルビン値または肝酵素値が上昇する（皮膚や目が黄色くなることがある）などの所見がみられる。このような状態が本剤投与中または本剤投与後の幹細胞移植後に発現することがあります。幹細胞移植は他人の幹細胞（新しい血液細胞になる）をあなたの血流に移植する治療法で，本剤の効果がみられた場合に施行されることがあります。

- 好中球などの血球数や血小板などの血液成分が少ないときに認められる徴候または症状で，ときに発熱を伴います。これらの徴候および症状として，感染症または発熱の発症，打撲傷が生じやすい，よく鼻血が出ることがあげられます。

- 本剤の投与中または投与直後に，発熱，悪寒，呼吸障害などの infusion reaction の徴候および症状が認められたことがある。

- 本剤の投与中または投与直後に，腫瘍崩壊症候群の徴候または症状が認められたことがある。腫瘍崩壊症候群は，胃腸（例：悪心，嘔吐，下痢），心臓（例：心拍の変化），腎臓（例：排尿量の減少，血尿）および神経・筋肉（例：筋肉のつっぱり，脱力，けいれん）にさまざまな症状を伴います。

- 心電図 QT 間隔延長（心臓の電気的活動の変化で，重篤な不整脈を引き起こすことがある）の既往歴またはその傾向がある。QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤を服用している。電解質（カルシウム，マグネシウム，カリウム）の異常がある。

- アミラーゼまたはリパーゼの増加が認められている。アミラーゼやリパーゼの検査値は膵臓，肝臓，胆のうまたは胆管の障害を反映します。

本剤の投与期間中または投与終了後 8 ヵ月以内に妊娠した場合は**速やかに担当医師，薬剤師または看護師にお伝えください。**

本剤の投与期間中，担当医師は定期的に血液検査を実施します。4 項参照。

投与期間中，特に投与開始後数日間に，白血球数の減少（好中球減少症）が認められることがあります。白血球数の減少は発熱を伴うことがあります（発熱性好中球減少症）。

投与期間中，特に投与開始後数日間に，肝酵素値の上昇が認められることがあります。担当医師は定期的に血液検査を実施し，本剤投与中の肝酵素値を観察します。

本剤の投与により心電図 QT 間隔延長（心臓の電気的活動の変化で，重篤な不整脈を引き起こすことがある）が認められることがあります。担当医師は本剤投与前に心電図（ECG）および血液検査を実施し，電解質（例：カルシウム，マグネシウム，カリウム）を測定します。投与期間中も繰り返しこれらの測定を実施します。4 項参照。

本剤投与後，担当医師は腫瘍崩壊症候群の徴候および症状を観察します。4 項参照。

小児および青年

小児および青年のデータがないため，本剤は 18 歳未満の患者には投与できません。

その他の薬剤と本剤

現在, 他の薬剤を服用している, 最近服用したことがある, または服用したかもしれない場合は, 担当医師または薬剤師にお伝えください。これには，処方箋なしに入手した薬剤および漢方薬も含まれます。

妊娠，授乳および生殖能

妊娠中または授乳中である場合，妊娠している可能性がある場合，または妊娠を予定している場合には，本剤が投与される前に担当医師または看護師から助言を受けてください。

避妊法

自ら妊娠またはパートナーに妊娠させることは避けてください。女性は，本剤の投与期間中および投与終了後少なくとも 8 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用してください。男性は，本剤の投与期間中および投与終了後少なくとも 5 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用してください。

妊娠

本剤の妊婦に対する影響は明らかにされていませんが，本剤の作用機序から，胎児に悪影響を及ぼすおそれがあります。担当医師があなたにとって最適な薬剤であると判断する場合を除き，妊娠中は本剤を使用しないでください。

本剤の投与期間中にあなたまたはあなたのパートナーが妊娠した場合は，すぐに担当医師に連絡してください。

生殖能

本剤を投与する前に，卵子または精子の保存について助言を求めてください。

授乳

本剤を投与する必要がある場合は，投与期間中および投与後少なくとも 2 ヵ月間は授乳を中止してください。医師に相談してください。

自動車の運転および機械の操作

もし，異常な疲労を感じた場合（これは本剤によくみられる副作用です）は，自動車の運転または機械の操作を行わないでください。

3. 用法・用量

必ず担当医師，薬剤師または看護師の指導に従って本剤を正しく使用してください。分からない場合は，担当医師，薬剤師または看護師にご確認ください。

本剤の投与方法

- 正しい用量は医師が決定します。
- 本剤は医師または看護師が 1 時間かけて点滴により静脈内に投与します（点滴静注）。
- 本剤は週 1 回投与で，1 投与サイクルに 3 回投与されます。
- 効果が得られ，幹細胞移植（2 項参照）を受ける場合は，2 サイクル（最大で 3 サイクル）投与します。
- 効果が得られ，幹細胞移植（2 項参照）を受けない場合は，最大で 6 サイクル投与します。
- 3 サイクル以内に効果が得られない場合は，投与を中止します。
- 本剤による副作用が起こった場合，担当医師は本剤の投与を調節，休薬または中止する場合があります。
- 治療の効果に応じて担当医師が用量を減らす場合があります。
- 副作用の有無および治療の効果を確認するため，担当医師は投与期間中に血液検査を実施します。

本剤の使用に関してわからないことがある場合は，担当医師，薬剤師または看護師にご相談ください。

本剤の各サイクル前に投与される薬剤

本剤の投与前に他の薬剤を投与し（前投薬），infusion reaction やその他の起こりうる副作用を予防します。このような薬剤にはステロイド（例：デキサメタゾン），解熱薬（発熱を弱める薬）および抗ヒスタミン薬（アレルギー反応を軽減する薬）が含まれます。

本剤を投与する前に，腫瘍崩壊症候群の発現を抑制するため，薬剤投与または水分補給が行われます。腫瘍崩壊症候群は，胃腸（例：悪心，嘔吐，下痢），心臓（例：心拍の変化），腎臓（例：

排尿量の減少，血尿）および神経・筋肉（例：筋肉のけいれん，脱力，けいれん）にさまざまな症状を伴います。

4. 起こりうる副作用

他のすべての薬剤と同様に，本剤により副作用があらわれるおそれがあります。ただし，すべての人にあらわれるわけではありません。また，一部の副作用は重篤化するおそれがあります。

以下の重篤な副作用が発現した場合には，直ちに担当医師にご連絡ください。

- Infusion reaction（2 項参照）：本剤の投与中または投与直後に，発熱，悪寒，呼吸障害などの徴候および症状が認められることがあります。
- 静脈閉塞性肝疾患（2 項参照）：徴候および症状として急激な体重増加，右上腹部の疼痛，肝臓の腫大，腹部の腫れを引き起こす体液の貯留，ビリルビン値または肝酵素値の上昇（皮膚や目が黄色くなることがある）がみられます。
- 好中球，血小板，赤血球，白血球，リンパ球などの血球数や血小板などの血液成分の減少（好中球減少では発熱を伴う）（2 項参照）：これらの徴候および症状として，感染症または発熱の発症，打撲傷が生じやすい，よく鼻血が出ることがあげられます。
- 腫瘍崩壊症候群（2 項参照）：腫瘍崩壊症候群は，胃腸（例：悪心，嘔吐，下痢），心臓（例：心拍の変化），腎臓（例：排尿量の減少，血尿）および神経・筋肉（例：筋肉のつっぱり，脱力，けいれん）にさまざまな症状を伴います。
- 心電図 QT 間隔延長（2 項参照）：心臓の電気的活動の変化で，重篤な不整脈を引き起こすことがあります。浮動性めまい，頭部ふらふら感または失神があらわれた場合は，直ちに担当医師にご連絡ください。

上記以外に以下の副作用があらわれるおそれがあります。

きわめて高頻度（10 例中 2 例以上に発現）

- 感染症
- 白血球数の減少（全身の脱力や感染症にかかりやすくなる可能性があります）
- リンパ球数（白血球細胞の 1 種）の減少（感染症にかかりやすくなる可能性があります）
- 赤血球数の減少（疲労や息切れが起こる可能性があります）
- 食欲低下
- 頭痛
- 出血
- 腹痛

- 嘔吐
- 下痢
- 悪心
- 口内炎
- 便秘
- ビリルビンの血液検査値異常（皮膚や目，その他の組織が黄色くなることがあります）
- 発熱
- 悪寒
- 疲労
- 血液中の肝酵素の上昇（肝損傷が疑われます）

高頻度（10 例中 1 例以下に発現）

- さまざまな血球数の減少
- 血液中の過剰な尿酸
- 腹部の過剰な体液の貯留
- 腹部の腫れ
- 心拍の変化（心電図で認められる場合があります）
- 血液中のアミラーゼ（デンプンの消化および糖分への変換に必要な酵素）の異常な上昇
- 血液中のリパーゼ（食物脂肪の消化に必要な酵素）の異常な上昇
- 過敏症

副作用の報告方法

副作用があらわれた場合は，担当医師，薬剤師または看護師にお伝えください。なお，この文書に記載されていない副作用が生じることもあります。Appendix V に掲載する各国の報告システムを利用して，副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することで，本剤の安全性に関してさらに情報が追加されます。

5. 保管方法

小児の目および手の届かない場所に保存してください。

バイアルラベルおよび箱に記載された使用期限（EXP の後の数字）を過ぎた製品は使用しないでください。使用期限は該当する月の最終日です。有効期限は 2 年間です。

未開封バイアル：

- 冷蔵（2～8°C）で保存してください。
- 提供された箱の中に入れ，遮光して保存してください。
- 凍結を避けて保存してください。

溶解後の溶液：

- 溶液は速やかに使用してください。速やかに使用できない場合は，溶解後 4 時間まで冷蔵（2～8°C）で保存することができます。
- 遮光して保存してください。
- 凍結を避けて保存してください。

希釈後の溶液：

- 希釈液は速やかに使用してください。速やかに使用できない場合は，室温（20～25°C）または冷蔵（2～8°C）で保存することができます。溶解から希釈までは 4 時間以内に行い，溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下とします。
- 遮光して保存してください。
- 凍結を避けて保存してください。

本剤を投与する前に，粒子や変色がないか，目で確認してください。粒子や変色が認められる場合は，使用しないでください。

廃水または家庭ゴミと一緒に捨てないでください。使用しなくなった薬剤の廃棄方法については，担当医師にご相談ください。こうした対策は環境を保護することにつながります。

6. 包装およびその他の情報

本剤の成分

- 本剤の有効成分はイノツズマブ　オゾガマイシンです。1 バイアル中にイノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg を含有します。溶解後は，溶液 1 mL 中にイノツズマブ　オゾガマイシンとして 0.25 mg を含有します。
- 本剤に含まれるその他の成分は，精製白糖，ポリソルベート 80，塩化ナトリウムおよびトロメタモールです。

外観および包装

本剤は，点滴静注用です。

本剤の各包装には以下が含まれます：

- 白色～類白色の塊または粉末が充填されたバイアルが 1 瓶

医薬品市販承認取得者および製造業者

医薬品市販承認取得者

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

製造業者

Pfizer Ireland Pharmaceuticals.
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ireland

本剤に関する情報については，医薬品市販承認取得者の各地域の代表にご連絡ください。

Belgique/België /Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer PFE s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21220174

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp.z.o.o
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

本文書の最終改訂日：

その他の情報元

本剤に関する詳細な情報は，欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu.）で閲覧可能です。希少疾患や治療法に関する他のウェブサイトへのリンクも掲載しています。

この添付文書は，EU/EEA のすべての言語で用意されており，EMA のウェブサイトから入手することが可能です。

以下の情報は医療従事者のみに向けられたものである。用法用量に関する完全な情報は製品特性概要を参照すること：

投与方法

本剤は 1 時間かけて点滴静注する。

急速静注またはボーラス投与は行わないこと。

本剤は投与前に溶解および希釈すること。

本剤の 1 投与サイクルは 3～4 週間とする。

造血幹細胞移植（HSCT）を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は 2 サイクルである。2 サイクル投与後に，完全寛解（CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）および微小残存病変（MRD）陰性を達成していない場合は，3 サイクル目の投与を考慮すること。最終投与から HSCT 施行までは 5～6 週間が望ましい。CR/CRi，および MRD 陰性の達成後に HSCT に移行しない患者に対しては，最大 6 サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。3 サイクル以内に CR/CRi を達成しなかった場合は投与を中止すること（製品特性概要 4.2 項参照）。

推奨用法・用量を下表に示す。

初回サイクルの本剤の推奨総投与量は 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。初回サイクルは 3 週間とするが，患者が CR/CRi を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は 4 週間に延長してもよい。

2 サイクル目以降の本剤の推奨総投与量は，CR/CRi を達成した患者には 1.5 mg/m^2 であり，第 1 日（0.5 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。また, CR/CRi を達成していない患者には 1.8 mg/m^2 であり, 第 1 日（0.8 mg/m^2）, 第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。

初回サイクルおよび寛解状態に応じた 2 サイクル目以降の用法・用量

	第 1 日	第 8 日 [a]	第 15 日 [a]
初回サイクルの用法・用量			
すべての患者			
用量（mg/m^2）	0.8	0.5	0.5
サイクル期間		21 日 [b]	
寛解状態に応じた 2 サイクル目以降の用法・用量			
CR[c] または CRi[d] を達成した患者			
用量（mg/m^2）	0.5	0.5	0.5
サイクル期間		28 日 [e]	
CR[c] または CRi[d] を達成していない患者			
用量（mg/m^2）	0.8	0.5	0.5
サイクル期間		28 日 [e]	

CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解

a. ±2 日（投与間隔は 6 日以上とすること）。

b. CR または CRi を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は, 1 投与サイクルを 28 日まで延長することができる（第 21 日から 7 日間は休薬する）。

c. CR は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の完全回復［血小板数が 100×10^9/L 以上かつ好中球絶対数（ANC）が 1×10^9/L 以上］および髄外病変の消失と定義する。

d. CRi は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の未回復（血小板数が 100×10^9/L 未満または ANC が 1×10^9/L 未満）および髄外病変の消失と定義する。

e. 第 21 日から 7 日間は休薬する。

溶解，希釈および投与の手順

溶解および希釈の手順には適切な無菌操作法を用いること。イノツズマブ　オゾガマイシンは光の影響を受けやすいため，溶解，希釈および投与中は紫外線から保護すること。

溶解から希釈までは 4 時間以内に行い，溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下とする。

溶解方法：

- 本剤の投与量（mg）および必要バイアル数を算出する。
- 1 mg バイアルを注射用水 4 mL で溶解し，本剤 0.25 mg/mL の溶液とする。
- バイアルをゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。
- 溶液に粒子や変色がないことを確認すること。溶液は無色澄明～わずかに混濁した液で，目に見える異物がないこと。

- 本剤は静菌作用を持つ保存剤を含有していないため，溶解後の溶液は速やかに使用すること。溶液を速やかに使用できない場合は，溶解後 4 時間まで冷蔵（2～8℃）で保存できる。遮光し，凍結を避けること。

希釈方法：

- 患者の体表面積に応じた適切な投与量とするために，溶液の必要量を算出する。シリンジを用いて，この量をバイアルから抜きとる。遮光すること。バイアルに残った未使用の溶液は廃棄すること。

- 溶液を塩化ナトリウム注射液 9 mg/mL（0.9%）とともに点滴容器に入れ，総液量を 50 mL とする。遮光すること。点滴容器は，ポリ塩化ビニル（PVC）［フタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）含有または DEHP 非含有］製，ポリオレフィン（ポリプロピレンまたはポリエチレン）製またはエチレン酢酸ビニル（EVA）製が望ましい。

- 点滴容器をゆっくりと回転させながら希釈液を混和する。振とうは避けること。

- 希釈液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（20～25℃）または冷蔵（2～8℃）で保存できる。溶解から希釈までは 4 時間以内に行い，溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下とする。遮光し，凍結を避けること。

投与方法：

- 希釈液を冷蔵保存（2～8°C）した場合，投与前に，室温（20～25°C）に戻るまで約 1 時間放置する。

- 希釈液のろ過は必要ないが，ろ過する場合，フィルターはポリエーテルスルホン（PES）製，ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製または親水性ポリスルホン（HPS）製が望ましい。ナイロン製またはセルロース混合エステル（MCE）製のフィルターは使用しないこと。

- 希釈液を室温（20～25°C）で毎時 50 mL の投与速度で 1 時間かけて投与する。遮光すること。点滴ラインは PVC（DEHP 含有または DEHP 非含有）製，ポリオレフィン（ポリプロピレンまたはポリエチレン）製またはポリブタジエン製が望ましい。

本剤は他の医薬品と混合したり，他の医薬品とともに点滴投与したりしないこと。

本剤の溶解，希釈および投与の際の保存時間および条件を下表に示す。

溶解後および希釈後の本剤の保存時間および条件

溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下 [a]		
	希釈液	
溶液	希釈開始後	投与
溶液は速やかに使用する。速やかに使用できない場合は, 4 時間まで冷蔵(2～8°C)で保存することができる。遮光し，凍結を避けること。	希釈液は速やかに使用する。速やかに使用できない場合は，室温（20～25°C）または冷蔵（2～8°C）で保存することができる。溶解から希釈までは 4 時間以内に行い，溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下とする。遮光し，凍結を避けること。	希釈液を冷蔵保存（2～8°C）した場合，投与前に室温（20～25°C）に戻るまで約 1 時間放置する。希釈液を室温（20～25°C）で毎時 50 mL の投与速度で 1 時間かけて点滴投与する。遮光すること。

a　溶解から希釈までは 4 時間以内に行うこと。

保存条件および有効期限

未開封バイアル

2 年

溶解後の溶液

本剤は静菌作用を持つ保存剤を含有していないため，溶解後の溶液は速やかに使用すること。溶液を速やかに使用できない場合は，冷蔵（2～8℃）で保存できる。遮光し，凍結を避けること。

希釈後の溶液

希釈液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（20～25℃）または冷蔵（2～8℃）で保存できる。溶解から希釈までは 4 時間以内に行い，溶解から投与終了までの最長時間は 8 時間以下とする。遮光し，凍結を避けること。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]

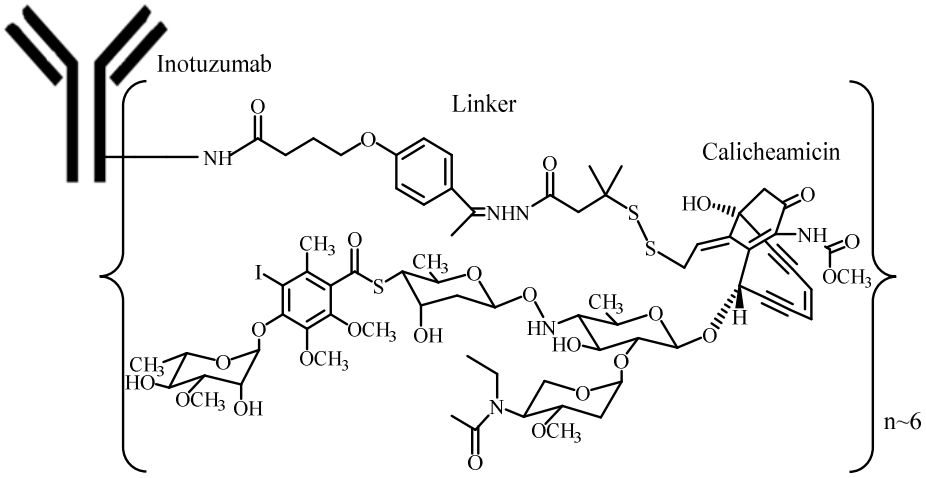
Date of Superseded CDS: [redacted]

INOTUZUMAB OZOGAMICIN

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

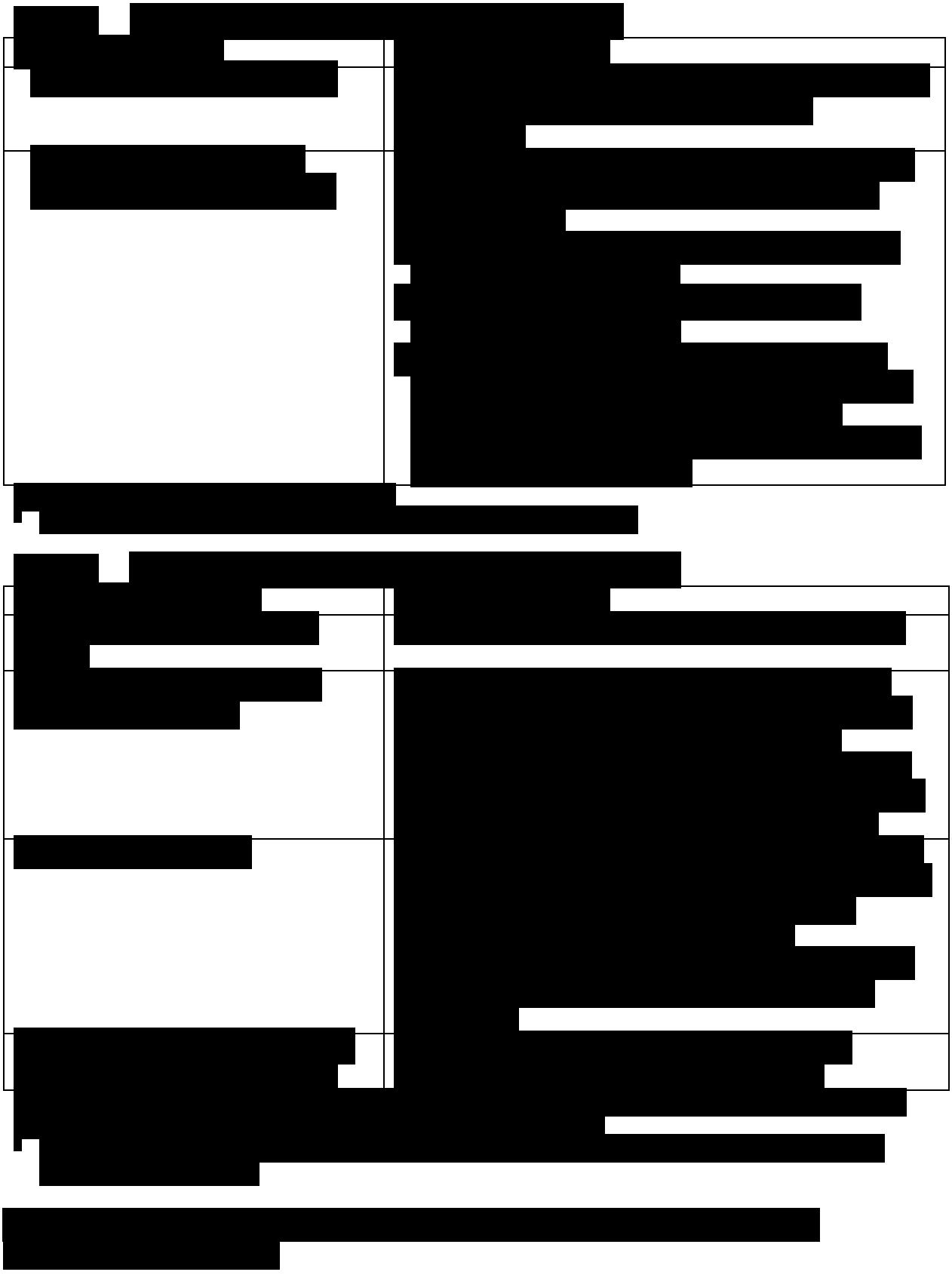
[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

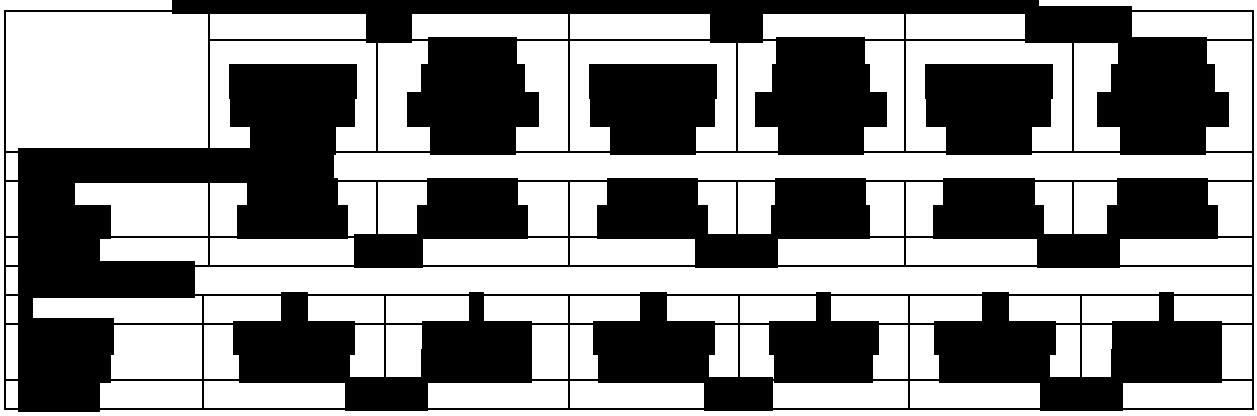
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

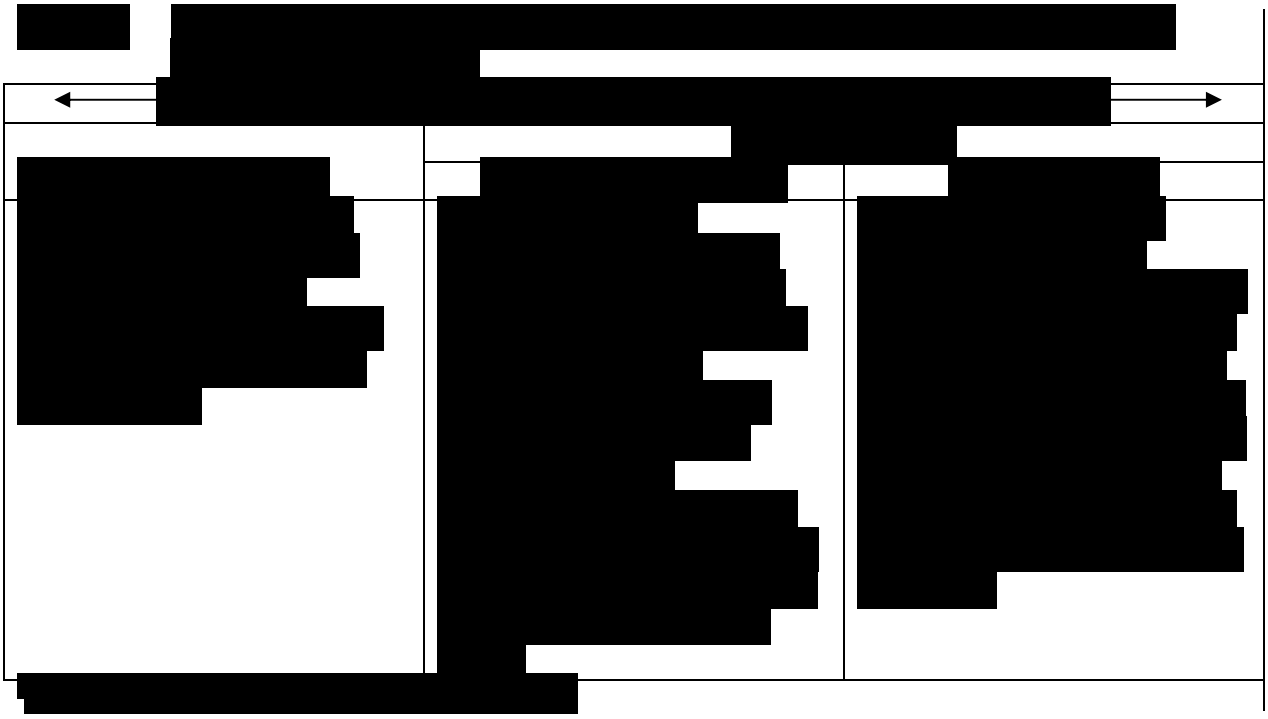
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

