

**2010年6月改訂（第6版、製造販売元変更等に伴う改訂）
*2008年6月改訂

抗悪性腫瘍剤
抗腫瘍性抗生物質結合抗CD33モノクローナル抗体

生物由来製品 毒薬 処方せん医薬品^{注1)}

マイロターグ®点滴静注用5mg

MYLOTARG® Injection 5mg

ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)製剤

* 承認番号	22000AMX00004
* 薬価収載	2008年6月 ※2005年9月
* 販売開始	2008年6月 ※2005年9月

※旧販売名による

貯法：遮光保存、凍結を避け、2～8℃で保存
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

本剤は製造工程の初期段階で、米国産のウシの血清由来成分（ウシ胎児血清）を用いて製造されたものである。ウシ成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播の理論的リスクを完全には否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

【警告】

- 臨床試験において本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設及び急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師のもとで行うこと。「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。
- 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。
- 本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、理解したことを確認したうえで投与を開始すること。
- 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制があらわれることがあり、その結果、致命的な感染症及び出血等が惹起されることがあるので、本剤の使用にあたっては、感染症及び出血等に十分に注意すること。また、臨床試験において血小板数の回復が比較的遅延することが認められているので、特に注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 本剤の投与により、重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、致命的な過敏症及び肺障害も報告されている。ほとんどのinfusion reactionの症状は本剤投与開始後24時間以内に発現している。本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始すること。本剤投与中及び投与終了後4時間はバイタルサインをモニターすること。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。末梢血芽球数の多い患者は肺障害及び腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前に末梢白血球数を30,000/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）
- 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）】

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】*

販売名	マイロターグ点滴静注用5mg
成分・含量 (1バイアル中)	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え） 5mg

添加物 (1バイアル中)	精製白糖 デキストラン40 塩化ナトリウム リン酸二水素ナトリウム水和物 無水リン酸一水素ナトリウム	77.8mg 45.5mg 29.2mg 0.5mg 3.0mg
色・性状	白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）	
pH	7.0～7.6 [1mg/mL注射用水]	
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約0.8 [1mg/mL注射用水]	

本剤は製造工程で、ウシの血清由来成分（ウシ胎児血清、ウシ血清アルブミン）及び乳由来成分（ペプトン、加水分解カゼイン）、ヒツジの毛由来成分（コレステロール）並びにヒトの血清由来成分（ヒトトランスフェリン）を使用している。

【効能・効果】

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】

- 本剤の使用にあたっては本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。また、本剤の使用は他の再寛解導入療法の適応がない以下のいずれかの患者を対象とすること。
 - 再寛解導入療法（シタラビン大量療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者
 - 高齢者（60歳以上の初回再発患者）
 - 再発を2回以上繰り返す患者
 - 同種造血幹細胞移植後の再発患者（「警告」の項参照）
 - 急性前骨髄球性白血病患者で、再寛解導入療法（トレチノイン療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される患者
- 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。
 - 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、致命的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上に極めて重大な懸念があることが示されている。
 - 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）
 - 60歳以上の高齢者において、第2再発以降の患者での再寛解導入療法
 - 本剤を投与した後の再発患者
- 本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリ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】

通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン1回量9mg/m²（たん白質量として表記）を2時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも14日間の投与間隔において、2回とする。

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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1.2μm以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を用いたイン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5mLを加え、泡立てないよう静かに回転させながら溶解し、1mg/mLとした後、必要量を日局生理食塩液100mLで希釈して点滴静脈内投与する。

【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2mg/dLを超過する患者を対象とする試験は実施されていない。]（「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、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、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。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。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。]（「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、性腺に与え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。
- (8) 本剤は、ヒト抗CD33モノクローナル抗体（hP67.6）のセルバンク構築時にウシ胎児血清を使用している。この血清由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認された米国産ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。ただし、本剤には血清は含まれていない。他の医薬品と同様に、本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン 等	臨床症状については不明である。	本剤はCYP3A4により代謝される可能性が示唆されているため、これらの薬剤が本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
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		

4. 副作用

【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⁾)

