

(新聞発表用)

1	販売名	マイロターゲット注射用 5mg
2	一般名	ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)
3	申請者名	ワイス株式会社
4	成分・分量	1バイアル中にゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え) として 5mg 含有 (たん白質量として)
5	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 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。
6	効能・効果	再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病
7	備考	輸入先国：米国 輸入先業者名：Wyeth-Ayerst Lederle Inc, Ben Venue Laboratories 本剤は抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD33 モノクローナル抗体である 原体及び製剤は毒薬に該当する 生物由来製品 希少疾病用医薬品

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。)

毒薬 生物由来製品 指定医薬品 処方せん医薬品^{注1)}

マイロターグ®注射用 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	
薬価収載	
販売開始	

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、ウシ血清アルブミン)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/ μ l 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	マイロターグ注射用 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	77.8mg
	デキストラン 40	45.5mg
	塩化ナトリウム	29.2mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.5mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	3.0mg
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。

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】

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

【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 (ポリビニリデンジフルオリド製等) 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、泡立たないように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、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 の続発症として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。
- (8) 本剤は、ヒト化抗 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。また、培養工程において培地成分としてウシ血清アルブミンを使用している。これらの血清由来成分は、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 メチルプレドニゾロン等	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 プロピオン酸ジョサイマイン等		
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		

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%)、リンパ球数減少 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%)、好中球数減少 25 例 (62.5%)、フィブリン分解産物増加 23 例 (57.5%)、ALP 値上昇 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 (骨髓抑制等) (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) 値上昇、ALT (GPT) 値上昇、γ-GTP 値上昇、ALP 値上昇等)、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、メラナ、	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	嘔声	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、低クロール血症、高カリウム血症、BUN減少	高クロール血症、低血糖、低トリグリセリド血症、高ナトリウム血症、高リン酸塩血症	低マグネシウム血症
生殖器		膣出血		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ため、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)で胎児の外観・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。]

(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9mg/m²を超える試験は実施されていない。

過量投与时には、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

本剤は光による影響を受けやすいため、日光を避け、クリーンベンチ内の蛍光灯を遮蔽した状態で調製すること。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 5mL 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 100mL で希釈する。溶液を混合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) 投与时

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

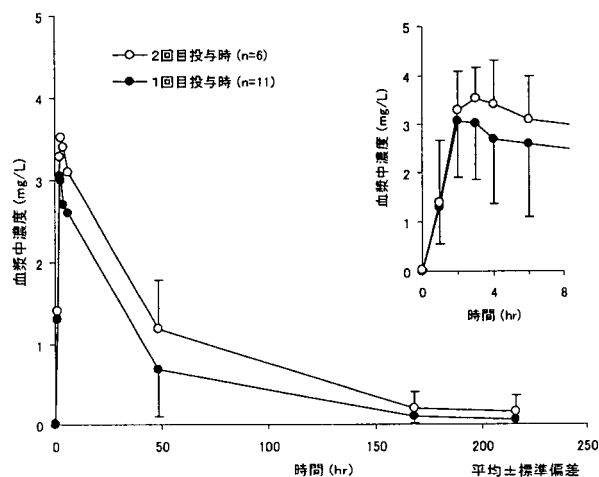
(1) がん原性試験は実施していないが、in vivo のマウス骨髄小核試験の遺伝毒性試験において陽性の結果が報告されている。

(2) イヌ循環器系に対してゲムツズマブオゾガマイシン 4mg/m² の静脈内投与では影響は認められなかったが、13mg/m² では心拍数増加及び心電図への影響が認められ、また、40mg/m² では、血圧低下、心拍数の増加傾向、心拍出量減少及び心電図への影響が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

CD33 陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病患者 11 例に本剤 9mg/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 9mg/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とその誘導体であった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。

1. 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 9mg/m² 投与症例の完全寛解率は、25% (5/20) であった。
2. 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ビ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。

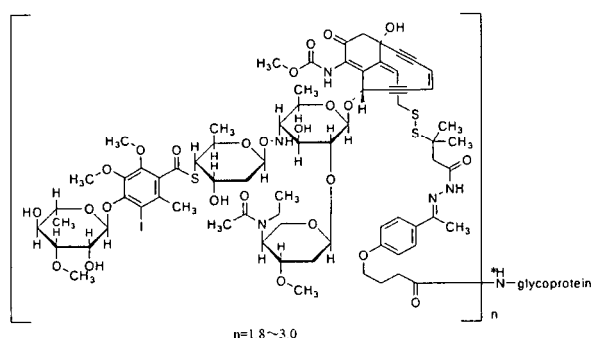
【有効成分に関する理化学的知見】

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)