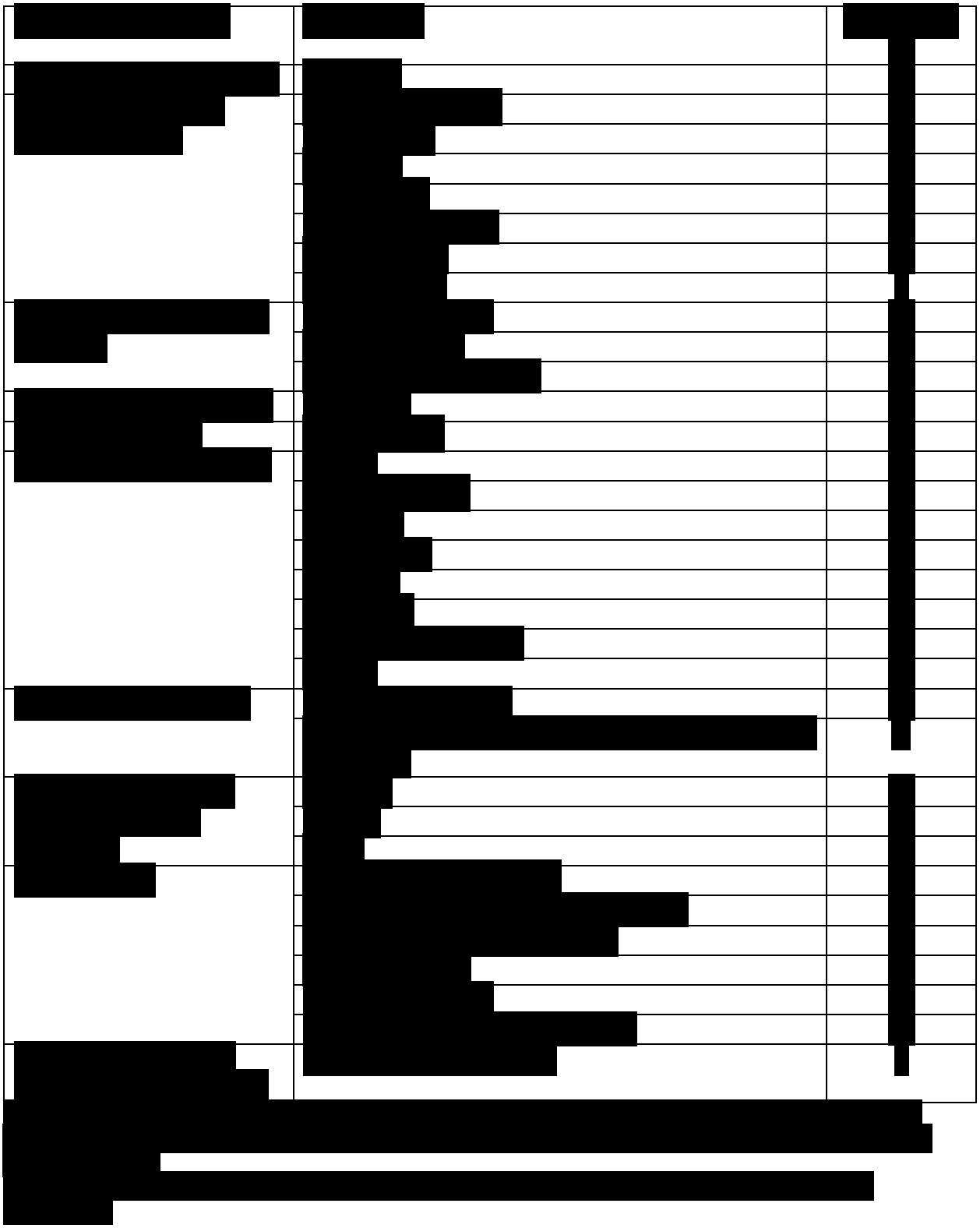
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



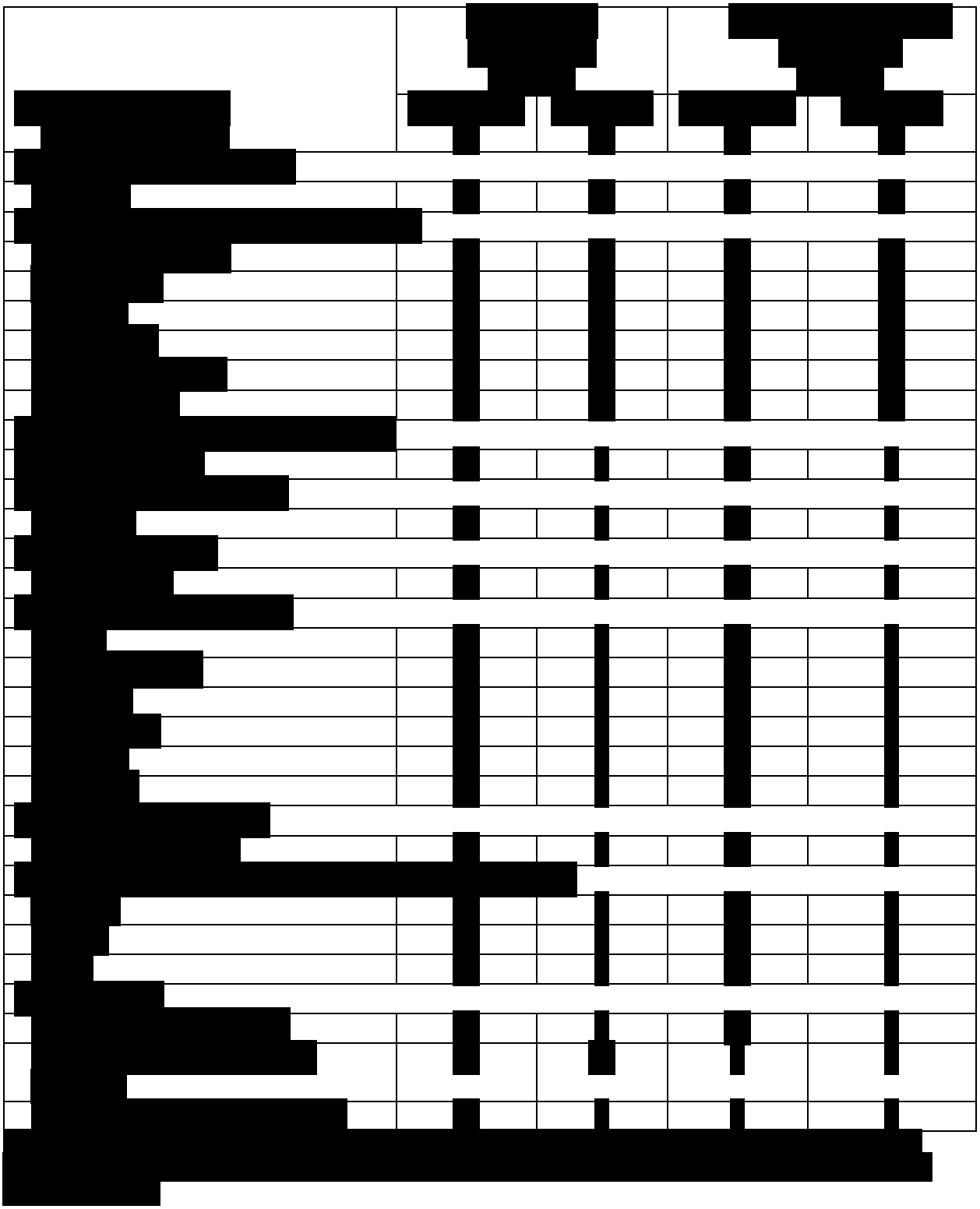
[redacted]

[redacted]



[redacted]

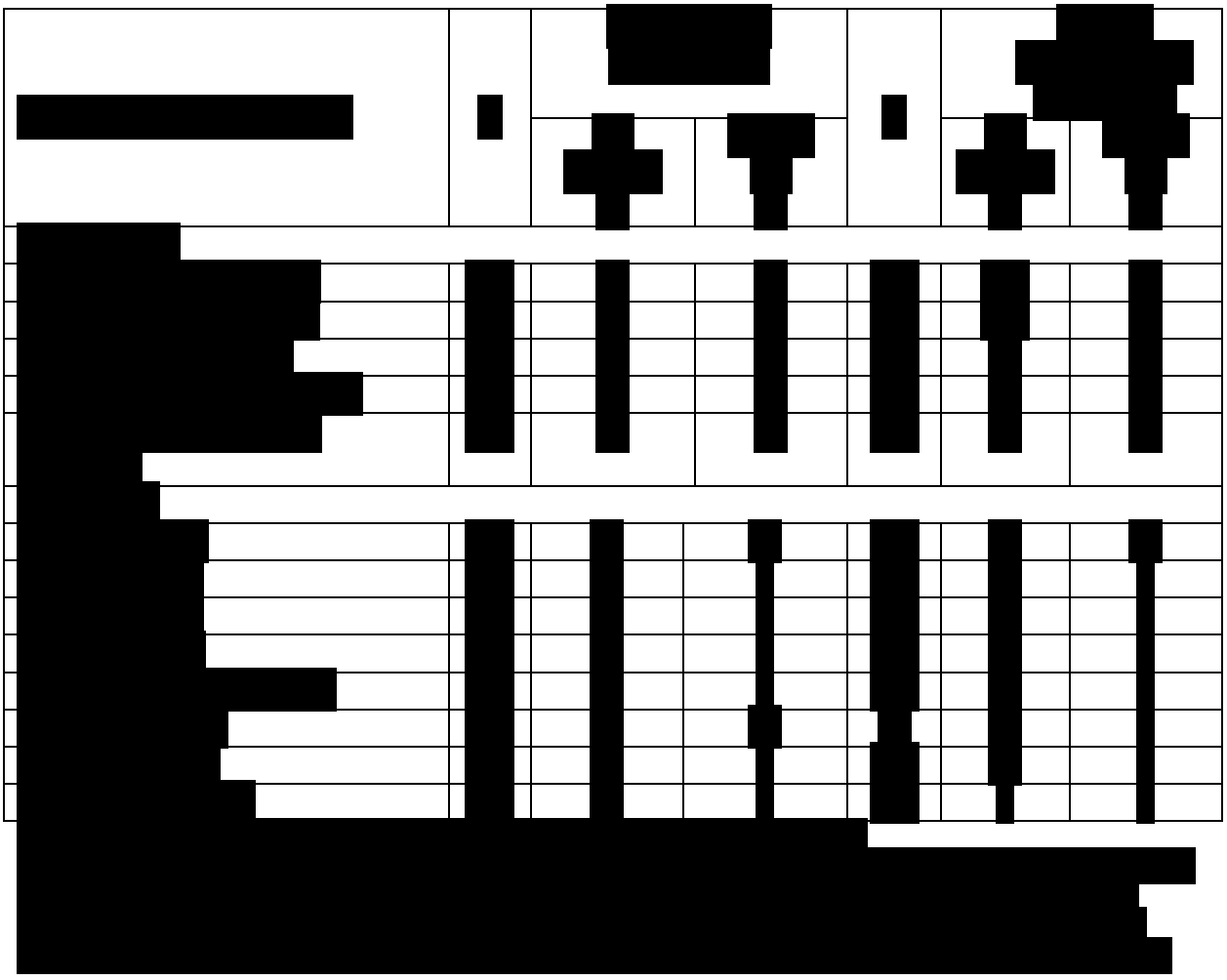
[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]



1. 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として，キロサイド®N 注 400 mg/N 注 1 g（一般名：シタラビン），エボルトラ®点滴静注 20 mg（一般名：クロファラビン）およびマイロターグ®点滴静注用 5 mg［一般名：ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）］の情報を Table 1 および Table 2 に示す。

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

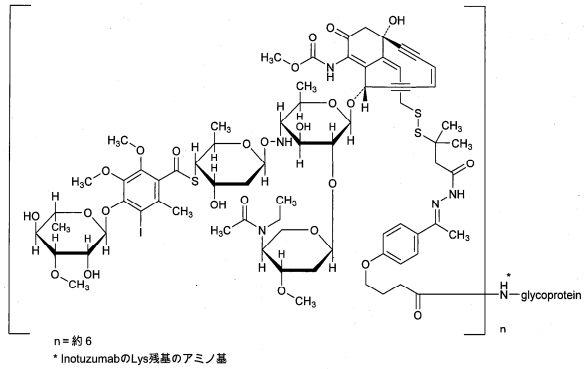
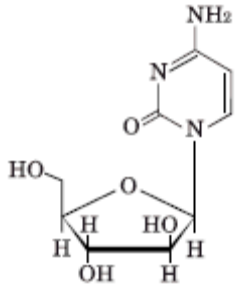
一般的名称	イノツズマブ　オゾガマイシン	シタラビン
販売名	ベスポンサ®点滴静注用 1 mg	キロサイド®N 注 400 mg/キロサイド®N 注 1 g
会社名	ファイザー株式会社	日本新薬株式会社
承認年月日	該当なし	キロサイド®N 注 400 mg：2005 年 11 月 22 日 （旧販売名キロサイド N 注：2000 年 1 月 18 日） キロサイド®N 注 1 g：2009 年 12 月 2 日
再審査年月日 再評価年月日	該当なし	再審査結果公表年月日：2012 年 6 月 29 日
規制区分	生物由来製品，毒薬，処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	ベスポンサ点滴静注用 1 mg は，1 バイアル中イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）を 1 mg 含有する。	キロサイド N 注 400 mg は 1 管（20 mL）中，シタラビン 400 mg 含有する。 キロサイド N 注 1 g は 1 バイアル（50 mL）中，シタラビン 1 g 含有する。
効能・効果	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病	シタラビン大量療法 再発又は難治性の下記疾患 ・急性白血病（急性骨髄性白血病，急性リンパ性白血病） ・悪性リンパ腫
効能・効果に関連する使用上の注意	1. フローサイトメトリー法等の検査によって，CD22 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。 2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応となる患者の選択を行うこと。 3. 本剤投与による造血幹細胞移植（HSCT）施行後の全生存期間への	急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

一般的名称	イノツズマブ　オゾガマイシン	シタラビン
	影響は,既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから,HSCT の施行を予定している患者に対する本剤の投与については，本剤以外の治療の実施を十分検討した上で，慎重に判断すること。［「警告」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」，「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］	
用法・用量	通常，成人にはイノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m^2（体表面積），8 及び 15 日目は 0.5 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回，1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後，休薬する。1 サイクル目は 21～28 日間，2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし，投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。 なお，患者の状態により適宜減量する。	シタラビン大量療法 1. 急性骨髄性白血病 通常，成人には，シタラビンとして 1 回 2 g/m^2 を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500 mL とし，12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する。 小児に投与する場合には，シタラビンとして 1 回 3 g/m^2 を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。 2. 急性リンパ性白血病 通常，成人には，他の抗腫瘍剤と併用し，シタラビンとして 1 回 2 g/m^2 を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500 mL とし，12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する。小児に投与する場合には，他の抗腫瘍剤と併用し，シタラビンとして 1 回 2 g/m^2 を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。 3. 悪性リンパ腫 通常，成人には，他の抗腫瘍剤と併用し，シタラビンとして 1 回 2 g/m^2 を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500 mL とし，1 日 1～2 回 3 時間かけて点滴で 1～2 日間（最大 2 回）連日静脈内投与する。小児に投与する場合には，他の抗腫瘍剤と併用し，シタラビンとして 1 回 2 g/m^2 を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。 なお，患者の年齢，末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 1 サイクル目の期間は原則 21 日間とするが，寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は，28 日間まで延長できる。また，寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合，2 サイクル目以降の 1 日目の投与量は，イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 0.5 mg/m^2（体表面積）とすること。なお，骨髄中の芽球が 5%未満で，末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に，寛解（血球数の回復の有無を問わない）が	1. 点滴時間は本剤の有効性及び安全性に関与しており,時間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加につながるおそれがあり，時間の延長は患者の負担も大きく，薬剤の暴露時間増加により骨髄抑制の遷延に伴う感染症･敗血症の増加につながるおそれがある。 2. 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては，併用薬剤の添付文書も参照すること。

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>イノツズマブ　オゾガマイシン</th><th>シタラビン</th></tr>
<tr><td></td><td>得られたと判断すること。
2. 本剤の投与サイクル数は，以下のとおりとする。
（1）HSCT の施行を予定している場合：投与サイクル数の増加に応じて HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高まるおそれがあるので，本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き，3 サイクル終了までに投与を中止すること。［「警告」，「効能・効果に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」，「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］
（2）HSCT の施行を予定していない場合：6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし，3 サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には，投与を中止すること。
3. 本剤を 7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
4. 副作用により本剤を休薬，減量，中止する場合には，以下の基準を考慮すること。なお，減量を行った場合は，再度増量しないこと。

血液毒性
<table>
<tr><th>本剤による治療開始前</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>好中球絶対数
1,000/μL 以上</td><td>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 1,000/μL 以上になるまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>血小板数
50,000/μL 注)以上</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>好中球絶対数 1,000/μL 未満又は血小板数 50,000/μL 注) 未満</td><td>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</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>イノツズマブ　オゾガマイシン</th><th>シタラビン</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>であると判断できる場合には，以下によらず本剤の投与を開始できる。
・好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上
・好中球絶対数が 1,000/μL 以上，かつ血小板数が 50,000/μL 以上</td></tr>
</table>
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
<table>
<tr><th>副作用</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>VOD/SOS 又は他の重篤な肝障害</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍超又は AST（GOT）/ALT（GPT）が施設基準値上限の 2.5 倍超[注 1)]</td><td>投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下又は AST（GOT）/ALT（GPT）が施設基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>infusion reaction</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>グレード 2[注 2)]以上の非血液毒性</td><td>投与前に，グレード 1 又は本剤による治療開始前のグレードになるまで休薬する。</td></tr>
</table>
注 1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。
注 2：グレードは CTCAE version 3.0 に準じる。

用量調節基準
<table>
<tr><th>副作用による休薬期間</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td>7 日未満</td><td>同一サイクル内で，次回の投与を延期する。（投与間隔は 6 日間以上あけること）</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

一般的名称	イノツズマブ　オゾガマイシン	シタラビン
	7 日以上：同一サイクル内で，次回の投与を行わない。 14 日以上：初回発現:次サイクルの各投与量を 25%減量する。1 サイクルの各投与量を 25%減量した後の発現：次の 1 サイクルあたりの投与回数を 2 回にする。1 サイクルの投与回数を 2 回とした後の発現：投与を中止する。 28 日超：投与中止を考慮する。 5. infusion reaction を軽減させるために，副腎皮質ステロイド，解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。［「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照］ 6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。	
警告	1. 本剤の投与は，緊急時に十分対応できる医療施設において，造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与を開始すること。 2. 静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，定期的に肝機能検査を行うとともに，患者の状態を十分に観察し，VOD/SOS を含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。［「効能・効果に関連する使用上の注意」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」，「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］	シタラビン大量療法 1. シタラビン大量療法（以下，本療法）は高度の危険性を伴うので，投与中及び投与後の一定期間は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。また，緊急医療体制の整備された医療機関においてがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。他の抗腫瘍剤と併用する場合，適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。 2. 本療法施行にあたっては，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。 3. 本療法は強い骨髄機能抑制作用を有する療法であり，本療法に関連したと考えられる死亡例が確認されている。 本療法を施行したすべての患者に強い骨髄機能抑制が起こり，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）で治療を行うなど，十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。 4. 感染症あるいは出血傾向が発現又は増悪し，致命的となることがあるので，本療法施行時に骨髄が低形成あるいは前治療又は他の薬剤による骨髄機能抑制を起こしている患者では，治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は施行しないこと。

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

一般的名称	イノツズマブ　オゾガマイシン	シタラビン
		5. 本療法により白血球（好中球）数が減少しているとき，38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒･戦慄を伴う発熱をみた場合には感染症を疑い，血液培養により感染菌の同定を試みるとともに，直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。 6. 本療法施行にあたっては，「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項を参照し，慎重に患者を選択すること。 なお，本療法施行時には，添付文書を熟読すること。
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	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 重篤な感染症を合併している患者[感染症が増悪し致命的となることがある。]
原則禁忌		（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること） 骨髄機能抑制のある患者（「警告」の項参照）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝疾患のある又は VOD/SOS の既往歴のある患者［肝疾患が増悪する又は，VOD/SOS 発現のリスクが高くなるおそれがある。「警告」，「効能・効果に関連する使用上の注意」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」，「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］ (2) HSCT 施行歴のある患者［VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。「警告」，「効能・効果に関連する使用上の注意」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」，「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］ (3) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (2) 腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照） (3) 感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により，感染症を増悪させるおそれがある。］（「警告」，「重要な基本的注意」の項参照） (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (5) 小児（「重要な基本的注意」の項参照） (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 (1) VOD/SOS 等の重篤な肝障害があらわれることがあるので，本剤の投与前及び投与開始後は，定期的に肝機能検査を実施し，VOD/SOS を含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察すること。本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合は，	2. 重要な基本的注意 (1) 本療法施行にあたっては，患者の状態を十分観察し，以下の事項について特に注意すること。 1) 本療法の強い骨髄機能抑制作用により，白血球数減少及び免疫能が低下し，易感染状態になるので，感染予防として無菌状態に近

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

一般的名称	イノツズマブ　オゾガマイシン	シタラビン
	HSCT の施行について慎重に判断すること。また，本剤投与後の HSCT において，前処置として 2 種類のアルキル化剤は避け，HSCT 施行後は頻回に肝機能検査を行うこと。［「警告」，「効能・効果に関連する使用上の注意」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「副作用」，「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］ (2) 骨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観察すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」及び「副作用」の項参照］ (3) infusion reaction があらわれることがあり，多くの場合は，初回投与時に発現が認められたが，2 回目以降の投与時にも認められている。患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置（副腎皮質ステロイド，抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照］ (4) QT 間隔延長があらわれることがあるので，本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。 (5) 膵炎があらわれることがあるので，本剤投与前及び投与中は定期的な膵酵素に関する血液検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。［「副作用」の項参照］ (6) 本剤による治療前に末梢血芽球数が 10,000/μL を超える場合には，ヒドロキカルバミド，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。	い状況下（無菌室，簡易無菌室等）で治療を行うこと。また，必ず感染予防処置（消化管殺菌，真菌予防等）を行うこと。 ① 38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合，感染症を疑い，血液培養による感染菌の同定を試みるとともに，直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与する。また，抗菌剤が無効の場合は，好中球減少時にも有効な抗真菌剤を早期より併用する。 ② G-CSF は，承認されている範囲内で，積極的に投与する。 2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合には，併用する薬剤の組合せ，用量等に注意すること（「相互作用」の項参照）。 3) 本療法中に急激に白血球数が減少し，高度の骨髄機能抑制が予想される場合は，効果と副作用を評価し，休薬，減量，中止等，適切な処置を行うこと。 4) 本療法開始後は，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能・腎機能検査，心機能検査，肺機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察し，白血球数や血小板数の減少により重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は，投与を中止すること。また，必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等，適切な処置を行うこと。 5) 本療法の継続に際しては，末梢血液及び骨髄の検査を行うなど，患者の状態を十分観察し，効果と副作用を評価し，減量，休薬，中止等，適切な処置を行うこと。 (2) 本療法に特有な副作用として眼症状，皮膚症状が知られている。眼症状は結膜炎，眼痛，羞明，眼脂，結膜充血，角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。皮膚症状は四肢末端に発疹，発赤，紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。 (3) 腎障害のある患者では，中枢神経系障害が多く発生するとの報告があるので，減量を考慮するなど，注意して投与すること。 (4) 本療法によって高度な肝障害が引き起こされることがあり，また肝障害が遷延する傾向がある。このため，肝障害出現時には，肝機能の回復が認められるまで，適切な間隔にて肝機能検査を行うこと。肝障害出現時，肝機能の悪化や回復の遷延を引き起こす可能性のある薬剤は慎重に投与すること。 (5) 小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>イノツズマブ　オゾガマイシン</td><td>シタラビン</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>与すること。
(6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>他の抗腫瘍剤
放射線照射</td><td>併用により骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら，減量するなど慎重に行うこと。</td><td>骨髄機能抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。</td></tr>
<tr><td>フルシトシン</td><td>骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので，併用する場合には患者の状態を観察しながら，減量するなど慎重に投与すること。</td><td>骨髄機能抑制の相加･相乗作用による。</td></tr>
<tr><td></td><td>フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。</td><td>フルシトシンの血中濃度の低下による。</td></tr>
<tr><td>フルダラビン</td><td>骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。</td><td>in vivo試験及びin vitro試験において，シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td></td><td>3. 副作用
再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において，本剤が投与された 164 例中（日本人 13</td><td>4. 副作用
シタラビン大量療法
〈キロサイド N 注 400 mg 承認時〉</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

一般的名称	イノツズマブ　オゾガマイシン	シタラビン
	例を含む）140 例（85.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は，好中球減少 64 例（39.0%），血小板減少 57 例（34.8%），白血球減少 40 例（24.4%），貧血 37 例（22.6%），infusion reaction 28 例（17.1%），悪心 25 例（15.2%），発熱性好中球減少症 23 例(14.0%)，疲労 23 例(14.0%)，リンパ球減少 21 例(12.8%)，γ-GTP 増加 21 例（12.8%），AST（GOT）増加 17 例（10.4%），高ビリルビン血症 17 例（10.4%）等であった。（承認時）	再発又は難治性急性白血病を対象とした臨床第Ⅱ相試験において，本療法との因果関係が否定できない死亡例が 5 例（感染症，真菌性肺炎・敗血症，心不全，成人呼吸窮迫症候群，肝不全）認められた。 安全性評価対象症例 41 例中，発現した主な副作用は食欲不振（95.1%），嘔気（90.2%），嘔吐（80.5%），下痢（58.5%）等の消化器症状，その他発熱（90.2%），全身倦怠感（92.7%）であった。 〈再審査終了時〉 再発又は難治性急性白血病を対象とした使用成績調査において，安全性評価対象症例 979 例中 777 例（79.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ，主な副作用は CRP 上昇（42.6%），発熱（32.3%），食欲不振（27.1%），嘔気（26.9%），嘔吐（26.0%），敗血症（22.1%）であった。再発又は難治性悪性リンパ腫を対象とした使用成績調査において，安全性評価対象症例 320 例中 262 例（81.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ，主な副作用は CRP 上昇（51.0%），感染（30.0%），食欲不振（25.6%），脱毛（症）（23.8%），発熱（21.6%），嘔気（21.6%），嘔吐（21.3%）であった。再発又は難治性の小児急性白血病患児を対象とした特定使用成績調査において，安全性評価対象症例 6 例中 6 例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ，主な副作用は，ALT（GPT）上昇（50.0%），AST（GOT）上昇（50.0%），CRP 上昇（50.0%）であった。再発又は難治性の小児急性白血病患児を対象とした製造販売後臨床試験において，安全性評価対象症例 20 例中 20 例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ，主な副作用は，嘔吐（80.0%），ALT（GPT）上昇（75.0%），AST（GOT）上昇（65.0%），CRP 上昇（65.0%）であった。
	(1) 重大な副作用 1）肝障害 VOD/SOS（2.4%），γ-GTP 増加（12.8%），AST（GOT）増加（10.4%），高ビリルビン血症（10.4%），ALT（GPT）増加（8.5%），血中アルカリホスファターゼ増加（5.5%）等があらわれることがあるので，VOD/SOS を含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察し，異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。[「警告」，「効能・効果に関連する使用上の注意」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照] 2）骨髄抑制	(1) 重大な副作用 1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害 汎血球減少（1.7%），白血球減少（12.4%），血小板減少（4.1%），貧血（2.9%），網赤血球減少（頻度不明*），巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明*）等の副作用が強くあらわれるので，頻回に血液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減量，休薬等の適切な処置を行うこと。なお，高度な骨髄機能抑制の持続により，重篤な感染症，敗血症，出血等を併発し，死亡した症例も報告されている（「警告」の項参照）。 2) ショック（頻度不明*） ショックを起こすことがある。呼吸困難，全身潮紅，血管浮腫，