[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2)})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2) グレード分類はNCI-CTC ver. 1.0を基準とした。

(1)重大な副作用

1)infusion reaction (50%以上)

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(頻度不明)

重篤な過敏症(アナフィラキシーショックを含む)があらわれることがあるので、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)(50%以上)

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、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(50%以上)

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(5~50%未満)

脳出血、頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、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)(5%未満)

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(5~50%未満)

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(50%以上)

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(5~50%未満)

腎障害、腎機能検査値異常(クレアチニン上昇、BUN増加等)があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10)腫瘍崩壊症候群(TLS)(頻度不明)

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(5~50%未満)

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。

(2)その他の副作用

	副作用の頻度			
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
皮膚		発疹、皮下出血、そう痒、毛包炎	爪囲炎	
消化器	悪心、食欲不振、嘔吐	便秘、下痢、腹痛、歯肉出血、血腫(口唇、口腔内)、歯周炎、口渇、しゃっくり、消化不良、口唇炎、胃炎、メレナ	腹部膨満、吐血	
精神・神経		めまい、しびれ、抑うつ、不眠	浮遊感	不安
呼吸器		咳嗽、咽頭炎、喉頭炎	嗄声	ラ音、呼吸音の変化、鼻炎
循環器		頻脈、高血圧、不整脈(心室性頻脈等)、低血圧、動悸	心不全、心拍数減少、心筋虚血、心電図異常	
血液	凝固線溶系異常	点状出血、紫斑		斑状出血
代謝異常	LDH上昇、低アルブミン血症	高血糖、低カルシウム血症、低蛋白血症、尿酸減少、低リン酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低コレステロール血症、尿酸増加、高カルシウム血症、低クローラ血症、高カリウム血症、BUN減少	高クローラ血症、低血糖、低トリグリセリド血症、高ナトリウム血症、高リン酸血症	低マグネシウム血症
生殖器		陰出血		不正子宮出血
その他	発熱、倦怠感、悪寒、頭痛	体重減少、筋痛、胸痛、関節痛、味覚異常、浮腫、投与部位反応(炎症、感染、出血)、体重増加、ほてり、疼痛(耳痛、四肢痛、肛門周囲痛)、背部痛	冷感、顔面腫脹	脱力感

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。

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)で胎児の外表面・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。

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（使用経験がない）。
8. 過量投与
成人への単回投与としては9 mg/m²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。

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。

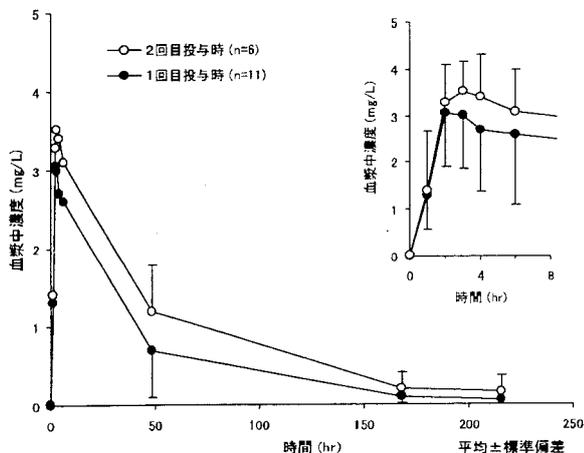
10. その他の注意

- (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/m²の静脈内投与では影響は認められなかったが、13 mg/m²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/m²では、血圧低下、心拍数の増加傾向、心拍出量減少及び心電図への影響が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

CD33陽性の初回再発急性骨髄性白血病患者11例に本剤9 mg/m²を2時間静脈内持続投与したときの総カリケアマイシン誘導体、非結合カリケアマイシン誘導体及びhP67.6濃度を測定した。血漿中hP67.6濃度推移及びその薬物動態パラメータを以下に示す²⁾。



投与回数	C _{max} (mg/L)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (mg · hr/L)	t _{1/2} (hr)
1 回目	3.248 ± 1.195	2.02 (中央値)	133.4 ± 94.0	51 ± 25
2 回目	3.640 ± 0.859	3.02 (中央値)	223.1 ± 135.9	59 ± 36