化学名：Immunoglobulin G4 (human-mouse monoclonal hP67.6 γ_4 -chain anti-human antigen CD33), disulfide with human-mouse monoclonal hP67.6 κ -chain, dimer, conjugate with methyl (1*R*, 4*Z*, 8*S*, 13*E*)-13-[2-[2-[[*p*-(3-carbamoyl-propoxy)- 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 -*L*-mannopyranosyl)-oxy]-3-iodo-5,6-dimethoxy-*o*-toluoyl]-4-thio- β -*D*-ribohexopyranosyl]oxy]amino]-2-*O*-[2,4-dideoxy-4-(*N*-ethylacetamido)-3-*O*-methyl- α -*L*-threo-pentopyranosyl]- β -*D*-glucopyranosyl]oxy]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1]trideca-4,9-diene-2,6-diyne-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髄腫細胞 (NSO 細胞) で産生される 1322 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との抱合体 (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ずること。

【包装】

【バイアル】 5mg 1 バイアル

【主要文献】

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

【文献請求先】

ワイス株式会社
ワイスくすりの情報室
〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目10番3号
TEL 03-3561-8720

製造販売元 ワイス株式会社
東京都中央区京橋一丁目10番3号

販売 武田薬品工業株式会社
大阪府中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

[製造]

1	販売名	ミールビック
2	一般名	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
3	申請者名	財団法人阪大微生物病研究会
4	成分・分量	本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解した時、0.5 mL中に、弱毒生麻しんウイルス田辺株を5000PFU以上、弱毒生風しんウイルス松浦株を1000PFU以上、含有する。
5	用法・用量	本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解し、通常、その0.5mLを1回皮下に注射する。
6	効能・効果	麻しん及び風しんの予防
7	備考	取扱い区分：新有効成分含有医薬品 添付文書（案）を別紙として添付 本剤は乾燥弱毒生麻しんワクチン及び乾燥弱毒生風しんワクチンを混合したワクチンである。

日本標準商品分類番号	876361
承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	2005年**月

生物由来製品 ワクチン・トキソイド混合製剤
 劇薬 生物学的製剤基準
 指定医薬品
 処方せん医薬品^{注)} **乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン**

販売名：ミールビック®

貯法：遮光して、5℃以下に保存(【取扱い上の注意】参照)

有効期間：検定合格日から1年(最終有効年月日は外箱等に表示)

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4. 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者(「相互作用」の項参照)
5. 妊娠していることが明らかな者
6. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、弱毒生麻しんウイルス(田辺株)を伝染性の疾患に感染していないニワトリ胚培養細胞で増殖させ、また、弱毒生風しんウイルス(松浦株)を伝染性の疾患に感染していないウズラ胚培養細胞で増殖させ、得られたウイルス液を精製して混合し、安定剤を加え分注した後、凍結乾燥したものである。なお、本剤は製造工程でウシの血液由来成分(血清)及びブタの膵臓由来成分(トリプシン)を使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mLで溶解した時、液剤0.5mL中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分	弱毒生麻しんウイルス(田辺株) 5000PFU以上 弱毒生風しんウイルス(松浦株) 1000PFU以上
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム 0.7 mg リン酸二水素ナトリウム 0.07mg
安定剤	乳糖 18 mg D-ソルビトール 5.4 mg L-グルタミン酸ナトリウム 1.8 mg
抗菌剤	硫酸カナマイシン 36μg(力価)以下 ラクトビオン酸エリスロマイシン 11μg(力価)以下
着色剤	フェノールレッド 1.8μg以下
希釈剤	TCM-199 残量

乳糖・ラクトビオン酸エリスロマイシン：ウシの乳由来成分。

抗菌剤及び着色剤は細胞培養に用いるTCM-199中に含有する。

3. 性状

本剤は、微赤白色の乾燥製剤である。

添付の溶剤を加えると、速やかに溶解して帯赤色の澄明な液剤となる。

pH：6.8～8.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：1±0.2

【効能又は効果】

本剤は、麻しん及び風しんの予防に使用する。

【用法及び用量】

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mLで溶解し、通常、その0.5mLを1回皮下に注射する。

用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 接種対象者

本剤は、生後12月から90月に至るまでの間にある者に行う。なお、標準として生後12月から15月の間に接種すること。生後15月を過ぎてしまった場合には、できるだけ早期に行うこと。また、必

要に応じ、性、年齢に関係なく接種できる。

2. 接種時期

年間を通じて随時行うことができるが、麻しんの流行期を避けて接種することが望ましい。

3. 不活化ワクチン製剤との接種間隔

不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

4. 輸血及びガンマグロブリン製剤投与との関係

輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、通常、3箇月以上間隔を置いて本剤を接種すること。また、ガンマグロブリン製剤の大量療法において200mg/kg以上投与を受けた者は、6箇月以上間隔を置いて本剤を接種すること。（「相互作用」の項参照）

5. 他の生ワクチン製剤接種との関係

他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上間隔を置いて本剤を接種すること。（「相互作用」の項参照）