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

一般的名称	イノツズマブ　オゾガマイシン	シタラビン
	好中球減少（39.0%），血小板減少（34.8%），白血球減少（24.4%），貧血（22.6%），発熱性好中球減少症（14.0%），リンパ球減少（12.8%），汎血球減少症（0.6%）等があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には休薬，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照］ 3）感染症 肺炎（2.4%），敗血症（1.8%），敗血症性ショック（1.2%）等があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には休薬，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］ 4）出血 鼻出血（3.7%），消化管出血（1.2%）等があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には休薬，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］ 5）infusion reaction 発熱，発疹，悪寒，低血圧等を含む infusion reaction（17.1%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照］ 6）腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群（1.8%）があらわれることがあるので，血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど，腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察し，異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。 7）膵炎 膵炎（頻度不明），リパーゼ増加（6.1%），アミラーゼ増加（2.4%）等があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には休薬，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］	蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので，観察を十分に行い，異常が認められる場合は投与を中止し，血圧の維持，体液の補充管理，気道の確保等の適切な処置を行うこと。 3) シタラビン症候群（0.2%） シタラビン症候群として発熱，筋肉痛，骨痛，ときに斑状丘疹性皮疹，胸痛，結膜炎及び倦怠感があらわれることがあるので，十分観察を行うこと。この症候群は通常薬剤投与後 6～12 時間で発現する。なお，このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等，適切な処置を行うこと。 4) 急性呼吸促迫症候群，間質性肺炎 急性呼吸促迫症候群（0.5%），間質性肺炎（0.2%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，急速に進行する呼吸困難，低酸素血症，両側性びまん性肺浸潤影・間質性陰影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し，呼吸管理等の適切な処置を行うこと。 5) 肝機能障害，黄疸（13.2%） AST（GOT），ALT（GPT），ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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し，適切な処置を行うこと。 6) 不整脈（0.4%），心不全（0.5%） 完全房室ブロック（0.1%）や徐脈（0.3%）あるいは心筋障害（0.1%）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し，適切な処置を行うこと。 7) 消化管障害（頻度不明*） 消化管潰瘍，出血，好中球減少性腸炎等の消化管障害があらわれたとの報告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し，適切な処置を行うこと。 8) 中枢神経系障害 一般に可逆的である言語障害（0.4%），運動失調（0.4%），傾眠（0.4%），昏睡（頻度不明*），白質脳症（0.1%）等の中枢神経系障害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し，適切な処置を行うこと。 9) 肝膿瘍（0.1%） 肝膿瘍があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>イノツズマブ　オゾガマイシン</td><td>シタラビン</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
10) 急性膵炎，肺浮腫，有痛性紅斑
急性膵炎（頻度不明*），肺浮腫（頻度不明*），有痛性紅斑（0.1%）があらわれたとの報告があるので，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し，適切な処置を行うこと。
＊：海外文献で報告された副作用又は自発報告による副作用等のため頻度不明。</td></tr>
<tr><td></td><td>(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>2~5%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心，嘔吐，下痢，腹痛</td><td>便秘</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</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労，頭痛，発熱</td><td>無力症</td></tr>
</table>
副作用の頻度は，再発又は難治性の CD22 陽性成人急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の 2016 年 9 月までの集計に基づく。</td><td>(2) その他の副作用
<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛（症），発疹</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td>活動低下，傾眠，言語障害，めまい，知覚不全</td><td>末梢神経障害</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲不振，嘔気，嘔吐，下痢</td><td>口内炎，腹痛</td><td>血便，イレウス，しゃっくり，舌痛，肛門周囲炎</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，肝機能異常</td><td>LDH上昇，ビリルビン上昇，Al-P上昇，γ-GTP上昇</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td></td><td>電解質異常，血中尿酸上昇・低下</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>頻脈，低血圧，ECG異</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 1.　　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>イノツズマブ　オゾガマイシン</td><td>シタラビン</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>常，高血圧，心膜炎</td><td></td></tr>
<tr><td>血液凝固系</td><td></td><td>フィブリノーゲン増加，凝固時間延長・短縮，出血，FDP増加</td><td>播種性血管内凝固症候群，血痰</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN上昇・低下，クレアチニン上昇，尿蛋白陽性</td><td>尿糖陽性，尿潜血，尿円柱，尿中結晶，腎機能異常</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠（感），発熱，CRP上昇，感染，敗血症，低蛋白血症</td><td>結膜炎，体重増加・減少，CK（CPK）上昇・低下，浮腫（末梢性，顔面，頚部等）</td><td>ウロビリノーゲン陽性，薬物性発熱，筋（肉）痛，胸膜炎，腹水，IgG減少，出血性膀胱炎</td><td>血栓性静脈炎</td></tr>
</table>
＊：海外文献で報告された副作用又は自発報告による副作用等のため頻度不明。
</td></tr>
<tr><td></td><td>4. 高齢者への投与
高齢者ではHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。また，一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。［「警告」，「効能・効果に関連する使用上の注意」「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」及び「その他の注意」の項参照］</td><td>5. 高齢者への投与
60歳以上の高齢者には，中枢神経系障害があらわれやすいので十分注意し，1回投与量1.5 g/m^{2}までの減量投与も考慮し，症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，一般に高齢者では生理機能が低下しているので，用量並びに投与間隔に留意するなど，患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。地固め療法においても，支持療法を積極的に行い，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，本療法を高齢者に施行するにあたっては，患者の全身状態等を考慮し，慎重に患者を選択する</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

一般的名称	イノツズマブ　オゾガマイシン	シタラビン
		こと。
	5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，本剤を投与しないことを原則とするが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また，妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は，本剤投与中及び最終投与後一定期間は，適切な避妊を行うよう指導すること。［動物試験（ラット）において，臨床曝露量の 1.0 倍の曝露量で胚・胎児毒性（胚・胎児の死亡，上腕骨肥厚，肩甲骨奇形及び尺骨奇形）が認められ，1.4 倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また，マウスにおいて遺伝毒性が認められている。］ (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので，授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお，ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られている。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［催奇形性を疑う症例報告があり，また，動物実験（マウス，ラット）で催奇形作用が報告されている。］ (2) 授乳婦 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］
	6. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない［使用経験がない。］	
		7. 過量投与 外国において，4.5 g/m^2 を 1 時間かけて静脈内注入し，12 時間毎に 12 回投与した結果，不可逆的な中枢神経系障害があらわれたとの報告がある。
	7. 適用上の注意 本剤は，光の影響を受けやすいため，調製時，投与時は光（紫外線）を避けること。溶解から投与終了迄は 8 時間以内とすること。未使用の調製後溶液及び投与後の残液等は適切に廃棄すること。 (1)調製時 本剤は，無菌的に調製を行うこと。 1) 溶解方法 1 バイアルに日局注射用水 4 mL を加え，ゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。 溶解後に粒子や変色がないことを目視により確認すること。溶解後の液（調製後溶液：濃度 0.25 mg/mL）は無色澄明～わずかに濁っ	8. 適用上の注意 (1) 細菌汚染に注意して用時調製し，未使用の残液は適切に廃棄すること。 (2) キロサイド N 注 400 mg には「一点カットアンプル」を採用しているが，異物の混入を避けるため，カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

一般的名称	イノツズマブ　オゾガマイシン	シタラビン
	ており，変色や異物が認められる場合は使用しないこと。 本剤は保存剤を含有していないため，溶解後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は，凍結を避け，2～8℃で遮光保存し，4 時間以内に使用すること。 2) 希釈方法 溶解から希釈は 4 時間以内に行うこと。 患者の体表面積より計算した必要量をバイアル（調製後溶液：濃度 0.25 mg/mL）から抜きとり，総液量約 50 mL となるように点滴容器（日局生理食塩液）に加える。ゆっくりと転倒混和し，振とうは避けること。バイアル内の残液は適切に廃棄すること。 点滴容器は，ポリ塩化ビニル（PVC）製，ポリオレフィン製又はエチレン酢酸ビニル（EVA）製が望ましい。 希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は，室温又は，凍結を避け，2～8℃で遮光保存すること。 (2)投与時 1)　投与経路 本剤は点滴静注とし，急速静注しないこと。 2)　投与前 希釈液が 2～8℃で保存されている場合は，投与約 1 時間前に室温に戻しておくこと。 ろ過する場合は，ポリエーテルスルホン（PES）製，ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製又は親水性ポリスルホン（HPS）製のフィルターが望ましい。ナイロン製又は合成繊維素エステル（MCE）製のフィルターは使用しないこと。 3)　投与時 室温で，50 mL/時間の投与速度で 1 時間かけて点滴静注すること。 点滴ラインは，ポリ塩化ビニル（PVC）製，ポリオレフィン製又はポリブタジエン製が望ましい。 他剤との混注はしないこと。	
	8. その他の注意 (1)　再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした非盲検無作為化比較試験において，全生存期間の部分集団解析の結果，HSCT が施行された患者集団において，対照（化学療法）群（n=33）に対する本剤群（n=77）のハザード比は 1.376［97.5%信頼区間：0.729, 2.596］）であった。また，HSCT 施行 100 日後	9. その他の注意 (1)　本剤と他の抗腫瘍剤を併用した患者に，白血病，肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。 (2)　染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている。

Table 1.　同種同効品一覧表（イノツズマブ　オゾガマイシン，シタラビン）

一般的名称	イノツズマブ　オゾガマイシン	シタラビン
	までの死亡は, 本剤群で 20/77 例（26.0%）, 対照群で 2/33 例（6.1%）であった。［「警告」，「効能・効果に関連する使用上の注意」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照］ (2) 臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (3) ラットを用いた反復投与毒性試験において，臨床曝露量の 0.2 倍以上の曝露量で精子減少ならびに前立腺及び精嚢の萎縮を伴う精巣変性が認められた。また，ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において卵巣，子宮，腟又は乳腺の萎縮が認められた。 (4) マウスを用いた小核試験において本剤は染色体異常を誘発した。また，本剤から遊離する細胞毒性物質である N-Ac-γ-カリケアマイシン　ジメチルヒドラジド（DMH）は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を示した。 (5) 本剤のがん原性試験は実施していないが，ラットを用いた反復投与毒性試験において，臨床曝露量の 0.2 倍以上の曝露量で肝臓にオーバル細胞の過形成，変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。また，サルを用いた反復投与毒性試験において，臨床曝露量の 2.9 倍の曝露量で 1 例に変異肝細胞巣が認められた。	
作成・改訂年月	2017 年	2014 年 12 月改訂（第 6 版）
備考		対照薬

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

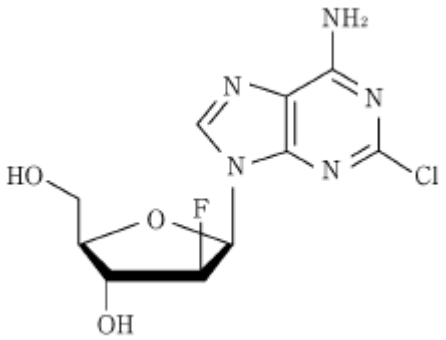
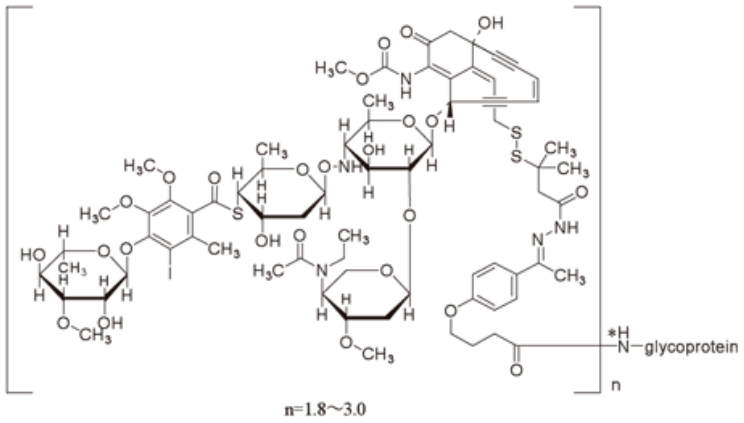
一般的名称	クロファラビン	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
販売名	エボルトラ®点滴静注 20 mg	マイロターグ®点滴静注用 5 mg
会社名	サノフィ株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	2013 年 3 月 25 日	マイロターグ点滴静注用 5 mg：2008 年 1 月 18 日 （旧販売名マイロターグ注射用 5 mg：2005 年 7 月 25 日）
再審査年月日 再評価年月日	再審査期間：2013 年 3 月 25 日～2023 年 3 月 24 日（10 年）	再審査期間：2005 年 7 月 25 日～2015 年 7 月 24 日（10 年）
規制区分	劇薬，処方箋医薬品	生物由来製品，毒薬，処方箋医薬品
化学構造式		 n=1.8～3.0 *Lys 残基のアミノ基
剤形・含量	1 バイアル（20 mL）中： クロファラビン 20 mg	1 バイアル中： ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）　5 mg
効能・効果	再発又は難治性の急性リンパ性白血病	再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 【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，適応患者の選択を行うこと。 2. 臨床試験において組み入れられた患者の年齢以外での本剤の有効性及び安全性は確立していない。［「2. 重要な基本的注意」の項(6)参照］	1. 本剤の使用にあたっては本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。また，本剤の使用は他の再寛解導入療法の適応がない以下のいずれかの患者を対象とすること。 (1) 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 (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［「警告」の項参照］

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

一般的名称	クロファラビン	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
		(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，本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (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（使用経験が少ない） 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。 (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（使用経験がない） (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. 本剤の使用にあたっては，フローサイトメトリー検査により患者の白血病細胞が CD33 陽性であることを確認すること。
用法・用量	通常，クロファラビンとして 52 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 2 時間以上かけて点滴静注する。これを 5 日間連日投与し，少なくとも 9 日間休薬する。これを 1 クールとして繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量する。	通常成人には，ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9 mg/m^2（たん白質量として表記）を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は，少なくとも 14 日間の投与間隔をおいて，2 回とする。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 腎機能障害のある患者では，本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため，減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること。［「2. 重要な基本的注意」の項(3)，「(1)重大な副作用」の項 5），【薬物動態】の項参照］ 2. 本剤を減量，休薬又は中止する場合には，副作用の症状，重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。	1. 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction（発熱，悪寒，呼吸困難等）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。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。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。 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。 3. 本剤の投与にあたっては，孔径 1.2 μm 以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルター（ポリエーテルスルフォン製等）を用いた

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>クロファラビン</td><td>ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>休薬</td><td>減量又は中止</td></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>750/mm^{3}以上に回復するまで休薬すること。</td><td>4週以上持続するグレード4の好中球減少症（ANC500/mm^{3}未満）が認められた場合は，次のクールでは用量を25%減らすこと。</td></tr>
<tr><td>グレード3以上の非感染性非血液毒性</td><td>グレード1又はベースラインまで回復するまで休薬すること。</td><td>投与を中止し，次のクールでは用量を25%減らすこと（グレード3の一過性の肝酵素上昇，制吐剤でコントロールできる嘔気･嘔吐を除く）。</td></tr>
<tr><td>感染症</td><td>臨床的にコントロールされるまで休薬すること。</td><td>－</td></tr>
</table>
注）グレードは NCI-CTC に準じる。

3. 本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する有効性及び安全性は確立していない。
4. 日本人患者においては 2 クール以上の投与経験はない。［【臨床成績】の項参照］</td><td>インラインフィルターを通し末梢静脈又は中心静脈ラインを使用すること。同一の点滴ラインで他の薬剤を使用しないこと。
4. 本剤は末梢静脈又は中心静脈より 2 時間かけて点滴投与し，静脈内への急速投与は行わないこと。
5. 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。

（注射液の調製法）
遮光下で 1 バイアルに日局注射用水 5 mL を加え，泡立てないように静かに回転させながら溶解し，1 mg/mL とした後，必要量を日局生理食塩液 100 mL で希釈して点滴静脈内投与する。</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>本剤は，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，本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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すること。
なお，本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。</td><td>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。「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項を慎重に考慮し，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。なお，本剤の使用にあたっては，添付文書を熟読すること。
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。［「その他の注意」の項参照］
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</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

一般的名称	クロファラビン	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
		を十分に説明し，同意を得てから投与を開始すること。 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。［「重要な基本的注意」の項参照］ 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/μL 未満に抑えるよう，白血球除去を考慮すること。［「重要な基本的注意」の項参照］ 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。［「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照］
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	（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
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。【薬物動態】の項参照］ (2) 肝機能障害のある患者［肝機能障害が悪化するおそれがある。］ (3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強されるおそれがある。］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。なお，総ビリルビンが 2 mg/dL を超す患者を対象とする試験は実施されていない。（「警告」の項参照）］ (2) 腎障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。なお，

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

一般的名称	クロファラビン	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
	(4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。「2. 重要な基本的注意」の項(1)参照］	腎障害患者を対象とする試験は実施されていない。］ (3) 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。（「重要な基本的注意」の項参照）］ (4) 肺疾患のある患者［肺障害が増悪することがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により，感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので，頻回に血液検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌，サイトメガロウイルス等のウイルス，ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。［「(1)重大な副作用」の項 1），2）参照］ (2) ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害，肝不全があらわれることがあるので，本剤による治療中は，定期的に肝機能検査を実施し，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「(1)重大な副作用」の項 4）参照］ (3) 腎機能障害又は腎不全があらわれることがあるので，本剤による治療中は，定期的に腎機能検査を実施し，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「(1)重大な副作用」の項 5)参照］ (4) 低カリウム血症，低ナトリウム血症等の電解質異常の発現が報告されているので，本剤による治療中は，定期的に血清中電解質検査を行うこと。異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。 (5) 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には，性腺に対する影響を考慮すること。［「8. その他の注意」の項(2)参照］ (6) 成人白血病患者を対象とした国内第 I 相試験での最大耐用量は 30 mg/m^2 であった。	2. 重要な基本的注意 (1) 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。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。末梢血芽球数の多い患者ではこれらの副作用の発現するリスクが高いと考えられるため，本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/μL 未満に抑えるよう，白血球除去を考慮すること。 (2) 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。また，血液障害以外の重篤な infusion reaction としては，悪寒，発熱，低血圧，高血圧，高血糖，低酸素症及び呼吸困難等が報告されている。これらを軽減させるために，本剤投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与し，必要に応じて追加投与する。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。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。 (3) 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。肺障害の臨床所見として，呼吸困難，肺浸潤，胸水，非心原性肺水腫，呼吸不全，低酸素症及び急性呼吸窮迫症候群等が報告されている。これらの副作用は infusion reaction に続発して生じるものであり，末梢血白血球数が 30,000/μL 以上の患者ではこれらの副作用の発現するリスクが高いと考えられるので，本剤投与

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

一般的名称	クロファラビン	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
		前に末梢血白血球数を 30,000/μL 未満に抑えるよう，白血球除去を考慮すること。また，肺疾患のある患者も重篤な肺障害を発症するリスクが高いと考えられる。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。［「警告」及び「副作用」の項参照］ (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，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。全身感染症や出血があらわれた場合には適切な治療を行うこと。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。 (5) 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（VOD）を含む肝障害（急激な体重増加，右上腹部痛，肝脾腫大，腹水，ビリルビン増加，肝機能検査値異常等）が報告されている。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。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。［「警告」及び「副作用」の項参照］ (6) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。 (7) CD33 抗原を発現していないラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において，ゲムツズマブオゾガマイシンの非特異的な取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来するものと考えられる毒性が報告されている。

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>クロファラビン</td><td>ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>3. 相互作用
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。
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>副腎皮質ホルモン
　メチルプレドニゾロン等
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
ケトライド系抗生物質
　テリスロマイシン
ストレプトグラミン系抗生物質
　キヌプリスチン・ダルホプリスチン
抗真菌剤
　イトラコナゾール等</td><td>臨床症状については不明である。</td><td>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。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td></td><td>3. 副作用
国内における再発又は難治性の急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした臨床試験において安全性評価対象症例 7 例中 7 例（100%）に副作用が認められた。
主な副作用は，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇各 5 例（各 71.4%），貧血，悪心，嘔吐，食欲減退 各 4 例（各 57.1%）であった。
海外における再発又は難治性の急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした臨床試験において安全性評価対象症例 132 例中 126 例（95.5%）に副作用が認められた。
主な副作用は，嘔吐 80 例（60.6%），悪心 68 例（51.5%），発熱性好中球減少症 57 例（43.2%），頭痛 42 例（31.8%）であった。（承認時）「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，海外臨床試験の結果を示した。なお，これらの臨床試験以外又は自発報告のみか</td><td>4. 副作用
副作用等発現状況の概要
＜国内臨床試験成績＞
第 I／II 相臨床試験において，安全性評価対象症例 40 例全例に副作用が発現した。主な副作用は，発熱 38 例（95. 0%），血小板減少 38 例（95.0%），白血球減少 37 例（92.5%），ヘモグロビン減少 36 例（90.0%），悪心 35 例（87.5%），AST（GOT）上昇 35 例（87.5%），LDH 上昇 34 例（85.0%），リンパ球減少 32 例（80.0%），倦怠感 31 例（77.5%），ALT（GPT）上昇 29 例（72.5%），食欲不振 28 例（70.0%），フィブリン D ダイマー増加 27 例（67.5%），嘔吐 26 例（65.0%），悪寒 25 例（62.5%），好中球減少 25 例（62.5%），フィブリン分解産物増加 23 例（57.5%），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</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

一般的名称	クロファラビン	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
	らの報告は頻度不明とした。	中アルブミン減少 17 例（42.5%），鼻出血 15 例（37.5%），体重減少 15 例（37.5%），感染 14 例（35.0%），APTT 延長 14 例（35.0%），頻脈 13 例（32.5%），血中ビリルビン増加 12 例（30.0%）であった。（承認時 [1)]） ＜国内使用成績調査結果（全例調査）＞ 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 663 例（88.0%）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 252 例（33.5%），血小板減少 232 例（30.8%），発熱 203 例（27.0%），好中球減少 170 例（22.6%），白血球減少 147 例（19.5%），敗血症 118 例（15.7%）等であった。（国内使用成績調査（全例調査）終了時） ＜海外臨床試験成績＞ 第 II 相臨床試験において，安全性評価対象症例 277 例中，主な有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は，発熱（82%），悪心（68%），悪寒（66%），嘔吐（58%），血小板減少（50%），白血球減少（47%），頭痛（37%），脱力感（36%），下痢（32%）及び腹痛（32%）であった。 主な臨床検査の異常変動（グレード 3 又は 4 [注)]）は，血小板減少（99%），好中球減少（98%），白血球減少（96%），血色素減少（52%），総ビリルビン変動（29%），AST（GOT）変動（18%）及び ALT（GPT）変動（9%）であった。（承認時 [1)]） 注：グレード分類は NCI-CTCver.1.0 を基準とした。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，承認時の国内臨床試験成績及び市販後の国内使用成績調査結果（全例調査）の合計より算出した。
	(1)　重大な副作用 1)　骨髄抑制…白血球減少（81.7%），リンパ球減少（84.6%），血小板減少（81.7%），貧血（80.0%），好中球減少（68.7%）等の血液障害，及び発熱性好中球減少症（43.2%）があらわれることがあるので，頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2)　感染症…敗血症（3.0%），肺炎（2.3%）等の感染症（35.6%）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	(1)　重大な副作用 1)　infusion reaction（47.9%）：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。［「警告」の項参照］ バイタルサインのモニタリングや自他覚症状の観察など，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行い，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 2)　重篤な過敏症（0.5%）：重篤な過敏症（アナフィラキシーショッ

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

一般的名称	クロファラビン	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
	た場合には減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 全身性炎症反応症候群，毛細血管漏出症候群…全身性炎症反応症候群（0.8%），毛細血管漏出症候群（2.3%）があらわれるおそれがあり，死亡に至った例が報告されているので，患者の状態を十分に観察すること。頻呼吸，頻脈，低血圧，肺水腫など症状がみられた場合には，本剤の投与を直ちに中止し，適切な処置を行うこと。 4) 肝不全，肝機能障害，黄疸，静脈閉塞性肝疾患…肝不全（頻度不明），AST（GOT）上昇（79.6%），ALT（GPT）上昇（78.9%）及びビリルビン上昇（50.5%）等を伴う肝機能障害，黄疸（1.5%），静脈閉塞性肝疾患（0.8%）があらわれることがあり，死亡に至った例が報告されている。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減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 腎不全…腎不全（2.3%）等の腎機能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い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 腫瘍崩壊症候群…腫瘍崩壊症候群（4.5%）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を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤等の投与，透析等）を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）…中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 8) 心障害…心嚢液貯留（2.3%），左室機能不全（1.5%），心不全（0.8%），QT 延長（頻度不明）等の心障害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減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	クを含む）があらわれることがあるので，バイタルサインのモニタリングや自他覚症状の観察など，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行い，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 3) 血液障害（骨髄抑制等）（67.8%）：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ので，頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。［「警告」の項参照］ 4) 感染症（35.7%）：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ので，定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。 5) 出血（17.0%）：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ので，定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。 6) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（7.4%）：播種性血管内凝固症候群（DIC）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直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。 7) 口内炎（3.0%）：重篤な口内炎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直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。 8) 肝障害（43.0%）：静脈閉塞性肝疾患（VOD），黄疸，肝脾腫大，高ビリルビン血症，肝機能検査値異常（AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，AL-P 上昇等），腹水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い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。 9) 腎障害（4.4%）：腎障害，腎機能検査値異常（クレアチニン上昇，BUN 増加等）があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>クロファラビン</td><td>ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。
10) 腫瘍崩壊症候群（TLS）（2.1%）：腫瘍崩壊症候群（TLS）があらわれることがあるので，血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行い，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお，TLS に続発して腎不全が発現することが報告されている。
11) 肺障害，間質性肺炎（4.5%）：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直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td></td><td>(2)　その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%
未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>頻脈</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心(51.5%)，嘔吐(60.6%)，下痢(22.7%)，腹痛</td><td>肛門周囲痛，口内炎，口腔内出血，胃腸出血</td><td>歯肉出血，膵炎，上腹部痛</td><td>口腔内潰瘍形成</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>発熱(28.8%)，粘膜の炎症，疲労，悪寒</td><td>易刺激性，浮腫，末梢性浮腫，無力症</td><td>多臓器不全，疼痛，全身性浮腫，熱感，異常感</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td>食欲減退</td><td>低ナトリウム血症，低カリウム血症</td><td>脱水</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td>四肢痛</td><td>骨痛，背部痛，関節痛，筋肉痛</td><td>胸壁痛</td><td>頚部痛</td></tr>
</table></td><td>(2)　その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上注)</th><th>5～10%
未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹，皮下出血，そう痒，毛包炎，爪囲炎</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td>食欲不振，嘔吐</td><td>下痢，便秘，腹痛，歯肉出血，歯周炎，メレナ，しゃっくり，口渇，胃炎，腹部膨満，血腫（口唇，口腔内），吐血，消化不良，口唇炎</td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経</td><td></td><td></td><td>めまい，不眠，抑うつ，しびれ，浮遊感</td><td>不安</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>咳嗽，咽頭炎，嗄声，呼吸音の変化</td><td>喉頭炎，ラ音，鼻炎</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