平均 ± 標準偏差 (1 回目: n=11, 2 回目: n=6)

2. 代謝と排泄^{注3)}

CD33陽性の初回再発急性骨髄性白血病患者4例について本剤9 mg/m²の2時間静脈内持続投与後の尿中代謝物を調査した結果、主要尿中代謝物は不活性なカリケアマイシンの誘導体であった³⁾。

注3)：日本人のデータではない。

【臨床成績】

本剤は他の治療法と、臨床症状の改善や生存期間の延長などについて比較した試験はない。

- 国内で実施されたCD33陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病に対する第I / II相臨床試験のII相部分において9 mg/m²投与症例の完全寛解率は、25% (5/20) であった。
- 海外で実施されたCD33陽性の初回再発急性骨髄性白血病に対する第II相臨床試験の完全寛解率は13% (35/277) であった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

(1) *in vitro* 試験

CD33陽性のヒト急性前骨髄球性白血病HL-60細胞に対して、殺細胞活性が認められている⁴⁾。また、CD33を発現しているその他のヒト白血病細胞であるNOMO-1、NB4、NKM-1細胞に対しても殺細胞活性が認められている⁵⁾。

(2) *in vivo* 試験

HL-60細胞をヌードマウスに皮下移植した異種移植モデルにおいて静脈内投与により抗腫瘍効果を示した。

2. 作用機序

本剤はヒト化抗CD33抗体hP67.6と抗腫瘍性抗生物質であるカリケアマイシンの誘導体を結合した抗悪性腫瘍薬で、CD33抗原を発現した白血病細胞に結合し細胞内に取り込まれた後に、遊離したカリケアマイシン誘導体が殺細胞活性を発揮して抗腫瘍作用を示す。

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

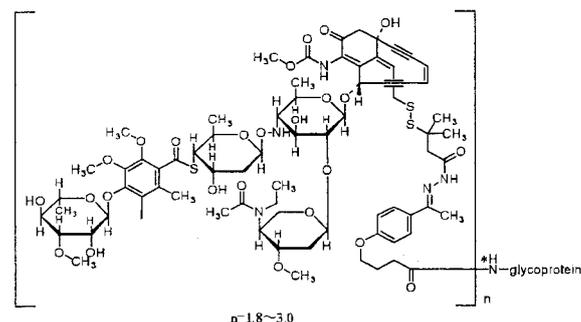
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）

Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination) [JAN]

化学名：Immunoglobulin G4 (human-mouse monoclonal hP67.6 γ4-chain anti-human antigen CD33), disulfide with human-mouse monoclonal hP67.6 κ-chain, dimer, conjugate with methyl (1R,4Z,8S,13E)-13-[[2-[[[*p*-(3-carbamoylpropoxy)- α -methylbenzylidene]hydrazino]carbonyl]-1,1-dimethylethyl]dithio]ethylidene]-8-[[4,6-dideoxy-4-[[[2,6-dideoxy-4-*S*-(4-[(6-deoxy-3-*O*-methyl- α -*D*-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5,6-dimethoxy-*o*-toluoyl]-4-thio- β -*D*-ribo-hexopyranosyl]oxy]amino]-2-*O*-[2,4-dideoxy-4-(*N*-ethylacetamido)-3-*O*-methyl- α -*D*-threo-pentopyranosyl]- β -*D*-glucopyranosyl]oxy]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1]trideca-4,9-diene-2,6-diene-10-carbamate

構造式：



*Lys 残基のアミノ基

本 質：ヒト免疫グロブリンG4の不変領域（ κ 鎖及び γ 4鎖）及び可変領域フレーム配列並びにマウス抗CD33モノクローナル抗体の相補性決定領域からなるヒト化マウス抗CD33モノクローナル抗体に由来するcDNAの発現によりマウス骨髓腫細胞（NS0細胞）で産生される1,322個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約150,000）と *Micromonospora echinospora ssp. Calichensis*菌から単離された細胞傷害性抗腫瘍抗生物質カリケアマイシンの抱合体（分子量：約153,000）

