

広島県収受	
第	号
30.1.19	
処理期限	月 日
分類記号	保存年限

薬生薬審発 0119 第 1 号
 薬生安発 0119 第 1 号
 平成 30 年 1 月 19 日

各 (都 道 府 県
 保健所設置市
 特 別 区) 衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
 (公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
 (公 印 省 略)

イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) 製剤の使用に当たっての
 留意事項について

イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) 製剤 (販売名: ベスポンサ点滴静注用 1mg、以下「本剤」という。) については、本日、「再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病」を効能又は効果として承認したところですが、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ことから、その使用に当たっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

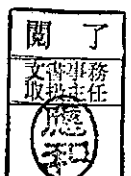
記

1. 本剤の適正使用について

(1) 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査をその条件として付したこと。

【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。

- (2) 本剤の警告、効能又は効果、用法及び用量、慎重投与、重要な基本的注意並びに高齢者への投与は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、添付文書を参照されたいこと。

【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】

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。

【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/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。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、イノズブマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）として 0.5 mg/m²（体表面積）とすること。なお、骨髄中の芽球が 5%未満で、末梢血中の白血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。
 - (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/ μ L 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が 1,000/ μ L 以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/ μ L [※] 以上	2 サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が 50,000/ μ L 以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000/ μ L 未満又は血小板数 50,000/ μ L [※] 未満	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対

	数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本剤の投与を開始できる。 <ul style="list-style-type: none"> ● 好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上 ● 好中球絶対数が 1,000/μL 以上、かつ血小板数が 50,000/μL 以上
--	---

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	<ul style="list-style-type: none"> - 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。

- 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。
- 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。

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- 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。]
- 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。]

(略)

【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。

(略)

【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。

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

本剤については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 79 条に基づき、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。