一般的名称	クロファラビン					ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）				
	神経系障害	頭痛（31.8%）	嗜眠, 浮動性めまい, 末梢性ニューロパチー	振戦	傾眠, 錯感覚	循環器			不整脈（頻脈等）, 低血圧，高血圧, 心不全，動悸，心拍数減少，心電図異常，心筋虚血	
	精神障害	不安	激越	精神状態変化	落ち着きのなさ	血液	凝固線溶系異常		点状出血，紫斑	斑状出血
	呼吸器，胸郭および縦隔障害		呼吸困難, 咳嗽, 鼻出血	呼吸窮迫	頻呼吸	代謝異常	LDH上昇	低カリウム血症, 低アルブミン血症	低蛋白血症，低ナトリウム血症，高血糖，低カルシウム血症，尿酸減少，尿酸増加，低リン酸血症，低クロール血症，高トリグリセリド血症，高コレステロール血症，高カリウム血症，低コレステロール血症，高ナトリウム血症，BUN減少，高カルシウム血症，高クロール血症，低血糖，低トリグリセリド血症，高リン酸塩血症	低マグネシウム血症
	皮膚および皮下組織障害	発疹（22.7%）, 手掌･足底発赤知覚不全症候群，そう痒症	紅斑, そう痒性皮疹, 脱毛症, 皮膚乾燥, 多汗症, 点状出血	皮膚剥脱, 全身性皮疹, 全身紅斑, 皮膚色素過剰	斑状丘疹性発疹, 紅斑性発疹					
	血管障害	潮紅，低血圧	血腫							
	感染症および寄生虫症		単純ヘルペス, 口腔カンジダ症, 菌血症	帯状疱疹	カテーテル関連感染					
	免疫系障害	過敏症								
	その他		体重減少	聴力低下, 挫傷, 血尿	黄疸眼	生殖器			腟出血	不正子宮出血

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

一般的名称	クロファラビン	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
		<table><tr><td>その他</td><td>発熱（30.5%），悪寒</td><td>倦怠感</td><td>体重増加，頭痛，浮腫，体重減少，関節痛，筋痛，味覚異常，投与部位反応（炎症，感染，出血），胸痛，疼痛（耳痛，四肢痛，肛門周囲痛），ほてり，背部痛，冷感，顔面腫脹</td><td>脱力感</td></tr></table>注：発現率が 30%以上の症状には発現率を記載した。
		5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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以外には投与しないこと。また，妊娠する可能性のある婦人には，本剤による治療中は避妊するよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中の患者が妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。［動物実験（ラット，ウサギ）で催奇形性及び胚致死作用が認められている。］ (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[クロファラビンがヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［動物実験（ラット）で胎児の外表・内臓・骨格異常，胎児毒性（体重増加抑制，初期死亡胎児数の増加等）及び母体毒性（体重減少，摂餌量の低下）が報告されている。従って，妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。］ (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお，ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られている。］ (3) 生殖可能な年齢の婦人に投与する場合には妊娠を避けるよう指導すること。
	5. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	6. 過量投与 海外の臨床試験において，本剤 70 mg/m^2/日を 5 日間投与された 2 例の小児 ALL 患者において，グレード 4 の高ビリルビン血症，グレード 2 及び 3 の嘔吐，及びグレード 3 の斑状丘疹状皮疹が認められた。過量投与が疑われた場合には，減量，休薬又は投与を中止し，必要に応じて適切な処置を行うこと。	8. 過量投与 成人への単回投与としては 9 mg/m^2 を超える試験は実施されていない。 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，適切な処置を行うこと。なお，本剤は透析によって除去できない。

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

一般的名称	クロファラビン	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
	注）グレードは NCI-CTC に準じる。	
	7. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は静脈内にのみ投与すること。 (2) 調製時 1) 本剤は希釈して使用すること。 2) 本剤を滅菌済みシリンジフィルター（孔径 0.2 μm）でろ過し，5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して最終的に 0.15～0.4 mg/mL の濃度に調製すること。 3) 希釈後は速やかに使用すること。なお，希釈後やむをえず保存する場合は，15～30℃で保存し，24 時間以内に使用すること。使用後の残液は適切に廃棄すること。 4) 本剤は細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚，眼，粘膜に薬液が付着した場合には，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 (3) 投与時 本剤は配合変化試験を実施していないため，他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。	9. 適用上の注意 (1) 調製時 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。 1) 溶解方法 1 バイアルに日局注射用水 5 mL を加え，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。 2) 希釈方法 必要量を日局生理食塩液 100 mL で希釈する。溶液を混和する際は点滴バッグを激しく振とうしないこと。希釈後，異物及び変色がないことを確認し，速やかに点滴バッグを遮光すること。なお，保存を必要とする場合，遮光下常温で 16 時間以内に投与を開始すること。 (2) 投与時 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。
	8. その他の注意 (1) 本剤のがん原性試験は実施していないが，哺乳類細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験（in vitro）及びラットを用いた小核試験（in vivo）において，染色体異常誘発性を示した。なお，細菌突然変異試験法（エームズ試験）においては，変異原性は示されなかった。 (2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが，動物実験において精巣毒性が認められているので，性腺に対する影響を考慮すること。［マウス，ラット，及びイヌを用いた試験において，雄の生殖器に用量依存性の有害作用を及ぼすことが示された。1 日用量 3 mg/kg（9 mg/m^2：体表面積に基づく推奨臨床用量の約 17%）を腹腔内投与した雄のマウスにおいて，精細管及び精巣の変性・萎縮が報告された。1 日用量 25 mg/kg（150 mg/m^2：体表面積に基づく推奨臨床用量の約 3 倍）をラットに静脈内投与した 6 ヵ月間の試験では，残留精子細胞を伴う精上皮の両側変性，及び精巣間	10.その他の注意 (1) がん原性試験は実施していないが，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。 (2) イヌ循環器系に対してゲムツズマブオゾガマイシン 4 mg/m^2 の静脈内投与では影響は認められなかったが，13 mg/m^2 では心拍数増加及び心電図への影響が認められ，また，40 mg/m^2 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。 (3) 18 歳から 60 歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第 III 相臨床試験において，標準的な初回寛解導入療法（ダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法）への本剤の上乗せ投与時の有用性，並びに，地固め療法（大量シタラビン療法）後の本剤追加投与時の有用性を検討したところ，本剤の寛解導入療法への上乗せ投与，並びに，地固め療法後の追加投与による有効性は認められず，寛解導入期に生じた治療との関連が否定できな

Table 2.　同種同効品一覧表（クロファラビン，ゲムツズマブオゾガマイシン）

一般的名称	クロファラビン	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
	質細胞の萎縮がみられた。イヌに静脈内投与を行った 6 ヵ月間の試験では，1 日用量 0.375 mg/kg（7.5 mg/m^2：体表面積に基づく推奨臨床用量の約 14%）投与群で，精巣上体の細胞変性及び精巣内の精上皮変性がみられた。1 日用量 75 mg/kg（225 mg/m^2：体表面積に基づく推奨臨床用量の約 4 倍）を投与した雌のマウスで，卵巣萎縮や卵巣変性及び子宮内膜のアポトーシスがみられた。雌のマウスに投与したのは，この用量のみであった。］	い致死的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）。
作成・改訂年月	2013 年 6 月作成（第 1 版）	2011 年 2 月改訂（第 7 版）
備考		

2017年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87423

抗悪性腫瘍剤

抗腫瘍性抗生物質結合抗CD22モノクローナル抗体

生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品[注)]

ベスポンサ®点滴静注用1 mg

BESPONSA® Injection 1 mg

イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤

貯　　法：2～8℃、遮光
使用期限：最終年月を外箱等に記載
注）：注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中：

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

2. 性状

本剤は白色～類白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）である。

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

本剤は製造工程で、チャイニーズハムスター卵巣細胞を使用している。

【効能・効果】

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。
3. 本剤投与による造血幹細胞移植（HSCT）施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、HSCTの施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。［「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］

【用法・用量】

通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8 mg/m^2（体表面積）、8及び15日目は0.5 mg/m^2（体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

（1）**HSCTの施行を予定している場合**

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

（2）**HSCTの施行を予定していない場合**

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

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

血液毒性

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000/μL以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が1,000/μL以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/μL[注)]以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認め

	られた場合は、血小板数が50,000/μL以上になるまで休薬する。
好中球絶対数1,000/μL未満又は血小板数50,000/μL[注)]未満	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨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/μL以上、かつ血小板数が50,000/μL以上

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

非血液毒性

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

注1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。
注2：グレードはCTCAE version 3.0に準じる。

用量調節基準

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

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

6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝疾患のある又はVOD/SOSの既往歴のある患者［肝疾患が増悪する又はVOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］

(2) HSCT施行歴のある患者［VOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］

(3) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照］

2. 重要な基本的注意

(1) VOD/SOS等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与開始後は、定期的に肝機能検査を実施し、VOD/SOSを含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察すること。本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合は、HSCTの施行について慎重に判断すること。また、本剤投与後のHSCTにおいて、前処置として2種類のアルキル化剤は避け、HSCT施行後は頻回に肝機能検査を行うこと。［「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］

(2) 骨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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「副作用」の項参照］

(3) infusion reactionがあらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照］

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

(5) 膵炎があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的な膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「副作用」の項参照］

(6) 本剤による治療前に末梢血芽球数が10,000/μLを超える場合には、ヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン等を投与し、末梢血芽球数を10,000/μL以下にすることが望ましい。

3. 副作用

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された164例中（日本人13例を含む）140例（85.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少64例（39.0%）、血小板減少57例（34.8%）、白血球減少40例（24.4%）、貧血37例（22.6%）、infusion reaction 28例（17.1%）、悪心25例（15.2%）、発熱性好中球減少症23例（14.0%）、疲労23例（14.0%）、リンパ球減少21例（12.8%）、γ-GTP増加21例（12.8%）、AST（GOT）増加17例

（10.4%）、高ビリルビン血症 17 例（10.4%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1）**肝障害**

VOD/SOS（2.4%）、γ-GTP 増加（12.8%）、AST（GOT）増加（10.4%）、高ビリルビン血症（10.4%）、ALT（GPT）増加（8.5%）、血中アルカリホスファターゼ増加（5.5%）等があらわれることがあるので、VOD/SOS を含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。［「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］

2）**骨髄抑制**

好中球減少（39.0%）、血小板減少（34.8%）、白血球減少（24.4%）、貧血（22.6%）、発熱性好中球減少症（14.0%）、リンパ球減少（12.8%）、汎血球減少症（0.6%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照］

3）**感染症**

肺炎（2.4%）、敗血症（1.8%）、敗血症性ショック（1.2%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］

4）**出血**

鼻出血（3.7%）、消化管出血（1.2%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］

5）**infusion reaction**

発熱、発疹、悪寒、低血圧等を含む infusion reaction（17.1%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照］

6）**腫瘍崩壊症候群**

腫瘍崩壊症候群（1.8%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。

7）**膵炎**

膵炎（頻度不明）、リパーゼ増加（6.1%）、アミラーゼ増加（2.4%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］

(2) その他の副作用

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

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

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［動物試験（ラット）において、臨床曝露量の 1.0 倍の曝露量で胚・胎児毒性（胚・胎児の死亡、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形）が認められ、1.4 倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている[1)]。］

（2）授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお、ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られている。］

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。［使用経験がない。］

7. 適用上の注意

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

（1）調製時

本剤は、無菌的に調製を行うこと。

1）溶解方法

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

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

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

2）希釈方法

溶解から希釈は 4 時間以内に行うこと。

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

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

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

（2）投与時

1）投与経路

本剤は点滴静注とし、急速静注しないこと。

2）投与前

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

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

3）投与時

室温で、50 mL/時間の投与速度で 1 時間かけて点滴静注すること。

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

他剤との混注はしないこと。

8. その他の注意

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

（2）臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

（3）ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の 0.2 倍以上の曝露量で精子減少ならびに前立腺及び精嚢の萎縮を伴う精巣変性が認められた。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において卵巣、子宮、膣又は乳腺の萎縮が認められた[2)]。

（4）マウスを用いた小核試験において本剤は染色体異常を誘発した。また、本剤から遊離する細胞毒性物質である N-Ac-γ-カリケアマイシン　ジメチルヒドラジド（DMH）は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を示した[3)]。

（5）本剤のがん原性試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の 0.2 倍以上の曝露量で肝臓にオーバル細胞の過形成、変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。また、サルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の 2.9 倍の曝露量で 1 例に変異肝細胞巣が認められた[4)]。

【薬物動態】

1. 血清中濃度[5)]

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

イノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度

サイクル	第 1 日目の投与量（mg/m²）	測定日（日）	濃度[注 1, 注 2]（ng/mL）			
			n	投与前	n	投与終了時
1	0.8	1	－	－	128	211（110）
		8	151	6.84（276）	126	194（117）
		15	147	21.3（168）	117	170（46）
2	0.8	1	27	11.5（145）	27	231（43）
		8	24	46.8（79）	0	NA
	0.5	1	94	38.2（134）	80	222（56）
		8	91	65.9（75）	0	NA
4	0.8	1	2	78.2，109	1	330
		8	2	164，190	0	NA
	0.5	1	42	58.2（49）	34	316（119）
		8	36	89.3（35）	0	NA

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

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

2. 分布[6,7,8)]

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

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

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

3. 代謝[9)]

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

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

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

4. 排泄[6)]

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

【臨床成績】

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[5,10)]

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

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

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

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

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

寛解（CR＋CRi）率の結果（2014 年 10 月 2 日データカットオフ）

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

注 4：χ^2検定（有意水準片側 0.0125）

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

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

(1) *in vitro* 試験 [11)]

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

(2) *in vivo* 試験 [12)]

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

2. 作用機序 [13,14)]

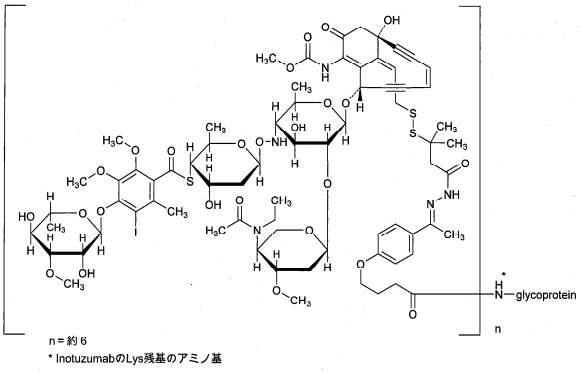
本剤は、CD22 抗原を発現した白血病細胞に結合し細胞内に取り込まれた後に、加水分解を受けて生じた N-アセチル-γ-カリケアマイシン ジメチルヒドラジドのジスルフィド結合が還元的に開裂され活性体となり、DNA 二本鎖を切断することにより腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）
（Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)）
［JAN］

本　質：イノツズマブ オゾガマイシンは、抗体薬物複合体（分子量：約 159,000）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 149,000）の平均 6 個の Lys 残基に、オゾガマイシン（メチル{(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-8-(4,6-ジデオキシ-4-{[(4-*S*-{4-[(6-デオキシ-3-*O*-メチル-α-L-マンノピラノシル)オキシ]-3-ヨード-5,6-ジメトキシ-2-メチルベンゾイル}-4-スルファニル-β-D-リボ-ヘキソピラノシル)オキシ]アミノ}-2-*O*-[2,4-ジデオキシ-4-(*N*-エチルアセトアミド)-3-*O*-メチル-α-L-トレオ-ペントピラノシル]-β-D-グルコピラノシルオキシ)-13-[2-({4-[2-(1-{[4-(4-アミノ-4-オキソブチル)オキシ]フェニル}エチリデン)ヒドラジニル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル}ジスルファニル)エチリデン]-1-ヒドロキシ-11-オキソビシクロ[7.3.1]トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジイン-10-イル}カルバミン酸（$C_{73}H_{97}IN_6O_{25}S_3$；分子量：1,681.68））が結合している。抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト CD22 抗体の相補性決定部及びヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。

構造式：



【承認条件】

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

【包　装】

ベスポンサ点滴静注用 1 mg：1 バイアル

【主要文献】

1) 社内資料：生殖発生毒性試験
2) 社内資料：反復投与毒性試験
3) 社内資料：遺伝毒性試験
4) 社内資料：反復投与毒性試験
5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B1931022 試験）
6) 社内資料：母集団薬物動態解析
7) 社内資料：タンパク結合率に関する試験
8) 社内資料：トランスポーターに関する試験
9) 社内資料：代謝経路に関する試験
10) Kantarjian HM, et al.： N Engl J Med. 375(8)：740，2016
11) 社内資料：薬効薬理試験（*in vitro*）
12) 社内資料：薬効薬理試験（*in vivo*）
13) 社内資料：作用機序に関する試験
14) Shor B, et al.：Mol Immunol. 67：107，2015

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

【　製　造　販　売　】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

1. 効能・効果（案）およびその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

効能・効果は以下のとおり設定した。

再発又は難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病

1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

再発または難治性の cluster of differentiation 22（CD22）陽性成人急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを週 1 回分割投与したときの有効性および安全性を治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較した多施設共同，無作為化（1：1），非盲検，国際共同第 3 相試験（B1931022 試験，日本も参加）ならびに再発または難治性の CD22 陽性成人 ALL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを週 1 回分割投与したときの安全性，忍容性および予備的な有効性を評価した多施設共同，単群，非盲検，第 1/2 相試験（B1931010 試験）を実施した。その結果，イノツズマブ　オゾガマイシンは再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者に対して優れた有効性を示した。これら 2 試験の主な有効性の結果［血液学的完全寛解（CR+CRi）率，全生存（OS），無増悪生存（PFS），微少残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR）および造血幹細胞移植（HSCT）施行率］の要約を Table 1 に示す。

Table 1.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率，全生存（OS），無増悪生存（PFS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR）および造血幹細胞移植（HSCT）施行率の要約：B1931022 試験および B1931010 試験

		B1931022 試験		**B1931010 試験 [a]**
		CR/CRi		**CR/CRi**
		イノツズマブ オゾガマイシン	**治験担当医師が選択した標準化学療法 [b]**	**イノツズマブ オゾガマイシン (N=72)**
CR+CRi 率				
EAC 判定 ITT218[c]		N=109	N=109	
	被験者数（%） [95% CI]	88 (80.7) [72.1, 87.7]	32 (29.4) [21.0, 38.8]	NA
	率の差（%） [97.5% CI]	51.4 [38.4, 64.3]		NA
	p 値（片側）	<0.0001		NA
治験担当医師判定 ITT218[c]		N=109	N=109	
	被験者数（%） [95% CI]	85 (78.0) [69.0, 85.4]	31 (28.4) [20.2, 37.9]	49/72 (68.1) [56.0, 78.6]
	率の差（%） [97.5% CI]	49.5 [36.4, 62.7]		NA
	p 値（片側）	<0.0001		<0.0001[e]
OS				
ITT[d]		N=164	N=162	
	中央値（月） [95% CI]	7.7 [6.0, 9.2]	6.7 [4.9, 8.3]	7.36 [5.68, 9.20]
	層別 HR [97.5% CI]	0.770 [0.578, 1.026]		NA
	p 値（片側）	0.0203		NA

Table 1.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率，全生存（OS），無増悪生存（PFS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR）および造血幹細胞移植（HSCT）施行率の要約：B1931022 試験および B1931010 試験

		B1931022 試験		B1931010 試験 [a]
		CR/CRi		CR/CRi
		イノツズマブ オゾガマイシン	治験担当医師が選択した標準化学療法 [b]	イノツズマブ オゾガマイシン (N=72)
PFS				
ITT[d]		N=164	N=162	
	中央値（月） [95% CI]	5.0 [3.7, 5.6]	1.8 [1.5, 2.2]	3.9 [2.9, 5.4]
	層別 HR [97.5% CI]	0.452 [0.336, 0.609]		NA
	p 値（片側）	<0.0001		NA
MRD 陰性率				
EAC 判定 CR/CRi 達成者 ITT218[c]		N=109	N=109	
	n1/n2 (%) [95% CI]	69/88 (78.4) [68.4, 86.5]	9/32 (28.1) [13.7, 46.7]	NA
	p 値（片側）	<0.0001		NA
治験担当医師判定 CR/CRi 達成者 ITT[d]		N=164	N=162	
	n1/n2 (%) [95% CI]	92/120 (76.7) [68.1, 83.9]	19/50 (38.0) [24.7, 52.8]	41/49 (83.7)
	p 値（片側）	<0.0001		NA
DoR				
治験担当医師判定 CR/CRi 達成者 ITT218[d]		N=109	N=109	
	中央値（月） [95% CI]	5.4 [4.2, 8.0]	3.5 [2.9, 6.6]	NA
	層別 HR [95% CI]	0.502 [0.303, 0.832]		NA
	p 値（片側）	0.0031		NA
治験担当医師判定 CR/CRi 達成者 ITT[d]		N=164	N=162	NA
	中央値（月） [95% CI]	5.3 [4.2, 7.0]	3.6 [2.9, 5.2]	4.6 [3.82, 6.60]
	層別 HR [95% CI]	0.597 [0.400, 0.890]		NA
	p 値（片側）	0.0052		NA
HSCT 施行率				
ITT218[d]		N=109	N=109	
	被験者数（%）	50 (45.9)	11 (10.1)	NA
ITT[d]		N=164	N=162	
	被験者数（%）	71 (43.3)	18 (11.1)	24 (33.3)

Source : B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.5.2, Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.1.4.1, B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺 Table 14.2.2, Table 14.2.4.1.4, Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.7.1.2, Table 14.2.7.1，B1931010 試験（5.4.5.2.1）総括報告書 Table 14.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.4.1

CR+CRi 率：血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，OS：全生存，PFS：無増悪生存，MRD：微小残存病変，DoR：寛解持続期間 ，HSCT：造血幹細胞移植，ITT：intent-to-treat，EAC：評価項目判定委員会，CI : 信頼区間，NA : 該当せず，FLAG : フルダラビン，シタラビン，MXN/Ara-C : ミトキサントロンおよびシタラビン，HIDAC : 高用量シタラビン，HR : ハザード比，n1 : MRD 陰性の被験者数，n2 : CR/CRi 達成者数，ITT218 : intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

a. B1931010 試験の ITT 集団は，安全性解析対象集団と同一である。データカットオフ日は，2015 年 1 月 30 日

b. 治験担当医師が選択した標準化学療法群では，事前に規定した化学療法レジメン（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）から 1 レジメンを選択した。

c. データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日

d. データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日

e. 帰無仮説を CR+CRi 率 20%以下とした場合の二項分布に基づく p 値（片側）

B1931022 試験のデータから以下の結論が得られた。

- CR+CRi 率：最初に無作為割り付けした 218 例［intent-to-treat for the initial 218 patients randomized（ITT218）集団］を対象とした主要解析（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）では，評価項目判定委員会（EAC）判定による CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて統計的に有意で，臨床的に意義のある改善が認められた［それぞれ 80.7%，29.4%（CR+CRi 率の差 51.4%），p<0.0001（片側）］。この結果は，無作為割り付けした 326 例［intent-to-treat（ITT）集団］での治験担当医師判定による CR+CRi 率と同様であった［それぞれ 73.2%, 30.9%, CR+CRi 率の差 42.3%, p<0.0001（片側）］。さらにこの結果は，事前に規定したすべての層別因子（層別因子：初回寛解の DoR，サルベージ療法および無作為割り付け時の年齢）別の部分集団で一貫していた。

- OS：ITT 集団での主要解析では，OS はイノツズマブ　オゾガマイシン群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて延長し，層別ハザード比（HR）は 0.770［97.5%信頼区間（CI）：0.578，1.026，p=0.0203（片側）］であった。これはイノツズマブ　オゾガマイシン群の死亡リスクが，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて全体で 23%低下することを示唆している。両群間の OS に統計的な有意差は認められなかった［事前に規定した 2 回の中間解析について調整した p 値（片側）の境界値 0.0104 を超えた］。24 ヵ月生存率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 22.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9.6%であった。全体でイノツズマブ　オゾガマイシン群の 39 例（23.8%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 15 例（9.3%）の OS は，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で追跡調査中であった。OS のデータは比例ハザード性の仮定から乖離していると考えられたため，制限付き平均生存時間（RMST）法に基づき探索的追加解析を実施した。この解析により，37.7 ヵ月までの平均余命は治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べてイノツズマブ　オゾガマイシン群で 3.93 ヵ月延長することが示唆された［p=0.0023（片側）］。

- MRD 陰性率：ITT218 集団での主要解析では，EAC 判定による完全寛解（CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）（CR/CRi）達成者の MRD 陰性率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて統計的に有意で臨床的に意義のある改善が認められた［それぞれ 78.4%，28.1%（陰性率の差：50.3%），p<0.0001（片側）］。この結果は，ITT 集団での治験担当医師判定による MRD 陰性率と同様であった［それぞれ 76.7%，38.0%（陰性率の差 38.7%），p<0.0001（片側）］。

- DoR：ITT218 集団（データカットオフ日：2014 年 10 月 2 日）での主要解析では，治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の DoR は，イノツズマブ　オゾガマイシン群が治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて長かった［層別 HR：0.502，p=0.0031（片側），中央値：それぞれ 5.4，3.5 ヵ月］。この結果は，ITT 集団での結果と同様であった［層別 HR：0.597，p=0.0052（片側），中央値：それぞれ 5.3，3.6 ヵ月］。

- PFS：ITT 集団での主要解析では，PFS はイノツズマブ　オゾガマイシン群で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて統計的に有意で臨床的に意義のある延長が認められた［層別 HR：0.452，p<0.0001（片側），中央値：それぞれ 5.0，1.8 ヵ月］。

- HSCT 施行率：ITT 集団では，治験薬投与後，次治療開始前の HSCT 施行者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べて約 4 倍高かった［それぞれ 43.3%，11.1%（施行率の差：32.2%），p<0.0001（片側）］。24 ヵ月生存率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 22.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9.6%であり，HSCT 施行日で打ち切りとした場合には，それぞれ 7.4%および 3.5%であった。HSCT 施行日で打ち切りとした場合または打ち切りとしなかった場合の 24 ヵ月生存率の相違は，HSCT 施行の OS 延長に対する効果を支持している。

- 患者報告アウトカム（PRO）：ITT 集団での PRO では，身体機能，日常役割機能，社会機能および食欲減退について，イノツズマブ　オゾガマイシン群の方が治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べてベースライン後のスコアが有意に改善した。

B1931010 試験から得られたデータは，これらの結果を支持していた。

以上から，イノツズマブ　オゾガマイシンの効能・効果を「再発又は難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病」と設定した。

なお，審査の過程において効果・効果は「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」の記載となった。

2. 用法・用量（案）およびその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

用法・用量は以下のとおり設定した。

通常，成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として，初回サイクルは総投与量 1.8 mg/m^2（体表面積），2 サイクル目以降は寛解状態に応じて総投与量 1.5 mg/m^2 又は 1.8 mg/m^2 を下表の用法･用量で 3 回に分割して 1 時間以上かけて点滴静脈内投与する。1 サイクル目は 21～28 日間を 1 サイクルとし，2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとする。3 サイクルまでに寛解が認められない場合は投与を中止する。なお，患者の状態により適宜減量又は休薬する。