【承認条件】

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

【包装】

〔バイアル〕 5mg×1

【主要文献及び文献請求先】**

〈主要文献〉

- 1) 社内資料（副作用集計）
- 2) 社内資料（血漿中濃度）
- 3) 社内資料（代謝と排泄）
- 4) Hamann, PR., et al.: *Bioconjugate Chem.*, 13(1):47-58, (2002)
- 5) Naito K., et al.: *Leukemia*, 14:1436-1443, (2000)

**〈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下さい。
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

販 売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

Phase I/II Study of gemtuzumab ozogamicin in combination chemotherapy for CD33+ refractory or relapsed AML: JALSG-AML206

Noriko Usui^{1,2)}, Akihiro Takeshita²⁾, Chiaki Nakaseko²⁾, Nobuaki Dobash²⁾, Hiroyuki Fujita²⁾, Hitoshi Kiyoi²⁾, Yukio Kobayashi²⁾, Yasushi Miyazaki²⁾, Shigeki Ohtake²⁾, Shuichi Miyawaki²⁾, Tomoki Naoe²⁾, Ryuzo Ohno²⁾, and Kazunori Ohnishi²⁾.

¹⁾Dept of Clinical Oncology and Hematology, The Jikei University Daisan Hospital
²⁾Japan Adult Leukemia Study Group,

Background

- Current treatment results in young adults with non-APL-AML are improving (%CR >70%, SY-OS 40-50%), however, quite a few patients relapse or refractory to initial therapies.

STUDY	N	CR %	ED %	OS % (3-5 yr)
CALGB	474	72	9	3.4
CAMLCC	838	74	11	3.9
HONON	253	77	7	3.8
ALFA	345	82	9	3.8
JALSG	1,064	78	4	5.1

Talman M, 2007

Study	N	%CR	OS	DFS
AML87	158	79.8	30.2	28.5
AML89	232	78.5	35.1	43.7
AML92	566	77.2	33.5	31.6
AML95	480	80.7	44.3	28
AML97	789	78.7	40.8	35.5
AML201*	1057	78	51	
IDR	532	78.6	53.1	41.8
DNR	525	77.5	49.1	42.2

* Ohtake S, et al. Blood 108:566-#2000,2006

N. Usui, et al. JSMO 2018 001-012

Background

- Patients with relapsed or refractory AML have a poor outcome (%CR<50%, SY-OS<30%).
- Gemtuzumab ozogamicin(GO) is a humanized anti-CD33 MoAb conjugated with cytotoxic antitumor antibiotic, calicheamicin, that target CD33 Ag. More than 80% of AML cells have CD33 on their surface.
- GO induces CR+CRp in about 30% of relapsed/refractory AML.
- Several studies tested the use of GO in combination chemotherapy, either at diagnosis or at time of relapse and most of them are more promising than monotherapy.

Study	Year	Phase	Regimen	N	CR %	CRp %	OS %	DFS %
AML87	1997	Phase I	GO + ARA-C	158	79.8	30.2	30.2	28.5
AML89	1998	Phase I	GO + ARA-C	232	78.5	35.1	35.1	43.7
AML92	2000	Phase I	GO + ARA-C	566	77.2	33.5	33.5	31.6
AML95	2000	Phase I	GO + ARA-C	480	80.7	44.3	44.3	28
AML97	2001	Phase I	GO + ARA-C	789	78.7	40.8	40.8	35.5
AML201*	2007	Phase I/II	GO + ARA-C	1057	78	51	51	
IDR	2018	Phase I/II	GO + ARA-C	532	78.6	53.1	53.1	41.8
DNR	2018	Phase I/II	GO + ARA-C	525	77.5	49.1	49.1	42.2