	投与量 mg/m^2（体表面積）		
初回サイクル 21～28 日間[注 2)]	1 日目	8 日目[注 1)]	15 日目[注 1)]
	0.8	0.5	0.5
2 サイクル目以降 28 日間[注 3)]	CR 又は CRi を得られた場合		
	0.5	0.5	0.5
	CR 又は CRi が得られなかった場合		
	0.8	0.5	0.5

注 1：±2 日（投与間隔は少なくとも 6 日間おくこと）
注 2：完全寛解（CR）又は血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）が得られた場合又は毒性からの回復が必要な場合は，初回サイクルを 28 日間まで延ばすことができる。
注 3：21～28 日目は休薬する。

2.2. 用法・用量（案）の設定根拠

2.2.1. 安全性および有効性からの考察

2.2.1.1. 再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者に対する臨床試験

再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンの 2 つの投与レジメンを評価した。1 つは 4 週間に 1 回 1.8 mg/m^2 を投与するレジメンで，これは再発または難治性非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした単剤投与試験（B1931002 試験）でイノツズマブ　オゾガマイシンの最大耐量（MTD）と判定された用量である。もう 1 つは 1 サイクルを 21 日間または 28 日間とし，1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与する分割投与レジメン（1 サイクルの総投与量は 1.8 mg/m^2）である。

分割投与レジメン（21～28 日間を 1 サイクルとして 1 日目，8 日目，15 日目に投与するレジメン）の妥当性は，非臨床試験の成績を根拠とした。非臨床試験では，B 細胞性 ALL 細胞株は，B 細胞性 NHL 細胞株と比較してカリケアマイシンおよびイノツズマブ　オゾガマイシンに対する感受性が高く，分割投与による曝露でも十分に ALL 細胞株の細胞死を誘導することが可能であった[1]。さらに，NHL 患者では腫瘍細胞がリンパ節や腫瘍塊に存在するのに対し，ALL 患者では腫瘍細胞が主に循環血液中に存在し，腫瘍細胞が直接的に薬剤に曝露されるため，NHL 患者に比べて低い曝露量で高い効果が期待できる。また，腫瘍細胞がイノツズマブ　オゾガマイシンンに直接的に曝露されることで，標的細胞を介したイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスが初回投与では大きくなることが考えられる。また，分割投与することで，投与期間中の腫瘍細胞の薬剤曝露が維持されることが期待できる。さらに，再発または難治性 NHL 患者に対する 4 週間に 1 回の投与と比較して，分割投与では 1 回の投与量が減るため，イノツズマブ　オゾガマイシンに関連のある毒性を軽減させることが可能と考えられる。

2.2.1.1.1. B1931010 試験

外国第 1/2 相試験（B1931010 試験）は，第 1 相部分（用量漸増コホートおよび拡大コホート）ならびに第 2 相部分からなる治験であり，第 1 相用量漸増コホートでの安全性および有効性の評価に基づき，イノツズマブ　オゾガマイシンの分割投与における第 2 相臨床推奨用量（RP2D）を決定した。第 1 相用量漸増コホートでは 1 サイクルを 28 日間として，1.2 mg/m^2/cycle，1.6 mg/m^2/cycle または 1.8 mg/m^2/cycle のイノツズマブ　オゾガマイシンを毎週または 2 週間に 1 回に分割して投与した。

第 1 相用量漸増コホートでの各用量の投与例数は，1.2 mg/m^2/cycle 用量群（1 日目に 0.8 mg/m^2，15 日目に 0.4 mg/m^2 を投与），1.6 mg/m^2/cycle 用量群（1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.4 mg/m^2 を投与）および 1.8 mg/m^2/cycle 用量群（1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）でそれぞれ 3 例，12 例および 9 例であった。1.8 mg/m^2/cycle 用量群 9 例中 1 例に用量制限毒性（DLT）であるリパーゼ増加が発現した。本被験者は投与前から腹痛を有しており，リパーゼ増加が初回の 0.8 mg/m^2 の投与後 2 日目に発現していることから，本事象の原因は明らかではなかった。また初回投与量はすべての用量群で同用量（0.8 mg/m^2）であるため，最大用量である 1.8 mg/m^2/cycle と本事象の関連性も明らかではなかった。さらに，Grade 3 以上の肝臓関連の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）も，1.6 mg/m^2/cycle 用量群および 1.8 mg/m^2/cycle 用量群でそれぞれ 1 例報告されたのみで，肝臓関連の有害事象の発現に 2 用量群間で明らかな違いは認められなかった。

3 用量群（1.2 mg/m^2/cycle，1.6 mg/m^2/cycle，1.8 mg/m^2/cycle）のすべてで CR/CRi 達成例が認められており，1.8 mg/m^2/cycle 用量群では 88.9%と最も高い CR+CRi 率が認められ，CR/CRi 達成例全例が MRD 陰性を達成した。一方，1.2 mg/m^2/cycle および 1.6 mg/m^2/cycle 用量群の CR+CRi 率はそれぞれ 66.7%および 75.0%であり，1.2 mg/m^2/cycle 用量群では，CR/CRi 達成例が MRD 陰性を達成するまでの期間が長かった。限られた被験者数ではあるが，MRD 陰性率の用量依存性について探索的な解析を実施した結果，用量と MRD 陰性率に関連性が示唆された。以上の安全性および有効性の結果から，1.8 mg/m^2/cycle 用量群で CR+CRi 率および MRD 陰性率が最も高かったこと，また速やかに寛解導入する効果を考慮して，第 2 相部分の開始用量は 1.8 mg/m^2/cycle に決定した。

また，1.8 mg/m^2/cycle 用量群では休薬に至った有害事象が 78%の被験者で報告されたため，1.8 mg/m^2/cycle よりも高い用量は検討しなかった。休薬に至った主な有害事象は，血球減少症（血小板減少症，好中球減少症）および肝機能検査値上昇［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アルカリホスファターゼ（ALP），γグルタミルトランスペプチターゼ（GGT）］であった。1.8 mg/m^2/cycle 用量群で休薬に至った有害事象が多く認められていることと，これまでに得られた薬物動態の試験結果にて投与サイクル数の増加に伴いイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量が増加することが示されていることから，CR/CRi 達成後に用量を減量することとした。

以上のことから，再発または難治性の ALL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの第 2 相部分での推奨用量を 1.8 mg/m^2/cycle（1 サイクル 28 日間，1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目および 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）とし，第 2 サイクル以降の推奨用量は，CR/CRi を達成していない患者については同量とし，CR/CRi を達成した患者は 1.6 mg/m^2/cycle（1 サイクル 28 日間，1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目および 15 日目にそれぞれ 0.4 mg/m^2 を投与）とした。Grade 3 以上の非血液学的毒性が発現した場合は，投与量を前サイクルの用量に応じて 1.6 mg/m^2/cycle または 1.2 mg/m^2/cycle に減量することとした。

再発または難治性の ALL 患者において，1.8 mg/m^2/cycle を超える用量は検討しておらず，MTD は確立していない。

2.2.1.1.2. MD Anderson Cancer Center 医師主導臨床試験（2009-0872 試験）（参考資料）

MD Anderson Cancer Center（MDACC）で実施した医師主導第 2 相試験（2009-0872 試験）では，再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンの 2 つの投与レジメンを評価した[2]。1 つは NHL 患者に投与したレジメンと同様に月 1 回 1.8 mg/m^2 を投与するレジメン（1 サイクル 21～28 日間）で，投与例は 49 例であった。もう 1 つは 1.8 mg/m^2 を 3 回に分けて投与する分割投与であり，1 日目に 0.8 mg/m^2 を，8 日目および 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与するレジメン（1 サイクル 21～28 日間）で，投与例は 41 例であった。第 1 サイクルの期間は，血球数および骨髄の回復状況によって調整した。CR+CRi 率は月 1 回投与レジメンが 57%，分割投与レジメンが 59%と 2 つのレジメンで同程度であった。一方，本剤と関連のある発熱，低血圧，血清ビリルビン増加およびトランスアミナーゼ上昇の発現割合は，月 1 回投与と比較して分割投与で低く，HSCT 後の静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）の発現割合も分割投与で低かった（ただし，VOD/SOS の発現割合は移植の前処置レジメンによって異なった）。

これらの安全性の結果に基づき，以降の ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与の治験では分割投与レジメンを用いた。

2.2.1.1.3. B1931022 試験

国際共同第 3 相試験（B1931022 試験）では，再発または難治性 B 細胞性 ALL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性および安全性を治験担当医師が選択した標準化学療法と比較した。

他の臨床試験と同様に B1931022 試験では，再発または難治性の ALL 患者に対する開始用量を 1.8 mg/m^2/cycle（1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）とした。第 1 サイクルは 21 日間とし，CR/CRi を達成した被験者または毒性からの回復が必要な被験者は，28 日間に延期することを可能とした。第 2 サイクル以降は 1 サイクル 28 日間とし，CR/CRi を達成しなかった被験者は 1.8 mg/m^2/cycle の投与量を維持した。CR/CRi を達成した被験者では，白血病芽球が消失し，イノツズマブ　オゾガマイシンの標的を介したクリアランスが低下すると予想されるため, 標的を介したクリアランスによる消失を上乗せした用量の投与（1 日目の 0.8 mg/m^2）は必要ないと考え，投与量を 1.5 mg/m^2/cycle（1 日目，8 日目および 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）に減量することとした。

投与は最大 6 サイクルまで可能としたが，再発または難治性 NHL 患者を対象に実施した治験でイノツズマブ　オゾガマイシンの投与サイクル数の増加と血清ビリルビン増加の関連性が示唆されたことから，薬剤の蓄積による肝毒性のリスクを小さくするために，HSCT 施行前のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与は，2 サイクルもしくは CR/CRi を達成するための最小限のサイクル数に限定することを推奨した。本治験の結果，イノツズマブ　オゾガマイシンの分割投与は治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して統計的に有意な CR+CRi 率（主要解析である ITT218 集団における EAC による判定）の改善を示し（80.7% vs 29.4%），CR/CRi（EAC 判定）達成例の MRD 陰性率においても統計的に有意な改善が認められた（78.4% vs 28.1%）。ITT 集団における OS（中央値）は統計的に有意な差を示さなかったものの，イノツズマブ　オゾガマイシン群の OS は治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて延長し（7.7 ヵ月 vs 6.7 ヵ月），HR は 0.770［97.5% CI : 0.578，1.026，p=0.0203（片側）］であった（M2.7.3.2.1.1.6 項）。また，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与は，再発または難治性の ALL 患者に対して忍容であった（M2.7.4.2.項）。

2.2.1.1.4. 日本人患者に対する臨床試験での評価

日本人の再発または難治性 B 細胞性 NHL 患者を対象に国内第 1 相試験［B1931016 試験（3129K1-103-JA）］を実施した。本治験は，イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与したときの MTD を検討する非盲検, 用量漸増試験であり, 13 例を登録した。3 例に 1.3 mg/m^2 の用量を，10 例に外国試験で決定した MTD の 1.8 mg/m^2 を 4 週間に 1 回投与した。本治験では，DLT は発現しなかったことから，日本人患者において 1.8 mg/m^2/cycle は忍容可能であると判断した。

日本人 ALL 患者に対してイノツズマブ　オゾガマイシンの分割投与（1.8 mg/m^2/cycle で，1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目と 15 日目にそれぞれ 0.5 mg/m^2 を投与）の経験がなかったため，B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群に割り付けられた最初の 6 例の日本人患者において分割投与レジメンの安全性および忍容性を確認した。イノツズマブ　オゾガマイシン群に 6 例の

日本人患者が割り付けられた後に，日本での登録を一時中断し，DLT を含む安全性データおよび忍容性を外部データモニタリング委員会（E-DMC）が評価した。結果として 1 件の DLT（VOD/SOS）が発現したものの，その発現率は 16.7%（1/6 例）と事前に規定した 33%を超えていなかったことから，E-DMC が DLT を含む安全性データおよび忍容性を総合的に判断し，日本人患者において分割投与は忍容可能であると勧告した。本治験の結果，日本人患者においても，イノツズマブ　オゾガマイシンの分割投与は治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して CR+CRi 率（主要解析である ITT218 集団における EAC による判定）の改善を示し（72.7% vs 33.3%），CR/CRi（EAC 判定）達成例の MRD 陰性率においても改善が認められた（75.0% vs 0%）。ITT 集団における OS（中央値）についてはイノツズマブ　オゾガマイシン群で 7.7 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.3 ヵ月であった（M2.7.3.2.1.1.6 項）。また，有害事象の発現プロファイルは全体集団と同様の傾向であった（M2.7.4.2 項）。

2.2.2. 薬物動態からの考察

2.2.2.1. 非臨床試験からの所見

イノツズマブ　オゾガマイシンは，カリケアマイシン誘導体（NAc-γ-カリケアマイシン）を遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン（Ig）G4 抗ヒト CD22 モノクローナル抗体（G544）に共有結合させたもので，リンカーとして AcBut を用いている。イノツズマブ　オゾガマイシンで用いている活性化カリケアマイシン誘導体（NAc-γ-カリケアマイシンジメチルヒドラジド［DMH］-AcBut N-ヒドロキシサクシンイミド［OSu］）は，ゲムツズマブオゾガマイシンで用いたものと同じである。NAc-γ-カリケアマイシン DMH-AcBut は，安定なアミド結合を介して抗体のリジン残基に結合している。イノツズマブ　オゾガマイシンの抗体部分は，ほぼすべての正常な成熟 B リンパ球や B 細胞性 ALL を含む腫瘍細胞の細胞表面に発現しているヒト CD22 抗原に特異的に結合する。イノツズマブ　オゾガマイシンは，細胞内に取り込まれた後，エンドソームやリソソームに到達する。エンドソームやリソソームは酸性環境であるため，NAc-γ-カリケアマイシン DMH-AcBut のヒドラゾン結合が加水分解を受け，抗体から NAc-γ-カリケアマイシン DMH が遊離する。

マウスにイノツズマブ　オゾガマイシンを腹腔内投与したときのイノツズマブ　オゾガマイシンおよび G544 抗体の消失は非担癌マウスよりも担癌マウスで速やかであり，これは担癌マウスでの標的介在性の薬物消失によるものと考えられた。この所見は，イノツズマブ　オゾガマイシン抗体薬物複合体（ADC）の抗体部分が腫瘍を標的としていることと一致する。

2.2.2.2. 臨床試験からの所見

B1931022 試験では，投与期間を通じてイノツズマブ　オゾガマイシンの十分な曝露量が認められた。イノツズマブ　オゾガマイシンの最高血清中濃度およびトラフ濃度の平均値は投与サイクルの増加に伴い上昇し，イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度は第 4 サイクルの 1 日目の投与終了時またはその前後で最高となり（平均 308 ng/mL），第 4 サイクルの 8 日目にトラフ濃度（平均 91.3 ng/mL）が最も高い値となった。患者間のばらつきはそれほど大きくなく，投与回数の増加に伴い減少する傾向がみられた。

B1931010 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンの用量の増加に伴って曝露量の平均値の増加が認められた。イノツズマブ　オゾガマイシンの血清中濃度は投与終了時またはその前後で最高となり，最高血清中濃度の平均値は概して投与回数の増加に伴い上昇した。1.8 mg/m^2/cycle 用

量群では，第 1 サイクルの 1 日目におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの最高血清中濃度の平均値は 231～325 ng/mL であり，第 2 サイクルの 15 日目までに 278～389 ng/mL となった。イノツズマブ　オゾガマイシンのトラフ濃度も投与回数の増加に伴い上昇する傾向がみられた。1.8 mg/m^2/cycle 用量群では，第 1 サイクルの 15 日目におけるトラフ濃度の平均値は 12.8～17.7 ng/mL であり，第 2 サイクルの 15 日目では 75～112 ng/mL であった。

さらに，B1931022 試験および B1931010 試験を併合した母集団薬物動態解析，ならびに B1931022 試験におけるイノツズマブ　オゾガマイシン濃度の実測値の比較から，再発または難治性 ALL 患者における薬物動態に日本人と外国人の間に明確な差はないことが示された（M2.7.2.項）。

したがって，CR/CRi 達成後の用量の減量は B1931022 試験および B1931010 試験の薬物動態の所見から裏付けられ，CR/CRi 達成例における不要な毒性を軽減できると考えられる。

以上の臨床試験および薬物動態からの考察に基づき，イノツズマブ　オゾガマイシンの用法・用量を 2.1 項に記載の通り設定した。

なお，審査の過程において用法・用量は以下の記載となった。

通常，成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m^2（体表面積），8 及び 15 日目は 0.5 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回，1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後，休薬する。1 サイクル目は 21～28 日間，2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし，投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお，患者の状態により適宜減量する。

---

1 de Vries JF, Zwaan CM, De Bie M, et al. The novel calicheamicin-conjugated CD22 antibody inotuzumab ozogamicin (CMC-544) effectively kills primary pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. Leukemia 2012;26(2):255-64.

2 Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. Cancer 2013;119(15):2728-36.

1. 使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，同日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，本剤の国内外臨床試験成績，ファイザー社の企業中核シート（CCDS：Company Core Data Sheet），ならびに類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。	類薬添付文書を参考にし，CCDS に基づき設定した。
2. 静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、定期的に肝機能検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、VOD/SOS を含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。［「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］	CCDS に基づき設定した。
【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	類薬添付文書を参考に設定した。
【効能・効果に関連する使用上の注意】 1. フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。	本剤の薬効に基づき設定した。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。	国際共同第Ⅲ相試験（B1931022）の結果に基づき設定した。
3. 本剤投与による造血幹細胞移植（HSCT）施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、HSCT の施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。［「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］	
【用法・用量に関連する使用上の注意】 1. 1 サイクル目の期間は原則 21 日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28 日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2 サイクル目以降の 1 日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 0.5 mg/m^2（体表面積）とすること。なお、骨髄中の芽球が 5%未満で、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。 2. 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。	類薬添付文書を参考にし，CCDS に基づき設定した。

（1）HSCT の施行を予定している場合
投与サイクル数の増加に応じて HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3 サイクル終了までに投与を中止すること。［「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］
（2）HSCT の施行を予定していない場合
6 サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3 サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には、投与を中止すること。
3. 本剤を 7 サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
4. 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。
血液毒性

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000/μL 以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が1,000/μL以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/μL 注)以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が50,000/μL以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000/μL 未満又は血小板数 50,000/μL 注)未満	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨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/μL以上、かつ血小板数が50,000/μL以上

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

非血液毒性

副作用	処置

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

注 1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。
注 2：グレードは CTCAE version 3.0 に準じる。

用量調節基準

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

5. infusion reaction を軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。［「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照］
6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】
1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）肝疾患のある又は VOD/SOS の既往歴のある患者［肝疾患が増悪する又は、VOD/SOS 発現のリスクが高くなるおそれがある。「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］
（2）HSCT 施行歴のある患者［VOD/SOS の発現リスクが高くなるお

類薬添付文書を参考にし，CCDS に基づき設定した。

それがある。「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］ （3）感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照］	
2.　重要な基本的注意 （1）VOD/SOS 等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与開始後は、定期的に肝機能検査を実施し、VOD/SOS を含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察すること。本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合は、HSCT の施行について慎重に判断すること。また、本剤投与後の HSCT において、前処置として 2 種類のアルキル化剤は避け、HSCT 施行後は頻回に肝機能検査を行うこと。［「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］ （2）骨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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「副作用」の項参照］ （3）infusion reaction があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照］ （4）QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	類薬添付文書を参考にし，CCDS に基づき設定した。
（5）膵炎があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的な膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「副作用」の項参照］	国内外の臨床試験および海外でのコンパッショネートユースの結果に基づき設定した。
（6）本剤による治療前に末梢血芽球数が 10,000/μL を超える場合には、ヒドロキカルバミド、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。	国際共同第Ⅲ相試験（B1931022）の結果および CCDS に基づき設定した。
3.　副作用 再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 164 例中（日本人 13 例を含む）140 例（85.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少 64 例（39.0%）、血小板減少 57 例（34.8%）、白血球減少症 40 例（24.4%）、貧血 37 例（22.6%）、infusion reaction 28 例（17.1%）、悪心 25 例（15.2%）、発熱性好中球減少症 23 例（14.0%）、疲労 23 例（14.0%）、リン	国際共同第Ⅲ相試験（B1931022）の結果に基づき設定した。

パ球減少 21 例（12.8%）、γ-GTP 増加 21 例（12.8%）、AST（GOT）増加 17 例（10.4%）、高ビリルビン血症 17 例（10.4%）等であった。（承認時）	
(1) 重大な副作用 1) 肝障害 VOD/SOS（2.4%）、γ-GTP 増加（12.8%）、AST（GOT）増加（10.4%）、高ビリルビン血症（10.4%）、ALT（GPT）増加（8.5%）、血中アルカリホスファターゼ増加（5.5%）等があらわれることがあるので、 VOD/SOS を含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。［「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照］ 2) 骨髄抑制 好中球減少（39.0%）、血小板減少（34.8%）、白血球減少（24.4%）、貧血（22.6%）、発熱性好中球減少症（14.0%）、リンパ球減少（12.8%）、汎血球減少症（0.6%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照］ 3) 感染症 肺炎（2.4%）、敗血症（1.8%）、敗血症性ショック（1.2%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］ 4) 出血 鼻出血（3.7%）、消化管出血（1.2%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］ 5) infusion reaction 発熱、発疹、悪寒、低血圧等を含む infusion reaction（17.1%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照］	国際共同第Ⅲ相試験（B1931022）の結果および CCDS に基づき設定した。
6) 腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群（1.8%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。	類薬添付文書を参考にし，国際共同第Ⅲ相試験（B1931022）の結果および CCDS に基づき設定した。
7) 膵炎 膵炎（頻度不明）、リパーゼ増加（6.1%）、アミラーゼ増加（2.4%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］	国内外の臨床試験および海外でのコンパッショネートユースの結果に基づき設定した。

<table>
<tr><td>(2) その他の副作用
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>2～5%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、下痢、腹痛</td><td>便秘</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</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労、頭痛、発熱</td><td>無力症</td></tr></table>副作用の頻度は、再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の 2016 年 9 月までの集計に基づく。</td><td>国際共同第Ⅲ相試験（B1931022）の結果および CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>4. 高齢者への投与
高齢者では HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。［「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「その他の注意」の項参照］</td><td>国際共同第Ⅲ相試験（B1931022）の結果および CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
（1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［動物試験（ラット）において、臨床曝露量の 1.0 倍の曝露量で胚・胎児毒性（胚・胎児の死亡、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形）が認められ、1.4 倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている。］
（2）授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお、ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られている。］</td><td>本剤の動物試験の結果を踏まえ，CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>6.小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない［使用経験がない。］</td><td>平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号薬務局長通知に基づき設定した。本剤では小児等を対象とした臨床試験を実施していない。</td></tr>
<tr><td>7.適用上の注意
本剤は、光の影響を受けやすいため、調製時、投与時は光（紫外線）を避けること。溶解から投与終了迄は 8 時間以内とすること。未使用の調製後溶液及び投与後の残液等は適切に廃棄すること。
(1) 調製時
本剤は、無菌的に調製を行うこと。
1) 溶解方法</td><td>CCDS に基づき設定した。</td></tr>
</table>

1 バイアルに日局注射用水 4 mL を加え、ゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。 溶解後に粒子や変色がないことを目視により確認すること。溶解後の液（調製後溶液：濃度 0.25mg/mL）は無色澄明～わずかに濁っており、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。 本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存し、4 時間以内に使用すること。 2) 希釈方法 溶解から希釈は 4 時間以内に行うこと。 患者の体表面積より計算した必要量をバイアル（調製後溶液：濃度 0.25mg/mL）から抜きとり、総液量約 50 mL となるように点滴容器（日局生理食塩液）に加える。ゆっくりと転倒混和し、振とうは避けること。バイアル内の残液は適切に廃棄すること。 点滴容器は、ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン製又はエチレン酢酸ビニル（EVA）製が望ましい。 希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、室温又は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 (2) 投与時 1) 投与経路 本剤は点滴静注とし、急速静注しないこと。 2) 投与前 希釈液が 2～8℃で保存されている場合は、投与約 1 時間前に室温に戻しておくこと。 ろ過する場合は、ポリエーテルスルホン（PES）製、ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製又は親水性ポリスルホン（HPS）製のフィルターが望ましい。ナイロン製又は合成繊維素エステル（MCE）製のフィルターは使用しないこと。 3) 投与時 室温で、50 mL/時間の投与速度で 1 時間かけて点滴静注すること。 点滴ラインは、ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン製又はポリブタジエン製が望ましい。 他剤との混注はしないこと。	
8. その他の注意 (1) 再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした非盲検無作為化比較試験において、全生存期間の部分集団解析の結果、HSCT が施行された患者集団において、対照（化学療法）群（n＝33）に対する本剤群（n＝77）のハザード比は 1.376［97.5%信頼区間：0.729,2.596］）であった。また、HSCT 施行 100 日後までの死亡は、本剤群で 20/77 例（26.0%）、対照群で 2/33 例（6.1%）であった。［「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照］	国際共同第Ⅲ相試験（B1931022）の結果に基づき設定した。

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

2. 副作用

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B1931022）の集計結果を Table 1 に示した。副作用用語は MedDRA19.0 を用いた。

Table 1.　副作用集計表

器官分類	副作用集計用語	安全性解析対象例数（N=164）	
		例数	%
副作用		**140**	**85.4**
血液障害（骨髄抑制等）		103	62.8
	好中球減少	64	39.0
	血小板減少	57	34.8
	白血球減少	40	24.4
	貧血	37	22.6
	発熱性好中球減少症	23	14.0
	リンパ球減少	21	12.8
	脾腫	2	1.2
	好酸球減少	1	0.6
	骨髄機能不全	1	0.6
	汎血球減少症	1	0.6
消化器		59	36.0
	悪心	25	15.2
	嘔吐	11	6.7
	リパーゼ増加	10	6.1
	下痢	10	6.1
	腹痛	9	5.5
	便秘	8	4.9
	アミラーゼ増加	4	2.4
	腹部膨満	3	1.8
	口内炎	2	1.2
	嚥下痛	2	1.2
	胃炎	1	0.6
	壊死性膵炎	1	0.6
	口腔内痛	1	0.6
	歯肉痛	1	0.6

Table 1.　副作用集計表

器官分類	副作用集計用語	安全性解析対象例数（N=164）	
		例数	%
	小腸閉塞	1	0.6
	消火不良	1	0.6
	早期満腹	1	0.6
	腸管虚血	1	0.6
	腹部不快感	1	0.6
	肛門周囲痛	1	0.6
	齲歯	1	0.6
その他		54	32.9
	疲労	23	14.0
	頭痛	13	7.9
	発熱	11	6.7
	無力症	5	3.0
	ＣRP 増加	3	1.8
	浮腫	3	1.8
	LDH 増加	2	1.2
	悪寒	2	1.2
	挫傷	2	1.2
	単球数増加	2	1.2
	粘膜の炎症	2	1.2
	ＩＮＲ減少	1	0.6
	ｐＨ上昇	1	0.6
	インフルエンザ様疾患	1	0.6
	グロブリン減少	1	0.6
	フィブリン分解産物増加	1	0.6
	プロトロンビン時間延長	1	0.6
	プロトロンビン時間比減少	1	0.6
	プロトロンビン量増加	1	0.6
	リンパ球数増加	1	0.6
	回転性めまい	1	0.6
	急性腎障害	1	0.6
	血管炎	1	0.6
	口腔の良性新生物	1	0.6
	赤血球増加症	1	0.6
	体重減少	1	0.6
	炭酸ガス分圧低下	1	0.6
	動悸	1	0.6
	腹囲増加	1	0.6
	片頭痛	1	0.6
	疼痛	1	0.6
	肛門性器疣贅	1	0.6
肝障害		42	25.6
	ＧＧＴ増加	21	12.8
	ＡＳＴ増加	17	10.4
	高ビリルビン血症	17	10.4
	ＡＬＴ増加	14	8.5
	ＡＬＰ増加	9	5.5
	低アルブミン血症	5	3.0
	静脈閉塞性肝疾患	4	2.4
	腹水	3	1.8
	肝腫大	2	1.2

Table 1.　副作用集計表

器官分類	副作用集計用語	安全性解析対象例数（N=164）	
		例数	%
	コリンエステラーゼ減少	1	0.6
	黄疸	1	0.6
	肝静脈血栓症	1	0.6
	肝損傷	1	0.6
	肝脾腫大	1	0.6
	高トランスアミナーゼ血症	1	0.6
	胆汁うっ滞	1	0.6
infusion reaction		28	17.1
	infusion reaction	28	17.1
感染症		24	14.6
	肺炎	4	2.4
	敗血症	3	1.8
	気管支炎	2	1.2
	菌血症	2	1.2
	口腔カンジダ症	2	1.2
	上気道感染	2	1.2
	敗血症性ショック	2	1.2
	鼻炎	2	1.2
	せつ	1	0.6
	カテーテル感染	1	0.6
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0.6
	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	0.6
	咽頭炎	1	0.6
	感染	1	0.6
	結膜炎	1	0.6
	真菌血症	1	0.6
	帯状疱疹	1	0.6
	単純ヘルペス	1	0.6
	直腸膿瘍	1	0.6
	爪囲炎	1	0.6
	熱性感染症	1	0.6
	副鼻腔炎	1	0.6
	蜂巣炎	1	0.6
	腟感染	1	0.6
代謝		24	14.6
	食欲減退	11	6.7
	低カリウム血症	8	4.9
	高尿酸血症	4	2.4
	低マグネシウム血症	3	1.8
	高血糖	2	1.2
	総蛋白減少	2	1.2
	低カルシウム血症	2	1.2
	低ナトリウム血症	2	1.2
	低リン酸血症	2	1.2
	アルブミン減少	1	0.6
	血中カリウム減少	1	0.6
	血中リン減少	1	0.6
	高カリウム血症	1	0.6
	高カルシウム血症	1	0.6
	電解質失調	1	0.6

Table 1.　副作用集計表

器官分類	副作用集計用語	安全性解析対象例数（N=164）	
		例数	%
	糖尿病	1	0.6
	乳酸アシドーシス	1	0.6
精神・神経		20	12.2
	不眠症	6	3.7
	味覚異常	4	2.4
	末梢性ニューロパチー	3	1.8
	感覚鈍麻	2	1.2
	錯感覚	2	1.2
	振戦	2	1.2
	浮動性めまい	2	1.2
	うつ病	1	0.6
	咽頭知覚不全	1	0.6
皮膚		18	11.0
	そう痒症	6	3.7
	発疹	3	1.8
	皮膚炎	2	1.2
	皮膚剥脱	2	1.2
	紅斑	1	0.6
	脱毛症	1	0.6
	皮膚乾燥	1	0.6
	皮膚色素減少	1	0.6
	皮膚嚢腫	1	0.6
	痂皮	1	0.6
出血		10	6.1
	鼻出血	6	3.7
	消化管出血	2	1.2
	結膜出血	1	0.6
	歯肉出血	1	0.6
	皮下血腫	1	0.6
呼吸器		8	4.9
	咳嗽	2	1.2
	呼吸困難	2	1.2
	呼吸不全	2	1.2
	急性呼吸窮迫症候群	1	0.6
	胸水症	1	0.6
	肺臓炎	1	0.6
	閉塞性細気管支炎	1	0.6
	無気肺	1	0.6
循環器		8	4.9
	高血圧	2	1.2
	左室機能不全	2	1.2
	頻脈	2	1.2
	心房細動	1	0.6
	低血圧	1	0.6
筋骨格系		7	4.3
	関節痛	3	1.8
	背部痛	2	1.2
	筋緊張	1	0.6
	筋肉痛	1	0.6
	筋力低下	1	0.6

Table 1.　副作用集計表

器官分類	副作用集計用語	安全性解析対象例数（N=164）	
		例数	%
	骨痛	1	0.6
感覚器		3	1.8
	霧視	2	1.2
	視力障害	1	0.6
	失明	1	0.6
腫瘍崩壊症候群		3	1.8
	腫瘍崩壊症候群	3	1.8
腎臓		1	0.6
	クレアチニン増加	1	0.6

1. JAN

イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）は平成 27 年 1 月 30 日付け薬食審査発 0130 第 1 号により以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）

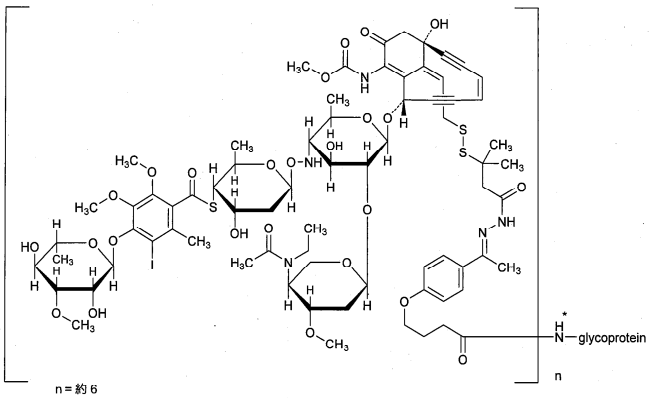
（英　名）Inotuzumab Ozogamicin（Genetical Recombination）

2. INN

イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 19, No.3, 2005 (List 54), P.257 に収載されている。

一般的名称：inotuzumab ozogamicin

化　学　名：immunoglobulin G4, anti-(human CD22 (antigen)) (human-mouse monoclonal G544 heavy chain), disulfide with human-mouse monoclonal G544 κ-chain, dimer, conjugate with methyl N-{(1R,4Z,8S,13E)-8-(4,6-dideoxy-4-{[(4-S-{4-[(6-deoxy-3-O-methyl-α-L-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5,6-dimethoxy-2-methylbenzoyl}-4-thio-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]amino}-2-O-[4-(N-ethylacetamido)-2,4-dideoxy-3-O-methyl-α-L-threo-pentopyranosyl]-β-D-glucopyranosyloxy)-13-[2-({4-[2-(1-{[4-(4-amino-4-oxobutyl)oxy]phenyl}ethylidene)hydrazinyl]-2-methyl-4-oxobutan-2-yl}disulfanyl)ethylidene]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1]trideca-4,9-diene-2,6-diyn-10-yl}carbamate

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>一般名：イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）
(Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)) [JAN]
本　質：イノツズマブ　オゾガマイシンは，抗体薬物複合体（分子量：約 159,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 149,000）の平均 6 個の Lys 残基に，オゾガマイシン（メチル{(1R,4Z,8S,13E)-8-(4,6-ジデオキシ-4-{[(4-S-{4-[(6-デオキシ-3-O-メチル-α-L-マンノピラノシル)オキシ]-3-ヨード-5,6-ジメトキシ-2-メチルベンゾイル}-4-スルファニル-β-D-リボ-ヘキソピラノシル)オキシ]アミノ}-2-O-[2,4-ジデオキシ-4-(N-エチルアセトアミド)-3-O-メチル-α-L-トレオ-ペントピラノシル]-β-D-グルコピラノシルオキシ)-13-[2-({4-[2-(1-{[4-(4-アミノ-4-オキソブチル)オキシ]フェニル}エチリデン)ヒドラジニル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル}ジスルファニル)エチリデン]-1-ヒドロキシ-11-オキソビシクロ[7.3.1]トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジイン-10-イル}カルバミン酸（$C_{73}H_{97}IN_6O_{25}S_3$; 分子量: 1,681.68））が結合している。
抗体部分は，ヒト化モノクローナル抗体で，マウス抗ヒト CD22 抗体の相補性決定部及びヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり，チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される．タンパク質部分は，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはイノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m^2（体表面積），8 及び 15 日目は 0.5 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回，1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後，休薬する。1 サイクル目は 21～28 日間，2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし，投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。
なお，患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）
製剤：ベスポンサ点滴静注用 1 mg</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td>概略の致死量
(mg/m^2)</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td>ラット ♂♀</td><td>8.22～16.4</td></tr>
<tr><td>サル♂♀</td><td>>16.4</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/m^2/週)	無毒性量 (mg/m^2/週)	主な所見
ラット	1 ヵ月間	静脈内	0.41, 1.24, 4.07	得られていない	1.24 mg/m^2/週以上：骨髄萎縮（♂），胸腺・脾臓・GALT・腸間膜・下顎リンパ節のリンパ萎縮，肝細胞肥大（♂），肝臓の髄外造血，坐骨神経軸索変性，精細管変性（♂），精巣・精巣上体・前立腺の小型化又は重量減少（♂），精巣上体の精子減少（♂），乳腺組織萎縮（♂） 4.07 mg/m^2/週：リンパ球数・網赤血球数・赤血球パラメータ減少， ALT 増加，骨髄萎縮（♀），胸腺小型化，胸腺重量減少，肝細胞肥大（♀），肝細胞変性，オーバル細胞の過形成・核大型化（♂），頸髄（♀）・三叉神経・腰髄（休薬後）軸索変性， 前立腺・精嚢萎縮（♂），精嚢の小型化又は重量減少（♂），卵巣・子宮・腟萎縮（♀），子宮小型化（♀），卵巣・子宮重量減少（♀），子宮筋層・子宮内膜の厚みの減少及び腟上皮の層数の減少（♀），乳腺萎縮（♀）
	6 ヵ月間	静脈内	0.073, 0.218, 0.727	得られていない	0.073 mg/m^2/週以上：肝臓の好酸性細胞巣・オーバル細胞過形成・血管拡張，肝腫大（♂）・肝重量増加，肝細胞空胞化・髄外造血の増加（♂），精巣細管変性（♂），精巣小型化・重量減少（♂），精巣上体の精子減少（♂），乳腺萎縮（♂） 0.218 mg/m^2/週以上：肝臓の好塩基性細胞巣・肝細胞肥大・核の大型化，胆管線維症（♂），肝臓の線維化（♂） 0.727 mg/m^2/週：体重・摂餌量減少，肝細胞腺腫・類洞拡張（♀），肝臓の髄外造血（♀），精嚢粘液減少（♂）
サル	1 ヵ月間	静脈内	0.36, 1.32, 4.20	1.32	4.20 mg/m^2/週：嘔吐，糞便異常，糞量減少，摂餌量減少，白血球数・リンパ球

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>数・血小板数・赤血球パラメータ減少，下顎/腸間膜リンパ節・胸腺・脾臓のリンパ萎縮，精巣セルトリ細胞の細胞質萎縮・空胞化（♂），卵巣萎縮・重量減少（♀），子宮萎縮・重量減少（♀）</td></tr>
<tr><td></td><td>6 ヵ月間</td><td>静脈内</td><td>0.072,
0.216,
0.732</td><td>得られていない</td><td>0.216 mg/m^2/週以上：肝臓の類洞拡張，肝細胞肥大
0.732 mg/m^2/週：死亡，変異肝細胞巣（♀），胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節の細胞減少（♂），卵巣萎縮（♀）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第 III 相試験（B1931022 試験）
副作用の発現頻度：140/164 例（85.4%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>発現例数</th><th>発現頻度</th></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>64 例</td><td>39.0%</td></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>57 例</td><td>34.8%</td></tr>
<tr><td>白血球減少</td><td>40 例</td><td>24.4%</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>37 例</td><td>22.6%</td></tr>
<tr><td>Infusion reaction</td><td>28 例</td><td>17.1%</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>25 例</td><td>15.2%</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>23 例</td><td>14.0%</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>23 例</td><td>14.0%</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>等</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
</table>

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

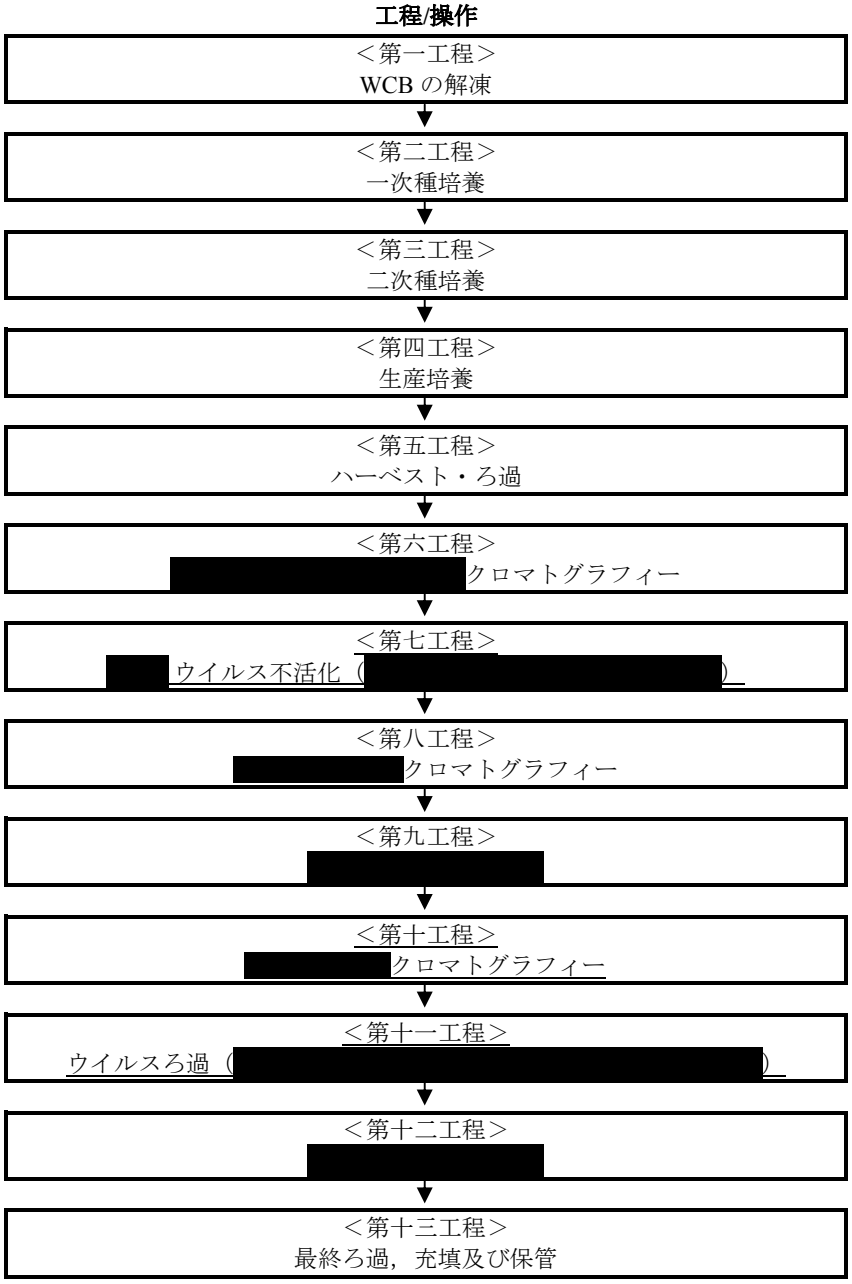
一般名：	イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）
販売名：	ベスポンサ点滴静注用 1 mg
申請者：	ファイザー株式会社
効能・効果：	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病
用法・用量：	通常，成人にはイノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m^2（体表面積），8 及び 15 日目は 0.5 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回，1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後，休薬する。1 サイクル目は 21～28 日間，2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし，投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。 なお，患者の状態により適宜減量する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織，　☐ヒト由来成分（血液，尿，その他） ☒動物由来細胞・組織，　☐動物由来成分（血液，その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞，　☐培地添加物，　☐その他の製造原材料， ☐製剤添加物，　☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	該当なし
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し，処理条件を具体的に記載）	別紙様式 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分，□ヒト細胞組織，□ヒト尿由来成分， □ヒト由来成分（血液，細胞組織又は尿を除くもの）， □反芻動物由来成分，　☒動物細胞組織， □動物由来成分，　□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分，　☒宿主細胞，　□培地添加物， □その他の製造原料等（　），　□製剤添加物， □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	当該原料を宿主細胞とするセル･バンクにおいて，純度試験（微生物混入試験，外来性ウイルス試験，レトロウイルス試験）を実施し，問題のないことを確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	該当なし
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)，注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し，条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	イノツズマブ原液の製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果より，両指向性マウス白血病ウイルスについて 16.2 $\log_{10}$ 以上のクリアランスが得られた（別紙 2 参照）。本結果より，レトロウイルス様粒子が存在する可能性は，[redacted]投与当たり 1 個未満と推定される。

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合，別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお，別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については，方法・条件も含めて記載する。なお，別紙として記載してもよい。また，複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので，「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については，記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお，別紙として記載してもよい。

別紙１　製造工程の概要（フローチャート）



別紙２　ウイルスクリアランス試験結果

工程	機序	モデルウイルスのクリアランス指数（Log_{10}）		
		両指向性マウス白血病ウイルス（n=2）	ブタパルボウイルス（n=2）	レオウイルス 3 型（n=2）
[redacted] ウイルス不活化	不活化	[redacted]	[redacted][a]	[redacted][a]
[redacted] クロマトグラフィー	除去	≥ [redacted]	[redacted]	≥ [redacted]
ウイルスろ過	除去	> [redacted]	[redacted]	> [redacted]
総クリアランス指数[b]		≥ 16.2	≥ 10.5	≥ 14.5

[redacted]

[redacted]