ORR 76%

N. Usui, et al. JSMO 2018 001-012

AIMS and OBJECTIVES

- AIMS**
 - In order to improve outcome of patients with AML, we investigate effective salvage therapies combining new agent (GO) with conventional chemotherapy (JALSG AML201 induction therapy regimen)
- OBJECTIVES**
 - Determine: Maximum tolerated dose (MTD)
 - DLTs:
 - >Grade 4(CTCAE ver 3.0) of FN, Bleeding, Neutropenia & Vomiting, Infection reaction, liver toxicity (hyperbilirubinemia, hypertransaminasemia)
 - >Grade 3(CTCAE ver 3.0) or more of non hematologic toxicity not related to progression of AML
 - Prolongation of bone marrow suppression (ANC<500/μL, PLT<20,000/μL) over 6 weeks not related to AML
 - Toxicity profile (NCI-CTCAE ver3)
 - Response Rate (International Working Group Criteria)

N. Usui, et al. JSMO 2018 001-012

Eligibility

Inclusion Criteria

- CD33+ de novo AML except APL ; refractory to the first remission induction therapy or first relapse (>6 months from CR1)
- Age 20 – 64
- ECOG performance status of PS 0 or 1
- After 30 days or more from initial therapy and recovered to baseline from any toxicities of prior chemotherapy
- Adequate hepatic, cardiac, renal, pulmonary function
- Life expectancy ≥ 2 months

Exclusion Criteria

- Previous MDS/MP
- Secondary AML
- CNS leukemia
- Received Transplantation
- Women who are pregnant or breastfeeding
- Received therapy with anti-CD33 MoAb
- Concurrent active malignant disease
- Uncontrolled infection
- HBV,HCV or HIV infection
- Treated with investigational drugs
- Previously received cumulative dose of >500 mg/m² of DNR (only for DAG arm)

N. Usui, et al. JSMO 2018 001-012

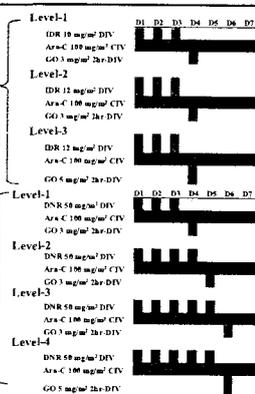
JALSG AML206-P1: Treatment Schedule

1. IDR arm (IAG)

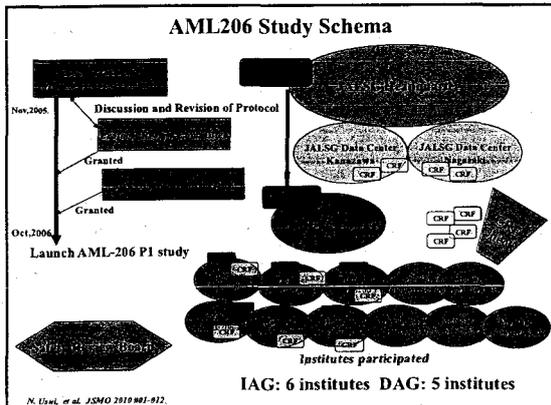
Day	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
DDP(Ara-C)+GO(Combination)	1	1	1	1	1	1	1
Ara-C 100mg/m ² Day 1-3	1	1	1				
IDR 120mg/m ² Day 4-5				1	1		
GO 5mg/m ² Day 2-6		1	1	1	1	1	

2. DNR arm (DAG)

Day	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
DNR(Ara-C)+GO(Combination)	1	1	1	1	1	1	1
Ara-C 100mg/m ² Day 1-3	1	1	1				
DNR 50mg/m ² Day 4-5				1	1		
GO 5mg/m ² Day 2-6		1	1	1	1	1	