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
第 3 部　品質に関する文書								
3.2.S　原薬								
3.2.S	第1巻	原薬中間体（イノツズマブ原液）	Tish Webber	2001年12月～継続中	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価
3.2.S	第2巻	原薬中間体（活性化カリケアマイシン誘導体）	Tish Webber	2001年11月～継続中	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価
3.2.S	第3巻	原薬（イノツズマブ　オゾガマイシン）	Tish Webber	2001年7月～継続中	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価
3.2.P　製剤								
3.2.P	第4巻	製剤	Tish Webber	2002年3月～継続中	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価
3.2.A その他								
3.2.A	第5巻	その他	Tish Webber	2002年7月～2016年5月	[redacted]_米国 [redacted], 米国	外国	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料								
3.2.R		該当資料なし						
第 4 部　非臨床試験報告書								
4.2　試験報告書								
4.2.1　薬理試験								
4.2.1.1　効力を裏付ける試験								
4.2.1.1.1	RPT-44320	CMC-544, a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for treatment of non-Hodgkin's Lymphoma: preclinical antitumor efficacy	John DiJoseph Nitin Damle	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.2	RPT-48437	CMC-544: CD22 Epitope mapping and in vivo anti-tumor efficacy against systemically disseminated B lymphoma	John DiJoseph Nitin Damle	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.3	PF-05208773_[redacted]_145820	In vitro pharmacology of PF-05208773, an anti-CD22 antibody drug conjugate ALL study	Boris Shor	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.4	PF-05208773_[redacted]_145201	Binding of Humanized Anti-CD22 Antibody G544 on Tumor Cell Lines and Normal B Cells From Mouse, Rat, Rabbit, Cynomolgus Monkey and Human Whole Blood by Quantitative Flow Cytometry	Lindsay King	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.5	PF-05208773_[redacted]_115037	Internalization Kinetics of Humanized G544 Anti-CD22 Antibody in Tumor Cell Lines and Normal Human B Cells Using Imaging Flow Cytometry	Yongliang Sun	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.6	RPT-51502	CMC-544: in vivo anti-tumor efficacy and histopathologic analysis in systemically disseminated B-cell lymphoma in SCID mouse	John DiJoseph Nitin Damle	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.7	PF-05208773_[redacted]_190248	In vivo pharmacology of PF-05208773, an anti-CD22 antibody drug conjugate ALL study	Boris Shor	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.8	PF-05208773_[redacted]_172726	Anti-tumor Effect of Inotuzumab Ozogamicin In Combination With CHOP or CVP	Boris Shor	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験								
		該当資料なし						
4.2.1.3　安全性薬理試験								
4.2.1.3.1	N-acetyl-gamma-calicheamicin-DMHHERG	EFFECT OF N-ACETYL-GAMMA-CALICHEAMICIN-DMH ON hERG POTASSIUM CURRENT STABLY EXPRESSED IN HEK293 CELLS	Sunny Z. Sun	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.2	RPT-47509	CMC-544: SINGLE-DOSE INTRAVENOUS CARDIOVASCULAR STUDY IN MALE AND FEMALE MONKEYS (PROTOCOL [redacted]_0569)	David Yates	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.2.1.3.3	RPT-47140	CMC-544: SINGLE DOSE INTRAVENOUS CENTRAL NERVOUS SYSTEM SAFETY PHARMACOLOGY STUDY IN MALE RATS (PROTOCOL [redacted]_0270)	E. Jon Popke	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
4.2.1.3.4	RPT-47139	CMC-544: SINGLE DOSE INTRAVENOUS RESPIRATORY SAFETY PHARMACOLOGY STUDY IN MALE RATS (PROTOCOL [redacted]_0271)	Hal S. Feldman	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験								
		該当資料なし						
4.2.2　薬物動態試験								
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1.1	RPT-45155	CMC-544 (WAY 207294): VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE QUANTITATION OF CMC-544 IN RAT SERUM (PROTOCOL [redacted]_0323)	A. Ewing B. Gorovits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.2	RPT-72216	CMC-544: VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE QUANTITATION OF CMC-544 IN RABBIT SERUM (PROTOCOL [redacted]_0588)	D. Giordano-Schmidt	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.3	RPT-45156	CMC-544 (WAY-207294): Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of CMC-544 in Cynomolgus Monkey Serum (Protocol [redacted]_0750)	B. Gorovits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.4	RPT-67030	CMC-544: REVALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE QUANTITATION OF CMC-544 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM (PROTOCOL [redacted]_1656)	D. Giordano-Schmidt O. Dziadiv	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.5	RPT-49930	CMC-544 (WAY-207294): Long-Term Stability of CMC-544 in Rat Serum (Protocol [redacted]_0751)	R. Folkl	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.6	RPT-79836	CMC-544: EVALUATION OF LONG-TERM STABILITY OF CMC-544 IN RABBIT SERUM (PROTOCOL [redacted]_0589)	D. Giordano-Schmidt	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.7	RPT-49928	CMC-544 (WAY-207294): Long-Term Stability (1 Year) of CMC-544 in Monkey Serum (Protocol [redacted]_0752)	R. Folkl	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.8	RPT-78684	CMC-544: EVALUATION OF LONG-TERM STABILITY OF CMC-544 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM (PROTOCOL [redacted]_1668)	D. Giordano-Schmidt O. Dziadiv	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.9	RPT-45153	VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE QUANTITATION OF G544 (ANTI-CD22) ANTIBODY IN SPRAGUE-DAWLEY RAT SERUM (PROTOCOL [redacted]_0520)	A. Ewing	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.10	RPT-45154	CMC-544: VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE QUANTITATION OF G544 (ANTI-CD22) ANTIBODY IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM (PROTOCOL [redacted]_0048)	A. Ewing B. Gorovits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.11	RPT-67002	CMC-544: PARTIAL REVALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE QUANTITATION OF G544 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM (PROTOCOL [redacted]_1217)	D. Giordano-Schmidt V. Pispitsos	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.12	RPT-49932	CMC-544 (WAY-207294): Long-Term Stability (6 Months) of G544 (Anti-CD22) Antibody in Sprague-Dawley Rat Serum (Protocol [redacted]_0324)	R. Folkl	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.13	RPT-49931	CMC-544 (WAY-207294): Long-Term Stability (1 Year) of G544 (Anti-CD22) Antibody in Cynomolgus Monkey Serum (Protocol [redacted]_0325)	R. Folkl	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.14	RPT-65882	VALIDATION OF AN LC/MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR THE QUANTITATION OF TOTAL CALICHEAMICIN DERIVED FROM CMC-544 IN RAT SERUM (PROTOCOL [redacted]_0928)	Z. Jiang	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.15	RPT-73451	CMC-544: VALIDATION OF AN LC/MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR THE QUANTITATION OF TOTAL CALICHEAMICIN DERIVED FROM CMC-544 IN RABBIT SERUM (PROTOCOL [redacted]_1258)	J. Davis	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.1.16	RPT-65081	CMC-544: VALIDATION OF AN LC/MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR THE QUANTITATION OF TOTAL CALICHEAMICIN DERIVED FROM CMC-544 IN MONKEY SERUM (PROTOCOL [redacted]_0929)	Z. Jiang	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.17	RPT-69886	CMC-544: LONG-TERM STORAGE STABILITY OF TOTAL CALICHEAMICIN DERIVED FROM CMC-544 IN RAT SERUM AND FROM CMC-544 STANDARD SOLUTIONS (PROTOCOLS [redacted]_1811 AND [redacted]_0928)	J. Davis	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.18	RPT-75554	CMC-544: LONG-TERM STORAGE STABILITY OF TOTAL CALICHEAMICIN DERIVED FROM CMC-544 IN RABBIT SERUM AND CMC-544 STANDARD SOLUTIONS (PROTOCOLS [redacted]_1259 AND [redacted]_0928)	J. Davis	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.19	RPT-69937	CMC-544: LONG-TERM STORAGE STABILITY OF TOTAL CALICHEAMICIN DERIVED FROM CMC-544 IN MONKEY SERUM AND FROM CMC-544 STANDARD SOLUTIONS (PROTOCOLS [redacted]_1812 AND [redacted]_0928)	J. Davis	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.20	RPT-47430	CMC-544 (WAY-207294): VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE QUANTITATION OF UNCONJUGATED CALICHEAMICIN IN SPRAGUE-DAWLEY RAT SERUM (PROTOCOL [redacted]_0595)	D. Giordano-Schmidt B. Gorovits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.21	RPT-47429	CMC-544 (WAY-207294): VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE QUANTITATION OF UNCONJUGATED CALICHEAMICIN IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM (PROTOCOL [redacted]_0593)	B. Gorovits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.22	RPT-50216	CMC-544 (WAY-207294): Evaluation of Long-Term Stability of Unconjugated Calicheamicin in Sprague-Dawley Rat Serum (Protocol [redacted]_0596)	D. Giordano-Schmidt	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.23	RPT-50217	CMC-544 (WAY-207294): Evaluation of Long-Term Stability of Unconjugated Calicheamicin in Cynomolgus Monkey Serum (Protocol [redacted]_0594)	D. Giordano-Schmidt O. Dziadiv	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.24	RPT-47310	CMC-544 (WAY-207294): VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI-CMC-544 ANTIBODY IN SPRAGUE-DAWLEY RAT SERUM SAMPLES (PROTOCOL [redacted]_0387)	L. Liaw B. Gorovits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.25	RPT-72215	CMC-544: VALIDATION OF A LIGAND BINDING ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI-CMC-544 ANTIBODIES IN RABBIT SERUM (PROTOCOL [redacted]_0590)	D. Giordano-Schmidt	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.26	RPT-47590	CMC-544 (WAY-207294): VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE DETECTION OF ANTI-CMC-544 ANTIBODY IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM SAMPLES (PROTOCOL [redacted]_0707)	L. Liaw B. Gorovits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2　吸収								
4.2.2.2.1	RPT-47740	CMC-544: A SINGLE DOSE INTRAPERITONEAL PHARMACOKINETIC STUDY IN NUDE MICE IMPLANTED WITH AND WITHOUT SUBCUTANEOUS XENOGRAFTS (RADIS # 7395)	J. DiJoseph C. Udata B. Gorovits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.2	PF-05208773_[redacted]_111700 (8296878)	Excretion, Metabolism, and Pharmacokinetics of [^{3}H]Inotuzumab Ozogamicin ([^{3}H]PF-05208773) in Sprague Dawley Rats Following a Single Intravenous Bolus Dose	Michael J. Potchoiba Erin Ballard Traci M. Rink	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.3	PF-05208773_[redacted]_172921	PHARMACOKINETICS OF INOTUZUMAB OZOGAMICIN (PF-05208773) IN SPRAGUE DAWLEY RATS FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE OF [^{3}H]INOTUZUMAB OZOGAMICIN	Theodore R. Johnson	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.4	RPT-46233	CMC-544 (CD22/CALICHEAMICIN): SINGLE DOSE INTRAVENOUS TOXICOKINETIC STUDY IN RATS (PROTOCOLS [redacted]_0232 AND [redacted]_0310)	C. Udata B. Gorovits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.5	PF-05208773_[redacted]_014414	METABOLIC PROFILING OF PLASMA COLLECTED FROM SPRAGUE DAWLEY RATS ADMINISTERED A SINGLE INTRAVENOUS DOSE OF [^{3}H]INOTUZUMAB OZOGAMICIN ([^{3}H]PF-05208773)	Theodore R. Johnson	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.2.6	8332989 (PF-05208773_[redacted]_094934)	Collection of Samples for Characterization of Circulating Metabolites of [^{3}H]Inotuzumab Ozogamicin ([^{3}H]PF-05208773) in Sprague Dawley Rats Following a Single Intravenous Bolus Dose	Michael J. Potchoiba Jessica M. Henderson	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.3　分布								
4.2.2.3.1	RPT-62496	CMC-544: TISSUE DISTRIBUTION OF [^{3}H]CMC-544-DERIVED RADIOACTIVITY FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE ADMINISTRATION OF [^{3}H]CMC-544 IN MALE SPRAGUE-DAWLEY RATS (PROTOCOL [redacted]_1416)	J. McDevitt	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.2	PF-06649266_[redacted]_160926	PROTEIN BINDING OF PF-06649266 IN MOUSE, RAT, RABBIT, MONKEY AND HUMAN PLASMA	Julian Haynes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.3	PF-06649266_[redacted]_131956	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS A SUBSTRATE OR INHIBITOR OF P-GP/MDR1 (ABCB1) OR BCRP (ABCG2) IN TRANSFECTED MDCKII CELLS	Mark West	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.4	PF-06649266_[redacted]_120849	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS A SUBSTRATE OF BCRP (ABCG2) IN MDCK-BCRP CELLS	Mark West	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.5	PF-06649266_[redacted]_113941	PF-06649266 - IN VITRO ASSESSMENT OF UPTAKE AND BILIARY EXCRETION USING SANDWICH CULTURE HUMAN HEPATOCYTES (SCHH)	Yi-an Bi	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.4　代謝								
4.2.2.4.1	PF-05208773_[redacted]_130045	METABOLISM OF PF-05208773 (INOTUZUMAB OZOGAMICIN) IN SPRAGUE DAWLEY RATS FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS BOLUS DOSE OF [^{3}H]PF-05208773	Thomas E Ballard	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.2	PF-05208773_[redacted]_124138	METABOLITE PROFILE AND IDENTIFICATION IN SERUM AND URINE SAMPLES COLLECTED FROM NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS ADMINISTERED INOTUZUMAB OZOGAMICIN (PF-05208773, CMC-544)	Theodore R. Johnson	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.3	PF-05208773_[redacted]_110807	CHARACTERIZATION OF THE EX VIVO PLASMA STABILITY OF [^{3}H]INOTUZUMAB OZOGAMICIN (PF-05208773)	Theodore R. Johnson Thomas Eric Ballard	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.4	PF-06649266_[redacted]_130246	IN VITRO METABOLISM OF [^{3}H]PF-06649266 ([3H]N-AC-γ-CALICHEAMICIN DMH)	Michelle Gleave	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.5	MIRACL-26755	Reaction of N-Ac Gamma Calicheamicin DMH (CL-184.538) with Reduced Glutathione.	Irwin J. Hollander Philip R. Hamann	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.6	RPT-50556	CMA-676: The Effect of Physiological Concentrations of Reduced Glutathione on NAc-Gamma Calicheamicin DMH	J. Zaccardi	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.7	RPT-39439	CMA-676: ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF METABOLITE M5	C.P. Wang H.K. Lim D. Cochran	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.5　排泄								
		該当資料なし						
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
4.2.2.6.1	RPT-79110	CMC-544: REVERSIBLE AND INITIAL ASSESSMENT OF MECHANISM-BASED INHIBITION OF CYTOCHROME P450 ENZYMES IN HUMAN LIVER MICROSOMES (PROTOCOL [redacted]_0663)	Ruth Young-Sciame	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.2	PF-06649266_[redacted]_134026 (XT[redacted]5091)	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS AN INHIBITOR OF CYTOCHROME P450 (CYP) ENZYMES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Sarah Leatherman	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.6.3	PF-06649266_[redacted]_084941 (XT[redacted]5115)	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS A METABOLISM-DEPENDENT INHIBITOR OF CYP2C8 IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Sarah Leatherman	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.4	PF-06649266_[redacted]_100129	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS A TIME-DEPENDENT INHIBITOR (TDI) OF CYTOCHROME P450 3A ENZYME ACTIVITY IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Elaine Tseng Lovering	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer, Inc. 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.5	RPT-78474	CMC-544: POTENTIAL INDUCTION OF CYTOCHROME P450 GENES BY CMC-544 IN HUMAN HEPATOCYTES (PROTOCOL [redacted]_0750)	Lilian G. Yengi	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.6	PF-06649266_[redacted]_121216 (XT[redacted]3106)	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-06649266 TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4) IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	Janet Sawi	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.7	PF-06649266_[redacted]_142000	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS AN INHIBITOR OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) ENZYME ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Kimberly Lapham	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.8	PF-06649266_[redacted]_160005	IN VITRO OATP1B1 AND OATP1B3 INHIBITION STUDY OF PF-06649266	Renato J. Scialis	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.9	PF-06649266_[redacted]_144223	IN VITRO HUMAN OAT1 OAT3 AND OCT2 INHIBITION STUDY OF PF-06649266	Sumathy Mathialagan	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.7　その他の薬物動態試験								
		該当資料なし						
4.2.3　毒性試験								
4.2.3.1　単回投与毒性試験								
4.2.3.1.1	RPT-43870	CD22/CALICHEAMICIN: SINGLE DOSE INTRAVENOUS TOLERABILITY STUDY IN RATS	Jacqueline M. Wrenn	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.1.2	RPT-46645	CMC-544: SINGLE-DOSE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY IN RATS (PROTOCOL [redacted]_0205)	Robert H. Zidell	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.1.3	RPT-46644	CMC-544: SINGLE-DOSE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY IN MONKEYS (PROTOCOL [redacted]_0206)	Dana B. Walker Robert H. Zidell	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.2　反復投与毒性試験								
4.2.3.2.1	RPT-46910	CMC-544: FOUR CYCLE (1 DOSE/WEEK) INTRAVENOUS TOXICITY STUDY IN RATS, WITH 4-WEEK RECOVERY (PROTOCOL [redacted]_0208)	Jacqueline M. Wrenn	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.2	RPT-65042	CMC-544: TWENTY-SIX CYCLE (1 DOSE/WEEK) INTRAVENOUS TOXICITY STUDY IN RATS (PROTOCOL [redacted]_1430)	Natale Orsina,	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth European Drug Safety & Metabolism Research Center (現Pfizer), Italy	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.3	RPT-46909	CMC-544: FOUR CYCLE (1 DOSE/WEEK) INTRAVENOUS TOXICITY STUDY IN MONKEYS, WITH 4-WEEK RECOVERY (PROTOCOL [redacted]_0207)	Jacqueline M. Wrenn	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.4	RPT-65773	CMC-544: TWENTY-SIX CYCLE (1 DOSE/WEEK) INTRAVENOUS TOXICITY STUDY IN MONKEYS (PROTOCOL [redacted]_1343)	Peter B. Smith	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験								
4.2.3.3.1.1	RPT-48308	CMC-544: Bacterial Reverse Mutation Test with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* (Protocol [redacted]_0699)	Valentine O. Wagner Michelle L. Klug	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.3.1.2	[redacted]GR143	PF-06649266 *Salmonella-E. Coli* /Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay	Melissa Wells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.3.1.3	[redacted]GR142	PF-06649266 *In Vitro* Micronucleus Assay In TK6 Cells	Melissa Wells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験								
4.2.3.3.2.1	RPT-47573	CMC-544: SINGLE DOSE INTRAVENOUS BONE MARROW MICRONUCLEUS STUDY IN MALE MICE (PROTOCOL [redacted]_0554)	Frank A. Angelosanto	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
4.2.3.5.1.1	RPT-68341	CMC-544: INTRAVENOUS FERTILITY DOSE RANGING STUDY IN FEMALE RATS (PROTOCOL [redacted]_3567)	Francesca D'Amico	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth European Drug Safety & Metabolism (EDSM) Research Center (現Pfizer), Italy	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.1.2	RPT-69733	CMC-544: INTRAVENOUS FERTILITY STUDY IN FEMALE RATS (PROTOCOL [redacted]_0234)	Francesca D'Amico	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth European Drug Safety & Metabolism (EDSM) Research Center (現Pfizer), Italy	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2.1	RPT-67396	CMC-544: INTRAVENOUS DEVELOPMENTAL TOXICITY DOSE RANGING STUDY IN RATS (PROTOCOL [redacted]_2874)	Ignazio Vincenti	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth European Drug Safety & Metabolism (EDSM) Research Center (現Pfizer), Italy	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.2.2	RPT-70227	CMC-544: INTRAVENOUS DEVELOPMENTAL TOXICITY DOSE RANGING STUDY IN RABBITS (PROTOCOL [redacted]_0235)	Francesca D'Amico	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth European Drug Safety & Metabolism (EDSM) Research Center (現Pfizer), Italy	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.2.3	RPT-68342	CMC-544: INTRAVENOUS DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN RATS (PROTOCOL [redacted]_3568)	Ignazio Vincenti	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth European Drug Safety & Metabolism (EDSM) Research Center (現Pfizer), Italy	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.2.4	RPT-72134	CMC-544: INTRAVENOUS DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN RABBITS (PROTOCOL [redacted]_2531)	Francesca D'Amico	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth European Drug Safety & Metabolism (EDSM) Research Center (現Pfizer), Italy	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
		該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験								
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.7　その他の試験								
4.2.3.7.7.1	RPT-46353	CMC-544: IN VITRO BLOOD COMPATIBILITY TESTING IN RAT, MONKEY AND HUMAN BLOOD (PROTOCOL [redacted]_0227)	Henry A. Schnaars	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.7.7.2	RPT-63930	CMC-544: SINGLE DOSE INTRAVENOUS WITH MULTIPLE (5 DAYS) DOSE SUBCUTANEOUS NEUMEGA® ADMINISTRATION PHARMACOLOGIC EVALUATION STUDY IN FEMALE MONKEYS (PROTOCOL [redacted]_3183)	Nicole L. Diehl	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	**外国**	**社内資料**	**参考**
4.2.3.7.7.3	RPT-46813	CROSS-REACTIVITY OF UNCONJUGATED HUMAN MONOCLONAL IgG4 ANTI-CD22 ANTIBODY WITH SELECTED NORMAL RHESUS MONKEY TISSUES	Jennifer L. Rojko	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.7.7.4	RPT-46814	CROSS-REACTIVITY OF UNCONJUGATED HUMAN MONOCLONAL IgG4 ANTI-CD22 ANTIBODY WITH SELECTED NORMAL HUMAN, CYNOMOLGUS MONKEY, DOG, RABBIT, RAT, AND MOUSE TISSUES.	Jennifer L. Rojko	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.7.7.5	RPT-63271	G544: CROSS-REACTIVITY STUDY WITH NORMAL HUMAN TISSUES (PROTOCOL [redacted]_2165)	Joan R. Wicks	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.7.6	[redacted]GR009	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of PF-06649266 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	Shawna M. Jackman	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.7.7	[redacted]GR346	Study 14GR346 - 9-WEEK INTRAVENOUS BOLUS INVESTIGATIVE TOXICITY STUDY OF PF-06647259 IN CYNOMOLGUS MONKEYS	Karen M. Walters	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	参考
4.3　参考文献								
4.3.1	MIRACL-24627	A Single Intravenous Dose Exploratory Study of Calicheamicin (CAL) Analogs (Antitumor Antibiotics) in Mice (Study [redacted]126)	E.J. Burden	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.2	MIRACL-26628	A Single Dose Intravenous Toxicity Study of CL 184,538 (N-Acetyl-Gamma-Dimethyl-Hydrazide Derivative of Calicheamicin), an Anticancer agent, in Rats (Study [redacted]044) （マイロターグ®申請時添付資料　ニ－12）	V.R. Markiewicz	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.3	MIRACL-26629	A Single Dose Intravenous Toxicity Study of CL 184,538 (N-Acetyl-Gamma-Dimethyl-Hydrazide Derivative of Calicheamicin), an Anticancer agent, in Dogs (Study [redacted]047) （マイロターグ®申請時添付資料　ニ－13）	V.R. Markiewicz	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.4	MIRACL-26630	A Six Week Intravenous Toxicity Study of CL 184,538 (N-AcetylGamma- Dimethyl-Hydrazide Derivative of Calicheamicin), an Anticancer Agent, in Rats (Study [redacted]080) （マイロターグ®申請時添付資料　ニ－17）	V.R. Markiewicz	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.5	MIRACL-26707	A Six Week Intravenous Toxicity Study of CL 184,538 (N-Acetyl-Gamma-Dimethyl-Hydrazide Derivative of Calicheamicin), an Anticancer Agent, in Dogs (Study [redacted]081) （マイロターグ®申請時添付資料　ニ－18）	V.R. Markiewicz	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.6	MIRACL-26709	A Single Dose Intravenous Toxicity Study of CL 191,305 (N-Acetyl-Gamma-Dimethyl-Hydrazide-AcBut Derivative of Calicheamicin), an Anticancer Agent, in Rats (Study [redacted]026) （マイロターグ®申請時添付資料　ニ－14）	V.R. Markiewicz	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.7	MIRACL-25706	A Single Dose Intravenous Toxicity Study of CL 190,396 (N-Acetyl-Epsilon Derivative of Calicheamicin), an Anticancer Agent, in Rats (Study [redacted]045) （マイロターグ®申請時添付資料　ニ－15）	V.R. Markiewicz	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.8	MIRACL-25707	A Single Dose Intravenous Toxicity Study of CL 190,396 (N-Acetyl-Epsilon Derivative of Calicheamicin), an Anticancer Agent, in Dogs (Study [redacted]049) （マイロターグ®申請時添付資料　ニ－16）	V.R. Markiewicz	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.9	MIRACL-24560	A 5 Cycle (21 Day Interval) Intravenous Toxicity Study of E33288-gamma-1-I in Rats (Study [redacted]137)	S.R. Wolford	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.10	MIRACL-24625	A 5 Day Intravenous Toxicity Study of E33288-gamma-1-I in Rats with an Observation Period of Several Months (Study [redacted]136)	S.R. Wolford	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.11	MIRACL-24559	An Acute Intravenous Toxicity Study of E33288-gamma-1-I in Rats (Study [redacted]283) （マイロターグ®申請時添付資料　ニ参－3）	K.A. Seethaler	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.12	MIRACL-24564	A Comparison Study of the Hepatic Effects of E33288-gamma-1-I (CL 181,441) in Rats (Study [redacted]025)	K.A. Seethaler	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.13	MIRACL-24563	An Acute Intravenous Toxicity Study of E33288-gamma-1-I (CL 181,441) in Cynomolgus Monkeys (Study [redacted]024) （マイロターグ®申請時添付資料　ニ参－4）	K.A. Seethaler	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	American Cyanamid Company (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	参考
4.3.14	Nonclinical Toxicity of Antidoby-Calicheamicin Conjugates (White Paper)	Nonclinical Toxicity of Antibody-Calicheamicin Conjugates Containing N-Acetyl-γ-Calicheamicin Dimethylhydrazide Attached to Targeted Antibodies via a 4-(4-Acetylphenoxy) Butanoic Acid Linker	Guffroy M, Wright D, Falahatpisheh H, et al.	—	—	外国	社内資料	参考
第5部　臨床試験報告書								
5.2　臨床試験一覧表								
		臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3　試験報告書								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.3　In Vitro - In Vivoの関連を検討した試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4.1	B1939001	The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of PF-05208773 in Human Serum	[redacted]	2012年8月～2014年2月	[redacted]	外国	社内資料	参考
	B1939001	The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of PF-05208773 in Human Serum, Addendum 1	[redacted]	2013年4月～2015年10月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.2	PF-05208773_20Jun12_115600	Validation of an LC-MS/MS Assay for the Quantitation of the Free Payload CL-184538 in Human Serum	Pfizer, Inc.	2012年6月～2014年5月	Pfizer, Inc.	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.3	A9016002	A9016002 -Validation Report CL-184538 (N-Acetyl-Gamma Calicheamicin DMH) in Human Serum Final 24 September 2015	[redacted]	2014年8月～2015年9月	[redacted]	外国	社内資料	参考
	A9016002	A9016002 Validation Report Addendum 1 CL-184538 (N-Acetyl-Gamma Calicheamicin DMH) in Human Serum, 22 October 2015	[redacted]	2014年8月～2015年10月	[redacted]	外国	社内資料	参考
	A9016002	A9016002 Validation Report Addendum 2 CL-184538 (N-Acetyl-Gamma Calicheamicin DMH) in Human Serum	[redacted]	2014年8月～2016年8月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.4	B1937005	The Validation Report of an ECL Method for the Detection of Anti-PF-05208773 Antibodies in Human Serum, 18 May 2015	[redacted]	2015年1月～2015年5月	[redacted]	外国	社内資料	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.3.1.4.5	B1937004	The Validation of a Cell Based Assay for the Detection of Neutralizing Anti-PF-05208773 Antibodies in Human Serum	[redacted]	2015年6月～2015年9月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.6	RPT-53190	CMC-544 (WAY-207294): Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of CMC-544 in Human Serum (Protocol 03_2169)	WYETH RESEARCH	2004年9月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.7	RPT-58707	CMC-544 (WAY-207294): Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of CMC-544 (52.2 ng/mL LLOQ) in Human Serum (Protocol 03_2169)	WYETH RESEARCH	2005年5月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
	RPT-68440	CMC-544: EVALUATION OF RITUXAN INTERFERENCE IN ELISA METHODS USED IN SUPPORT OF CMC-544 CLINICAL STUDIES (PROTOCOL 06_1990)	WYETH RESEARCH	2007年3月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
	RPT-75905	CMC-544: EVALUATION OF LONG-TERM STABILITY AND ASSESSMENT OF PARALLELISM OF CMC-544 IN HUMAN SERUM (PROTOCOL 04_0046)	WYETH RESEARCH	2009年7月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.8	RPT-69458	CMC-544: METHOD VALIDATION: QUANTIFICATION OF CMC-544 IN HUMAN SERUM BY AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (PROTOCOL 07_1612)	[redacted]	2008年5月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.9	RPT-51882	CMC-544: Validation of a Method Entitled “ELISA Analysis of Total Calicheamicin Derived from CMC-544 in Human Serum (Protocol 03_1492)”	[redacted]	2003年10月～2007年2月	[redacted]	外国	社内資料	参考
	RPT-51882	Validation Report Addendum: ELISA Analysis of Total Calicheamicin Derived from CMC-544 in Human Serum Rituxan Interference Check	[redacted]	2005年9月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.10	RPT-51881	CMC-544: ELISA Analysis of Free Calicheamicin Derived From CMC-544 In Human Serum	[redacted]	2004年1月	[redacted]	外国	社内資料	参考
	RPT-51881	Validation Report Addendum: Analysis of Free Calicheamicin Derived from CMC-544 in Human Serum Rituxan Interference Check	[redacted]	2005年9月	[redacted]	外国	社内資料	参考
	RPT-67743	LONG-TERM STABILITY OF FREE CALICHEAMICIN IN HUMAN SERUM (-80ºC): BIOANALYTICAL AND PHARMACOKINETIC REPORT	[redacted]	2007年1月	[redacted]	外国	社内資料	参考
	RPT-67746	CALICHEAMICIN: LONG-TERM STABILITY OF FREE CALICHEAMICIN IN HUMAN SERUM (-20°C): BIOANALYTICAL AND PHARMACOKINETIC REPORT	[redacted]	2007年1月	[redacted]	外国	社内資料	参考
	B1939006	BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT ADDENDUM 5: Equivalency Experiment between N-Acetyl Gamma Calicheamicin and N-Acetyl Epsilon Calicheamicin by ELISA	[redacted]	2012年10月～2013年11月	[redacted]	外国	社内資料	参考
	B1939006	Method Validation Report Addendum 6 ELISA Analysis of Free Calicheamicin in Human Serum, Analyte Stability in Frozen Matrix	[redacted]	2015年5月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.11	RPT-53191	CMC-544 (WAY-207294): Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of G544 in Human Serum (Protocol 03_2168)	WYETH RESEARCH	2004年12月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.12	RPT-60164	CMC-544 (WAY-207294): Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of G544 (27.4 ng/mL LLOQ) in Human Serum (Protocol 03_2168)	WYETH RESEARCH	2005年8月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