N. Usui, et al. JSMO 2018 001-012



Patients Demographics

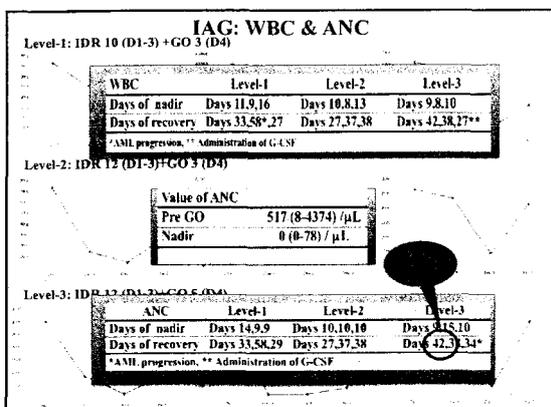
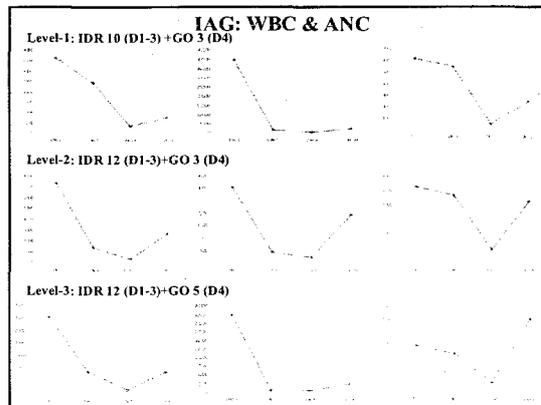
	Overall	IAG	DAG
N	19	9	10
M:F	9:10	4:5	5:5
Age			
Median	59	61	58
Range	33 - 64	38 - 64	33 - 62
Relapsed	14	7	6
Refractory	5	2	4
AML Subtypes			
M0	1		1
M1	1	2	1
M2	7	3	5
M4	6	3	3
M5	1	1	
Karyotype			
CMF	2	1	1
CN	10	6	4
11q23	1	1	
t(6:9)	1		1
Complex	3	1	2
Others	2		2

N. Usui, et al. JSMO 2010 001-012

Patients Demographics-2

	Overall	IAG	DAG
Pre-treatment Status			
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)			
Median (Range)	3.0 (0.9-39.2)	3.7 (2.6-39.2)	2.1 (0.9-25.3)
Hb (g/dl)			
Median(Range)	10.9 (7.1-13.6)	12.5 (7.6-13.6)	10.6 (7.1-12.8)
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)			
Median (Range)	8.8 (2.6-44.3)	5.9 (2.6-20.7)	13.5 (3.4-44.3)
%Blasts			
Median (Range)	42.8 (7.9-96.8)	56.4 (17.3-88)	29.9 (7.9-96.8)
%CD33 Blasts			
Median (Range)	89.4 (39-100)	92.9 (62.8-100)	80.6 (39-96.9)

N. Usui, et al. JSMO 2010 001-012



IAG: Hematologic Toxicity

Hb	Level-1	Level-2	Level-3
Grade 0	0	0	1
Grade 1	1	1	1
Grade 2	2	1	1
Grade 3/4	0	0	0
Units of RBC-TF	4,4,12	4,6,2	8,10,4

Hb	Level-1	Level-2	Level-3
Days of nadir	Days 26,35,16	Days 18,27	Days 7,23
Days of recovery	Days none,39,35	Days 21,29	Days 30,27

Platelet	Level-1	Level-2	Level-3
Grade 3	3	2	3
Grade 4	0	1	0
Units of PLT-TF	90,130,100	130,130,50	70,220,70

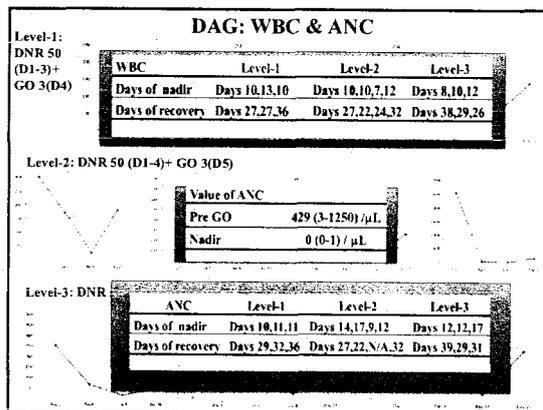
PLT	Level-1	Level-2	Level-3
Days of nadir	Days 11,11,17	Days 13,13,17	Days 14,8,17
Days of recovery	Days 33,none,none	Days none,46,38	Days 28,30,34

N. Usui, et al. JSMO 2010 001-012

IAG: Non-Hematologic Toxicity

	Level-1 (N=3)	Level-2 (N=3)	Level-3 (N=3)
Febrile Neutropenia			
Grade 3	3	2	2
Grade 4			1
Infection (Grade 4)			1
Sepsis			1
Cerebral Abscess			1
Hepatic			
Grade 2	1	1	1
Grade 3			2
Anorexia, Nausea/ Vomiting			
Grade 2			2
Edema			
Grade 1			2
Skin rash			
Grade 2			1
Diarrhea			
Grade 1			1
VOD/SOS	0	0	0

N. Eves, et al. ISMO 2010 801-812



DAG: Hematologic Toxicity

Hb	Level-1	Level-2	Level-3
Grade 0	0	2	0
Grade 1	3	1	1
Grade 2	0	1	2
Grade 3/4	0	0	0
Units of RBC-1F	18,0,6	0,6,10,10	6,6,8

Hb	Level-1	Level-2	Level-3
Days of nadir	Days 11,13,39	Days 13,6	Days 22,14,21
Days of recovery	Days 20,15,36	Days 22,34	Days 28,25,26

Platelet	Level-1	Level-2	Level-3
Grade 3	2	4	3
Grade 4	1	0	0
Units of PLT-1F	150,60,90	50,70,110,170	170,60,40

PLT	Level-1	Level-2	Level-3
Days of nadir	Days 11,13,20	Days 13,10,11,12	Days 25,12,17
Days of recovery	Days 25,32,34	Days 36,24,N/A,46	Days 38,34,26

N. Eves, et al. ISMO 2010 801-812

DAG: Non-Hematologic Toxicity

	Level-1 (N=3)	Level-2 (N=4)	Level-3 (N=3)
Febrile Neutropenia			
Grade 3	1	3	2
Grade 4	2		
Hepatic			
Grade 2			2
Grade 3	1	1	
Anorexia, Nausea/ Vomiting			
Grade 2	1		1
Colitis			
Grade 2	1		
Diarrhea			
Grade 2			1
Cardiac			
Grade 2		1	
Bleeding			
CNS		1 ^a	
Laboratory			
Hypophosphatemia		1	
VOD/SOS	0	0	0

^a Due to Disease Progression

N. Eves, et al. ISMO 2010 801-812

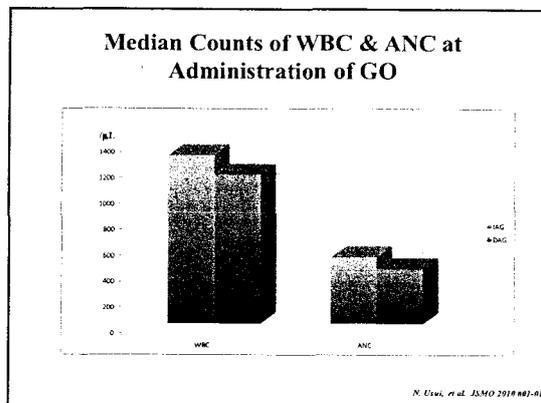
Assessment of DLT

	No of Pts	No of DLT	
IAG			
Level-1	3	0	
Level-2	3	0	
Level-3	3	3	Prolongation of neutropenia Prolongation of thrombocytopenia Grade 4 Infection (Brain Abscess)
DAG			
Level-1	3	0	
Level-2	4	0	
Level-3	3	0	
Level-4	SRB recommended not to proceed		