	RPT-75904	CMC-544: EVALUATION OF LONG-TERM STABILITY AND ASSESSMENT OF PARALLELISM OF G544 IN HUMAN SERUM (PROTOCOL 04_0045)	WYETH RESEARCH	2009年7月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.13	RPT-50234	CMC-544 (WAY-207294): Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Detection of Anti-CMC-544 Antibody in Human Serum Samples (Protocol 03_0865)	WYETH RESEARCH	2009年10月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.14	RPT-72727	Validation Report Enzyme Linked Immunosorbent Assay For the Detection of Anti-CMC-544 Antibodies in Human Serum	[redacted]	2011年1月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.15	RPT-65387	VALIDATION: QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO RITUXIMAB IN HUMAN SERUM USING A BRIDGING ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) (PROTOCOL 07_0321)	[redacted]	2007年10月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.3.2.1.1 (4.2.2.3.2に同じ)	PF-06649266_[redacted]_160926	PROTEIN BINDING OF PF-06649266 IN MOUSE, RAT, RABBIT, MONKEY AND HUMAN PLASMA	Julian Haynes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2.1 (4.2.2.4.2に同じ)	PF-05208773_[redacted]_124138	METABOLITE PROFILE AND IDENTIFICATION IN SERUM AND URINE SAMPLES COLLECTED FROM NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS ADMINISTERED INOTUZUMAB OZOGAMICIN (PF-05208773, CMC-544)	Theodore R. Johnson	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.2 (4.2.2.4.3に同じ)	PF-05208773_[redacted]_110807	CHARACTERIZATION OF THE EX VIVO PLASMA STABILITY OF [^{3}H]INOTUZUMAB OZOGAMICIN (PF-05208773)	Theodore R. Johnson Thomas Eric Ballard	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.3 (4.2.2.4.4に同じ)	PF-06649266_[redacted]_130246	IN VITRO METABOLISM OF [^{3}H]PF-06649266 ([^{3}H]N-AC-γ-CALICHEAMICIN DMH)	Michelle Gleave	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.4 (4.2.2.4.7に同じ)	RPT-39439	CMA-676: ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF METABOLITE M5	C.P. Wang H.K. Lim D. Cochran	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.5 （4.2.2.6.1に同じ）	RPT-79110	CMC-544: REVERSIBLE AND INITIAL ASSESSMENT OF MECHANISM-BASED INHIBITION OF CYTOCHROME P450 ENZYMES IN HUMAN LIVER MICROSOMES (PROTOCOL [redacted]_0663)	Ruth Young-Sciame	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.6 （4.2.2.6.5に同じ）	RPT-78474	CMC-544: POTENTIAL INDUCTION OF CYTOCHROME P450 GENES BY CMC-544 IN HUMAN HEPATOCYTES (PROTOCOL [redacted]_0750)	Lilian G. Yengi	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Wyeth Research (現Pfizer), 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.7 （4.2.2.6.2に同じ）	PF-06649266_[redacted]_134026 (XT[redacted]091)	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS AN INHIBITOR OF CYTOCHROME P450 (CYP) ENZYMES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Sarah Leatherman	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.8 （4.2.2.6.4に同じ）	PF-06649266_[redacted]_100129	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS A TIME-DEPENDENT INHIBITOR (TDI) OF CYTOCHROME P450 3A ENZYME ACTIVITY IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Elaine Tseng Lovering	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer, Inc. 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.9 （4.2.2.6.3に同じ）	PF-06649266_[redacted]_084941 (XT[redacted]115)	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS A METABOLISM-DEPENDENT INHIBITOR OF CYP2C8 IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Sarah Leatherman	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.10 （4.2.2.6.6に同じ）	PF-06649266_[redacted]_121216 (XT[redacted]106)	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-06649266 TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4) IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	Janet Sawi	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.11 （4.2.2.6.7に同じ）	PF-06649266_[redacted]_142000	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS AN INHIBITOR OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) ENZYME ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Kimberly Lapham	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.12 （4.2.2.3.3に同じ）	PF-06649266_[redacted]_131956	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS A SUBSTRATE OR INHIBITOR OF P-GP/MDR1 (ABCB1) OR BCRP (ABCG2) IN TRANSFECTED MDCKII CELLS	Mark West	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.13 （4.2.2.6.8に同じ）	PF-06649266_[redacted]_160005	IN VITRO OATP1B1 AND OATP1B3 INHIBITION STUDY OF PF-06649266	Renato J. Scialis	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.14 （4.2.2.6.9に同じ）	PF-06649266_[redacted]_144223	IN VITRO HUMAN OAT1 OAT3 AND OCT2 INHIBITION STUDY OF PF-06649266	Sumathy Mathialagan	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.15 (4.2.2.3.4に同じ)	PF-06649266_[redacted]_120849	IN VITRO EVALUATION OF PF-06649266 AS A SUBSTRATE OF BCRP (ABCG2) IN MDCK-BCRP CELLS	Mark West	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.16 （4.2.2.3.5に同じ）	PF-06649266_[redacted]_113941	PF-06649266 - IN VITRO ASSESSMENT OF UPTAKE AND BILIARY EXCRETION USING SANDWICH CULTURE HUMAN HEPATOCYTES (SCHH)	Yi-an Bi	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer WRD, 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.2.3.1	RPT-70287	CMC-544: BIOANALYTICAL REPORT ON THE ASSESSMENT OF CMC-544 AND G544 SERUM CONCENTRATIONS AND ON THE PRESENCE OF ANTI-CMC-544 ANTIBODIES IN PATIENTS ENROLLED IN CLINICAL STUDY (PROTOCOL 3129K1-100-WW)	WYETH RESEARCH	2008年3月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
5.3.2.3.2	RPT-71373	CMC-544: ELISA ANALYSIS OF FREE CALICHEAMICIN AND TOTAL CALICHEAMICIN DERIVED FROM CMC-544 IN HUMAN SERUM (PROTOCOL NUMBER 3129K1-100-WW)	WYETH RESEARCH	2008年3月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
5.3.2.3.3	[redacted] Study No. TTQ/UTQ	CMC-544: ELISA ANALYSIS OF FREE AND TOTAL CALICHEAMICIN IN HUMAN SERUM (B1931004 [WYETH PROTOCOL 3129K3-101-WW])	[redacted]	2012年2月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.2.3.4	RPT-74930	CMC-544: A PHASE 1 STUDY OF CMC-544 ADMINISTERED AS A SINGLE AGENT IN SUBJECTS WITH B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (PROTOCOL 3129K1-103-JA): BIOANALYTICAL REPORT	WYETH RESEARCH	2009年1月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
5.3.2.3.5	RPT-76065	CMC-544: ELISA ANALYSIS OF FREE AND TOTAL CALICHEAMICIN IN HUMAN SERUM (PROTOCOL 3129K1-103-JA)	WYETH RESEARCH	2009年1月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
5.3.2.3.6	RPT-79642	CMC-544: A PHASE 1 STUDY OF INOTUZUMAB (CMC-544) ADMINISTERED IN COMBINATION WITH RITUXIMAB IN SUBJECTS WITH B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (PROTOCOL 3129K3-1104-JA): BIOANALYTICAL REPORT	WYETH RESEARCH	2010年2月	WYETH RESEARCH	外国	社内資料	参考
5.3.2.3.7	RPT-79859	CMC-544: ELISA ANALYSIS OF FREE AND TOTAL CALICHEAMICIN IN HUMAN SERUM (PROTOCOL 3129K3-1104-JA)	[redacted]	2010年3月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.2.3.8	RPT-80289	CMC-544: ASSESSMENT OF ANTI-RITUXIMAB ANTIBODY FORMATION IN CLINICAL STUDY B1931005 (3129K3-1104-JA)	[redacted]	2012年3月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.2.3.9	B1931022 / [redacted] Project No. 15-1515	AMENDED BIOANALYTICAL INTERIM STUDY REPORT: THE DETECTION OF ANTI-PF-05208773 ANTIBODY IN HUMAN SERUM SAMPLES BY ELECTROCHEMILUMINESCENCE FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL B1931022	[redacted]	2015年9月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.2.3.10	B1931022 / [redacted] Project No. 15-1527	AMENDED BIOANALYTICAL STUDY REPORT: THE DETECTION OF NEUTRALIZING ANTI-PF-05208773 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES BY A CELL BASED ASSAY TO SUPPORT PFIZER CLINICAL PROTOCOL B1931022	[redacted]	2015年9月	[redacted]	外国	社内資料	参考
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-B193a-DP4-564	A Population Pharmacokinetic Analysis of Inotuzumab Ozogamicin in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	Pfizer, Inc.	2016年1月	NA	外国	社内資料	評価
5.3.3.5.2	PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement	A Population Pharmacokinetic Analysis of Inotuzumab Ozogamicin in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	Pfizer, Inc.	2016年11月	NA	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.3.5.3	PMAR-EQDD-B193a-DP4-202	A Population Pharmacokinetic Analysis of Inotuzumab Ozogamicin in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	Pfizer, Inc.	2015年12月	NA	外国	社内資料	評価
5.3.3.5.4	PMAR-EQDD-B193a-DP4-202-Supplement	A Population Pharmacokinetic Analysis of Inotuzumab Ozogamicin in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	Pfizer, Inc.	2016年8月	NA	外国	社内資料	評価
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2.1	PMAR-EQDD-B193a-DP4-205	Population Modeling of Exposure-Response for both Efficacy and Safety in Acute Lymphocytic Leukemia Patients Receiving Inotuzumab Ozogamicin	Pfizer, Inc.	2016年2月	NA	外国	社内資料	評価
5.3.4.2.2	PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement	Population Modeling of Exposure-Response for both Efficacy and Safety Endpoints in Acute Lymphocytic Leukemia Patients Receiving Inotuzumab Ozogamicin	Pfizer, Inc.	2016年10月	NA	外国	社内資料	評価
5.3.4.2.3	PMAR-EQDD-B193c-Other-331	Inotuzumab Ozogamicin Concentration-QTc Analysis for Study B1931006	Pfizer, Inc.	2014年6月	NA	外国	社内資料	参考
5.3.4.2.4	PMAR-EQDD-B193c-Other-332	Inotuzumab Ozogamicin Concentration-QTc Analysis for Study B1931007	Pfizer, Inc.	2014年1月	NA	外国	社内資料	参考
5.3.4.2.5	PMAR-EQDD-B193c-DP4-565	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of the Effect Inotuzumab Ozogamicin on QT Intervals in ALL and NHL Patients	Pfizer, Inc.	2015年10月	NA	外国	社内資料	評価
5.3.4.2.6	PMAR-EQDD-B193a-Regulatory Response-628	Population Modeling of Exposure-Response for Efficacy (OS and PFS) in ALL Patients Receiving Inotuzumab Ozogamicin PF-05208773	Pfizer, Inc.	2016年10月	NA	外国	社内資料	評価
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1.1	B1931022	An Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	Pfizer, Inc.	2012年8月～2014年10月	オーストラリア，カナダ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，日本，韓国，オランダ，ポーランド，シンガポール，スペイン，スウェーデン，台湾，英国，米国	国内，外国	社内資料 総括報告書	評価
5.3.5.1.2	B1931022 (supplemental CSR)	An Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	Pfizer, Inc.	2012年8月～2016年3月	オーストラリア，カナダ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，日本，韓国，オランダ，ポーランド，シンガポール，スペイン，スウェーデン，台湾，英国，米国	国内，外国	社内資料 総括報告書	評価
5.3.5.1.3	PG-EQDD-B193C-OTHER-640	INVESTIGATION OF THE POTENTIAL ASSOCIATION BETWEEN mRNA AND miRNA LEVELS IN PERIPHERAL BLOOD AND THE EFFICACY AND SAFETY OF INOTUZUMAB OZOGAMICIN	Pfizer, Inc.	2016年9月	NA	外国	社内資料	評価
5.3.5.1.4	B1931022-HEAB-Decisions-Summary-Rationale	B1931022 - Hepatic Adjudication Board (HEAB) Decisions, Summary Statements, and Rationale Documents	Pfizer, Inc.	2012年8月～2016年3月	NA	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.5.1.5	B1931022-Updated OS-Brief Summary	B1931022 Brief Summary of Updated Overall Survival Analyses (04Jan2017 LSLV)	Pfizer, Inc.	2012年8月～2017年1月	オーストラリア，カナダ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，日本，韓国，オランダ，ポーランド，シンガポール，スペイン，スウェーデン，台湾，英国，米国	国内，外国	社内資料	評価
	B1931022-Updated OS-TLFs	B1931022 Updated Overall Survival (04Jan2017 LSLV) - Tables, Listings, Figures	Pfizer, Inc.	2012年8月～2017年1月	オーストラリア，カナダ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，日本，韓国，オランダ，ポーランド，シンガポール，スペイン，スウェーデン，台湾，英国，米国	国内，外国	社内資料	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	B1931010	An Open-Label, Phase 1/2 Study of Inotuzumab Ozogamicin in Subjects with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphocytic Leukemia	Pfizer, Inc.	2011年8月～2014年8月	米国	外国	社内資料 総括報告書	評価
5.3.5.2.2	B1931010 (supplemental CSR)	An Open-Label, Phase 1/2 Study of Inotuzumab Ozogamicin in Subjects with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphocytic Leukemia	Pfizer, Inc.	2011年8月～2016年1月	米国	外国	社内資料 総括報告書	評価
5.3.5.2.3	PG-EQDD-B193C-OTHER-585	INVESTIGATION OF THE POTENTIAL ASSOCIATION BETWEEN mRNA LEVELS IN PERIPHERAL BLOOD AND THE EFFICACY OF INOTUZUMAB OZOGAMICIN	Pfizer, Inc.	2016年1月	NA	外国	社内資料	評価
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3.1		Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report	Pfizer, Inc.	—	—	外国	社内資料	評価
5.3.5.3.2		有効性追加解析図表	Pfizer, Inc.	—	—	国内，外国	社内資料	参考
5.3.5.3.3		安全性追加解析図表	Pfizer, Inc.	—	—	国内，外国	社内資料	参考
5.3.5.3.4		日本人追加解析図表	Pfizer, Inc.	—	—	国内	社内資料	参考
5.3.5.3.5		重篤な有害事象の叙述（医師主導臨床試験）	Pfizer, Inc.	—	—	外国	社内資料	参考
5.3.5.3.6		重篤な有害事象の叙述（Compassionate Use）	Pfizer, Inc.	—	—	外国	社内資料	参考
5.3.5.4　その他の試験報告書								
5.3.5.4.1	B1931001	An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Subjects With Relapsed/Refractory CD22-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation	Pfizer, Inc.	2009 年6 月～2012 年10 月	フランス，米国，ドイツ，香港，日本，韓国，シンガポール，英国	国内，外国	社内資料 総括報告書	参考
5.3.5.4.2	B1931002	B1931002 CSR dated 21 March 2008: A Phase 1 Study of CMC-544 (Inotuzumab Ozogamicin) Administered As A Single Agent In Subjects With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	Pfizer, Inc.	2003 年8 月～2007 年7 月	フランス，米国，英国，ドイツ，ベルギー，スペイン，スイス	外国	社内資料 総括報告書	参考
	B1931002	B1931002 Supplemental CSR dated 23 November 2011: A Phase 1 Study of CMC-544 Administered As A Single Agent In Subjects With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	Pfizer, Inc.	2003 年8 月～2010 年12 月	フランス，米国，英国，ドイツ，ベルギー，スペイン，スイス	外国	社内資料 総括報告書	参考
5.3.5.4.3	B1931003	An Open-Label, Phase I Study of R-CVP or R-GDP in Combination with Inotuzumab Ozogamicin in Subjects with CD22-Positive Non-Hodgkin's Lymphoma	Pfizer, Inc.	2010 年3 月～2014 年3 月	カナダ，米国，香港，日本，韓国，シンガポール，ベルギー，フランス，英国	国内，外国	社内資料 総括報告書	参考
5.3.5.4.4	B1931004	A Phase 1/2 Study of Inotuzumab Ozogamicin Administered in Combination With Rituximab in Subjects With Follicular or Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	Pfizer, Inc.	2006 年5 月～2014 年6 月	オーストラリア，ベルギー，フランス，ドイツ，香港，イタリア，韓国，オランダ，ポーランド，スペイン，スイス，英国，米国	外国	社内資料 総括報告書	参考
5.3.5.4.5	B1931005	FINAL REPORT: A Phase 1 Study Of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered In Combination With Rituximab In Subjects With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	Pfizer, Inc.	2008 年7 月～2010 年3 月	日本	国内	社内資料 総括報告書	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.5.4.6	B1931006	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22-Positive, Follicular B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	Pfizer, Inc.	2007 年11 月～2011 年4 月	ベルギー，カナダ，香港，インド，イタリア，韓国，メキシコ，スペイン，米国	外国	社内資料 総括報告書	参考
5.3.5.4.7	B1931007	A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Subjects With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma that is Refractory to or has Relapsed After Rituximab and Chemotherapy or Radioimmunotherapy	Pfizer, Inc.	2009 年7 月～2013 年6 月	ベルギー，ドイツ，香港，ハンガリー，日本，韓国，オランダ，シンガポール，米国	国内，外国	社内資料 総括報告書	参考
5.3.5.4.8	B1931008	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Administered in Combination With Rituximab Compared to Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory CD22-Positive Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Who Are Not Candidates for Intensive High-Dose Chemotherapy	Pfizer, Inc.	2011 年4 月～2014 年3 月	米国，カナダ，インド，台湾，ドイツ，ウクライナ，スペイン，ロシア，メキシコ，ハンガリー，スウェーデン，タイ，シンガポール，ブルガリア，ベルギー，日本，アイルランド，英国，クロアチア，チェコ，リトアニア，フランス	国内，外国	社内資料 総括報告書	参考
5.3.5.4.9	B1931016	FINAL REPORT: A Phase 1 Study Of CMC-544 Administered As A Single Agent In Subjects With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	Pfizer, Inc.	2007年3月～2008年7月	日本	国内	社内資料 総括報告書	参考
5.3.5.4.10	B1931022	Efficafy Narratives for Patients Who Died During Study	Pfizer, Inc.	2012年8月～2016年3月	オーストラリア，カナダ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，日本，韓国，オランダ，ポーランド，シンガポール，スペイン，スウェーデン，台湾，英国，米国	国内，外国	社内資料	参考
	B1931022	Analysis of Efficacy Narratives for Patients Who Died During Study	Pfizer, Inc.	2012年8月～2016年3月	オーストラリア，カナダ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，日本，韓国，オランダ，ポーランド，シンガポール，スペイン，スウェーデン，台湾，英国，米国	国内，外国	社内資料	参考
5.3.5.4.11		120-DAY SAFETY UPDATE Inotuzumab Ozogamicin for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory B-Cell	Pfizer, Inc.	—	—	外国	社内資料	参考
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
		該当資料なし						
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	B1931022 B1931010	症例一覧表	Pfizer, Inc.	—	—	国内，外国	社内資料	評価
5.3.7.2	B1931022 B1931010	有害事象一覧表	Pfizer, Inc.	—	—	国内，外国	社内資料	評価
5.3.7.3	B1931022 B1931010	重篤な有害事象一覧表	Pfizer, Inc.	—	—	国内，外国	社内資料	評価
5.3.7.4	B1931022 B1931010	臨床検査値異常変動症例一覧表	Pfizer, Inc.	—	—	国内，外国	社内資料	評価
5.4　参考文献								
5.4.1		The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia	Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.			外国	Blood 2016;127(20):2391-405.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.2		SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012: Introduction	Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al.			外国	National Cancer Institute. Bethesda, MD; Apr 2015: 101 pages.	参考
5.4.3		Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project	Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al.			外国	Blood 2010;116(19):3724-34.	参考
5.4.4		Acute Lymphoblastic Leukemia	National Comprehensive Cancer Network			外国	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2016.: National Comprehensive Cancer Network; 2016:105 pages.	参考
5.4.5		Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges	Thomas DA			外国	Hematol (Am Soc Hematol Educ Program) 2007:435-43.	参考
5.4.6		Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis	Ma H, Sun H, Sun X			外国	Sci Rep 2014;4:4227.	参考
5.4.7		患者調査	厚生労働省			国内	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167	参考
5.4.8		Treatment architecture: Japan leukemia, acute lymphocytic	Kantar Health			外国	CancerMPact® Japan May 2011, v1.1.	参考
5.4.9		Adult acute lymphoblastic leukaemia	Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM			外国	Mayo Clin Proc 2005;80(11):1517-27.	参考
5.4.10		Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies	Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al.			外国	Cancer 2010;116(5):1165-76.	参考
5.4.11		白血病の病態と分類	大野 竜三			国内	わかりやすい白血病の話. 日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.12		形態診断・細胞化学的検査・細胞表面形質検査	波田智子			国内	薄井紀子 編 急性リンパ性白血病(ALL)の基礎と臨床. 初版. 大阪府: 医薬ジャーナル社; 2016:36-42.	参考
5.4.13		Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration	Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, et al.			外国	Cancer 2010;116(24):5568-74.	参考
5.4.14		Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial	Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al.			外国	Blood 2007;109(8):3189-97.	参考
5.4.15		Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy	O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, et al.			外国	Cancer 2008;113(11):3186-91.	参考
5.4.16		Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia	Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al.			外国	Blood 2006;107(3):1116-23.	参考
5.4.17		Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States	Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al.			外国	PLoS One 2014;9(1):e85554.	参考
5.4.18		Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy	Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al.			外国	Cancer 1999;86(7):1216-30.	参考
5.4.19		Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study	Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al.			外国	Br J Haematol 2008;142(2):227-37.	参考
5.4.20		Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia	Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM, et al.			外国	J Clin Oncol 2002;20(4):1094-104.	参考
5.4.21		Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993	Patel B, Rai L, Buck G, et al.			外国	Br J Haematol 2009;148(1):80-9.	参考
5.4.22		Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia	Šálek C, Folber F, Froňková E, et al.			外国	Eur J Haematol 2016;96(3):276-84.	参考
5.4.23		Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies	van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, et al.			外国	Blood 2015;125(26):3996-4009.	参考
5.4.24		Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value	Vidriales MB, Pérez JJ, López-Berges MC, et al.			外国	Blood 2003;101(12):4695-700.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.25		Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate	Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al.			外国	Blood 2004;103(12):4396-407.	参考
5.4.26		Fludarabine and cytosine arabinoside in the treatment of refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia	Suki S, Kantarjian H, Gandhi V, et al.			外国	Cancer 1993;72(7):2155-60.	参考
5.4.27		Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG2993 study	Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al.			外国	Blood 2007;109(3):944-50.	参考
5.4.28		Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial	Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al.			外国	Leukemia 2007;21(9):1907-14.	参考
5.4.29		再発・難治性ALL	矢野 真吾			国内	薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版. 大阪府: 医薬ジャーナル社; 2016:180-93.	参考
5.4.30		急性リンパ性白血病（成人） 第2版	宮村 耕一, 上田 恭典			国内	日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 編 造血細胞移植ガイドライン第3巻. 初版. 東京都: 医薬ジャーナル社; 2014:43-56.	参考
5.4.31		The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence-based review	Oliansky DM, Larson RA, Weisdorf D, et al.			外国	Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(1):18-36.e6.	参考
5.4.32		Minimal Residual Disease at First Achievement of Complete Remission Predicts Outcome in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia	Zhang M, Fu H, Lai X, et al.			外国	PLoS One. 2016;11(10):e0163599.	参考
5.4.33		Acute lymphoblastic leukemia in adults: encouraging developments on the way to higher cure rates	Mathisen MS, Kantarjian H, Thomas D, et al.			外国	Leuk Lymphoma 2013;54(12):2592-600.	参考
5.4.34		Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation	Gökbuget N, Stanze D, Beck J, et al.			外国	Blood 2012;120(10):2032-41.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.35		Current therapy and novel agents for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia	Dinner S, Lee D, Liedtke M			外国	Leuk Lymphoma 2014;55(8):1715-24.	参考
5.4.36		Phase I-II clinical and pharmacologic studies of high-dose cytosine arabinoside in refractory leukemia	Kantarijian HM, Estey EH, Plunkett W, et al.			外国	Am J Med 1986;81(3):387-94.	参考
5.4.37		Treatment of relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with fludarabine and cytosine arabinoside followed by granulocyte colony-stimulating factor (FLAG-GCSF)	Montillo M, Tedeschi A, Centurioni R, et al.			外国	Leuk Lymphoma 1997;25(5-6):579-83.	参考
5.4.38		Mitoxantrone and continuous infusion of cytosine arabinoside in refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia	Liso V, Specchia G, Capalbo S, et al.			外国	Acta Haematol 1992;87(1-2):54-7.	参考
5.4.39		High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia	Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM, et al.			外国	Blood 1983;62(2):361-9.	参考
5.4.40		Response to high dose cytarabine (HIDAC) as first salvage for relapsed acute lymphocytic leukemia in patients receiving HIDAC as initial therapy	Advani AS, Gundacker H, Nyatanga N, et al.			外国	Blood 2011;118:Abstr 2594.	参考
5.4.41		FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia	Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al.			外国	Ann Hematol 2005;84(12):792-5.	参考
5.4.42		Blincyto® USPI				外国	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125557lbl.pdf (25 August 2016).	参考
5.4.43		Marqibo® USPI				外国	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202497s000lbl.pdf (25 August 2016).	参考
5.4.44		Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory Philadelphia negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER)	Topp MS, Stein A, Gökbuget N, et al.			外国	Haematologica 2016;101(Suppl 1):24-5 (Abstr S149).	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.45		New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia	Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, et al.			外国	Cancer 2015;121(15):2517-28.	参考
5.4.46		グリベック®錠　添付文書				国内		参考
5.4.47		スプリセル®錠　添付文書				国内		参考
5.4.48		アイクルシグ®錠　添付文書				国内		参考
5.4.49		Allogenic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults	Khaled SK, Thomas SH, Forman SJ			外国	Curr Opin Oncol 2012;24(2):182-90.	参考
5.4.50		Calicheamicin antibody-drug conjugates and beyond	Sapra P, DiJoseph J, Gerber HP			外国	Kratz F, Senter P, Steinhagen H, eds. Drug Delivery in Oncology: From Basic Research to Cancer Therapy 1st ed.:Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2012:395-410.	参考
5.4.51		Surface antigens analysis reveals significant expression of candidate targets for immunotherapy in adult acute lymphoid leukemia	Piccaluga PP, Arpinati M, Candoni A, et al.			外国	Leuk Lymphoma 2011;52(2):325-7.	参考
5.4.52		A quantitative exploration of surface antigen expression in common B-cell malignancies using flow cytometry	Olejniczak SH, Stewart CC, Donohue K, et al.			外国	Immunol Invest 2006;35:93-114.	参考
5.4.53		CD22 and Siglec-G in B cell function and tolerance	Poe JC, Tedder TF			外国	Trends Immunol 2012;33(8):413-20.	参考
5.4.54		Anti-CD22-MCC-DM1: an antibody-drug conjugate with a stable linker for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma	Polson AG, Williams M, Gray AM, et al.			外国	Leukemia 2010;24(9):1566-73.	参考
5.4.55		Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases	Raponi S, De Propris MS, Intoppa S, et al.			外国	Leuk Lymphoma 2011;52(6):1098-107.	参考
5.4.56		Therapeutic potential of CD22-specific antibody-targeted chemotherapy using inotuzumab ozogamicin (CMC-544) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia	DiJoseph JF, Dougher MM, Armellino DC, et al.			外国	Leukemia 2007;21:2240-5.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.57		Guidance for Industory: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007	US Food and Drug Administration			外国	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf. 21 January 2014.	参考
5.4.58		Guidance for Industory: Cancer Drugs and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications. October 2001	US Food and Drug Administration			外国	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071323.pdf. 21 January 2014.	参考
5.4.59		Guidline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95/Rev.4	European Medicines Agency			外国	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. 21 January 2014.	参考
5.4.60		国際共同治験に関する基本的考え方について（平成19年9月28日　薬食審査発第0928010号）	厚生労働省			国内	https://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf 7 March 2017.	参考
5.4.61		「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について（平成17年11月1日　薬食審査発第1101001号）	厚生労働省			国内	https://www.pmda.go.jp/files/000206740.pdf 7 March 2017.	参考
5.4.62		平成23年10月4日　医薬品第II相試験終了後相談（受付番号:#P2269）議事録　薬機審長発第1108001号　平成23年11月8日				国内		参考
5.4.63		平成27年6月29日　医薬品申請前相談（受付番号:#P3675）議事録　薬機審長発第0925003号　平成27年9月25日				国内		参考
5.4.64		The novel calicheamicin-conjugated CD22 antibody inotuzumab ozogamicin (CMC-544) effectively kills primary pediatric acute lymphoblastic leukemia cells	De Vries JF, Zwaan CM, De Bie M, et al.			外国	Leukemia 2012;26(2):255-64.	参考
5.4.65		Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia	Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al.			外国	Cancer 2013;119:2728-36.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.66		Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2007	US Food and Drug Administration			外国	22 pages.	参考
5.4.67		Guidance for industry: cancer drug and biological products - clinical data in marketing applications. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Oct 2001	US Food and Drug Administration			外国	13 pages.	参考
5.4.68		Protocol HOVON 100 ALL/EORTC 06083. Clofarabine added to prephase and consolidation therapy in acute lymphoblastic leukemia in adults. A prospective randomized trial. Version 04: 27 March 2014				外国	http://www.hovon.nl/trials/trials-by-type/all.html?getfile=1&studie=69&studieveld=26. (25 January 2015)	参考
5.4.69		Protocol for Medical Research Council Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial XII. Joint Trial with Eastern Cooperative Oncology Group 2993 (MRC UKALLXII/ECOG2993). Version 4.1 February 2006				外国	http://www.ctsu.ox.ac.uk/. (25 January 2015)	参考
5.4.70		Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies	Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al.			外国	Blood 2012;120(9):1868-76.	参考
5.4.71		Treatment of acute lymphoblastic leukemia	Pui CH, Evans WE			外国	N Engl J Med 2006;354(2):166-78.	参考
5.4.72		Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia	Spinelli O, Peruta B, Tosi M, et al.			外国	Haematologica 2007;92:612-8.	参考
5.4.73		CD22-directed monoclonal antibody therapy for lymphoma	Siegel AB, Goldenberg DM, Cesano A, et al.			外国	Semin Oncol 2003;30(4):457-64.	参考
5.4.74		Prognostic factors for outcome in patients with refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody	Jabbour E, O'Brien S, Huang X, et al.			外国	Am J Hematol 2015;90(3):193-6.	参考
5.4.75		The use of Restricted Mean Survival Time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt	Royston P, Parmar MKB			外国	Stat Med 2011;30:2409-21.	参考
5.4.76		Moving beyond the Hazard Ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis	Uno H, Claggett B, Tian L, et al.			外国	J Clin Oncol 2014;32(22):2380-5.	参考
5.4.77		Alternatives to Hazard Ratios for comparing the efficacy or safety of therapies in noninferiority studies	Uno H, Wittes J, Fu H, et al.			外国	Ann Intern Med 2015;163(2):127-34.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.78		Inotuzumab ozogamicin (CMC-544) compared to chemotherapy in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): a retrospective comparison	Faderl S, Jain N, O'Brien SM, et al.			外国	J Clin Oncol 2013;31(suppl);Abstr 7095.	参考
5.4.79		Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)	Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al.			外国	Bone Marrow Transplant 2015;50:781-9.	参考
5.4.80		Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation	Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al.			外国	Blood 2002;100(6):1977-83.	参考
5.4.81		Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study	Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al.			外国	Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(1):135-8.	参考
5.4.82		Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial	Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al.			外国	Biol Blood Marrow Transplant 2010;16(7):1005-17.	参考
5.4.83		Guidance for Industry E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) October 2005 ICH	US Food and Drug Administration			外国		参考
5.4.84		Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia	Shah NN, Stevenson MS, Yuan CM, et al.			外国	Pediatr Blood Cancer 2015;62(6):964-9.	参考
5.4.85		Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation	Gougeon A			外国	Ann Endocrinol (Paris) 2010;71(3):132-43.	参考
5.4.86		Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles	McGee EA, Hsueh AJW			外国	Endocr Rev 2000;21(2):200-14.	参考
5.4.87		The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit?	Amann RP			外国	J Androl 2008;29(5):469-87.	参考
5.4.88		Kinetics of the germinal epithelium in man	Heller CG, Clermont Y			外国	Recent Prog Horm Res 1964;20:545-75.	参考
5.4.89		Ph陰性ALLに対する造血幹細胞移植の適応	神田 善伸			国内	日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 編 造血細胞移植ガイドライン第3巻. 初版. 東京都: 医薬ジャーナル社; 2014年:96-109.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.90		Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia	Gökbuget N, Kelsh M, Chia V, et al.			外国	Blood Cancer J 2016;6(9):e473.	参考
5.4.91		Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment	Dalle JH, Giralt SA			外国	Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(3):400-9.	参考
5.4.92		Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome	Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al.			外国	Biol Blood Marrow Transplant 2010;16(2):157-68.	参考