IAG-Level-3 is MTD
DAG-Level-4 will be MTD

Recommend Dose & Schedule: IAG-Level-2
DAG-Level-3

N. Eves, et al. ISMO 2010 801-812



Response

	IAG			DAG			Total (N=11)														
	Level 1 (N=3)	Level 2 (N=3)	Level 3 (N=3)	Level 1 (N=3)	Level 2 (N=4)	Level 3 (N=3)															
	IDR 10 GO 3 (D1-3)	IDR 12 GO 3 (D1-3)	IDR 12 GO 5 (D1-3)	DNR 40 GO 10 (D1-3)	DNR 40 GO 10 (D4)	DNR 50 GO 10 (D6)															
CR	1	2				1	9														
CRp							1														
PR						1	2														
NR (Best Overall)	1					1	4														
Resistant Disease	1	1					3														
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>ORR (CR+CRp)</td> <td>10/19 (53%)</td> </tr> <tr> <td>REL</td> <td>8/14 (57%)</td> </tr> <tr> <td>REF</td> <td>2/5 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Karyo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CN</td> <td>4/10 (40%)</td> </tr> <tr> <td>CBF</td> <td>1/2 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Comp/Others</td> <td>3/5 (60%)</td> </tr> </table>								ORR (CR+CRp)	10/19 (53%)	REL	8/14 (57%)	REF	2/5 (40%)	Karyo		CN	4/10 (40%)	CBF	1/2 (50%)	Comp/Others	3/5 (60%)
ORR (CR+CRp)	10/19 (53%)																				
REL	8/14 (57%)																				
REF	2/5 (40%)																				
Karyo																					
CN	4/10 (40%)																				
CBF	1/2 (50%)																				
Comp/Others	3/5 (60%)																				
<p>Outcome: Alive: 18 patients Died: 1 patient (DAG-level-2) died of CNS bleeding due to PD</p>																					

N. Ueki, et al. JSMO 2019 001-012

- ### Conclusion
1. Combination of GO with conventional(as JALSG) IDR+Ara-C or DNR-Ara-C is well tolerated and active in relapsed/ refractory AML
 2. MTD of GO in the combination is considered 5 mg/m² (just after IDR or DNR administration)
 3. Major toxicities are severe neutropenia, thrombocytopenia, febrile neutropenia
 4. No VOD/SOS was observed
 5. Both of IAG [IDR 12 mg/m² (D1-3)+Ara-C 100 mg/m² (D1-7)+GO 3 mg/m² (D4)] and DAG [DNR (50 mg/m² D1-5)+Ara-C 100 mg/m² (D1-7)+GO 3 mg/m² (D6)] therapies are recommend for phase II study to evaluate long term efficacy and safety
- N. Ueki, et al. JSMO 2019 001-012

- ### Acknowledgements
- AML206 Protocol committee •
 - Hiroshi Sakamaki, M.D.
 - Nobuhiko Enai, M.D.
 - Kazuhiko Miyamura, M.D.
 - Kazuhiko Nishii, M.D.
 - Sumihisa Honda, M.D.
 - Norio Aono, M.D.
 - Tadashi Nagai, M.D.
 - Kateji Shinagawa, M.D.
 - Fumiharu Yagasaki, M.D.
 - Mitsuhiko Nishimura, M.D.
 - Yoshihiko Kimura, M.D.
 - Masa Ogata, M.D.
 - Shin Fujisawa, M.D.
 - Nobu Akiyama, M.D.
 - Nobuyuki Takayama, M.D.
 - Jikei University
 - Y. Yabagi, M.D.
 - Y. Yamaguchi, M.D.
 - K. Sugiyama, M.D.
 - Y. Ogasawara, M.D.
 - J. Minami, M.D.
 - T. Machibata, M.D.
 - E. Ichikawa, RN
 - M. Nawa, RN
 - and other doctors & nurses
 - National Cancer Center
 - doctors and nurses
 - Nagoya University
 - doctors and nurses
 - Saisei-kai Maebashi Hospital
 - doctors and nurses
 - Hamamatsu University
 - K. Shigeno, M.D.
 - I. Hirano, M.D.
 - and other doctors & nurses
 - Chiba University
 - doctors & nurses
 - Yokohama City University
 - S. Tachibana, M.D.
 - N. Tomita, M.D.
 - and other doctors & nurses
 - Safety Review Board
 - Toshihiro Ohshima, M.D.
 - Kiyohiko Hatake, M.D.
- All the Patients & their families participated in this study
- N. Ueki, et al. JSMO 2019 001-012