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2)予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3)過去にけいれんの既往のある者
- (4)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5)本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**定期の予防接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (2)被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）**によって健康状態を調べること。
- (3)本剤は、妊娠可能な婦人においては、**あらかじめ約1箇月間避妊した後接種すること**、及びワクチン接種後約2箇月間は妊娠しないように注意させること。

(4)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種直後及び5～14日の間の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 ブドニゾン等 (注射剤、経口剤)	本生ワクチン接種により、右記機序で麻しん又は風しん様症状があらわれるおそれがあるので接種しないこと。	免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。
免疫抑制剤 シクロスポリン サンディムン タクロリムス プロGRAF アザチオプリン イムラン 等		

(2) 併用注意（併用に注意すること）

1)輸血及びガンマグロブリン製剤投与との関係
本剤を輸血及びガンマグロブリン製剤の投与を受けた者に接種した場合、輸血及びガンマグロブリン製剤中に麻しん又は風しん抗体が含まれると、ワクチンウイルスが中和されて増殖の抑制が起こり、本剤の効果が得られないおそれがある。

接種前3箇月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、3箇月以上すぎるまで本剤の接種を延期すること。また、ガンマグロブリン製剤の大量療法、すなわち川崎病、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の治療において200mg/kg以上投与を受けた者は、6箇月以上(麻しん感染の危険性が低い場合は11箇月以上)すぎるまで接種を延期すること。

本剤接種後14日以内にガンマグロブリン製剤を投与した場合は、投与後3箇月以上経過した後には本剤を再接種することが望ましい。

2)ツベルクリン反応検査との関係
接種後1箇月以内は、ツベルクリン反応が弱くなる可能性がある。

3)他の生ワクチン製剤接種との関係
他の生ワクチン（経口生ポリオワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、BCGワクチン、黄熱ワクチン等）の干渉作用により本剤のウイルスが増殖せず免疫が獲得できないおそれがあるので、他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

4. 副反応（まれに：0.1%未満、ときに：0.1%～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明）

本剤の臨床試験において、接種症例205例中、接種後30日間に85例（41.5%）の副反応が認められた。その主なものは発熱56例（27.3%）、発疹25例（12.2%）であり、発熱のうち、中等度以上（38.1℃以上）は36例（17.6%）、高度（39.1℃以上）は12例（5.9%）であった。発熱、発疹の発現頻度は接種後4～12日に高かった。なお、接種後から数日中に過敏症によると考えられる発疹、発熱があらわれることがあり、これらの症状は1～3日で消失した。また、鼻汁は19例（9.3%）、咳嗽は16例（7.8%）、注射部位発赤は15例（7.3%）に発現した。

以下の副反応は、乾燥弱毒生麻しんワクチンあるいは乾燥弱毒生風しんワクチンの添付文書に記載されている副反応情報である。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：まれにショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性血小板減少性紫斑病：まれに（100万人接種あたり1人程度）急性血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 3) 脳炎：乾燥弱毒生麻しんワクチンについては、きわめてまれに（100万人接種あたり1人以下）脳炎の発生が報告されている。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん：乾燥弱毒生麻しんワクチンについては、まれに熱性けいれんを起こすことがある。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

過敏症：乾燥弱毒生麻しんワクチンについては、まれに接種直後から翌日に、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱等があらわれることがある。乾燥弱毒生風しんワクチンについては、接種直後から数日中に発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱等があらわれることがある。

全身症状：乾燥弱毒生麻しんワクチンについては、麻しんに対して免疫のない健康児に本剤を接種すると、5～14日後、

1～3日間のだるさ、不機嫌、発熱、発疹等があらわれることがある。特に、7～12日を中心として20～30%程度に37.5℃以上、数%に38.5℃以上の発熱がみられる。被接種者のうち10～20%に軽度の麻しん様発疹を伴うことがある。

発熱時に、咳、鼻汁が出て、食欲が減退するものもあるが、これらの症状は、通常1～3日で消失する。

乾燥弱毒生風しんワクチンについては、発熱、発疹、頸部その他のリンパ節の腫脹、関節痛等の症状を認めることがあるがこれらの症状は一過性で、通常、数日中に消失する。

局所症状：乾燥弱毒生麻しんワクチンについては、まれに発赤、腫脹、硬結等が接種部位にあらわれることがある。乾燥弱毒生風しんワクチンについては、発赤、腫脹等が接種部位にあらわれることがある。

5. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

【臨床成績】

1. 有効性

本剤の臨床試験では本剤を健康小児に1回接種した。有効性評価対象204例中の接種前に麻しんウイルスあるいは風しんウイルスに対する抗体陰性者の抗体陽転率及び陽転者の平均抗体価は次のとおりであった。麻しん抗体は中和法とHI法（赤血球凝集抑制試験法）で測定した。風しん抗体はHI法で測定した。抗体陽転率は、麻しん抗体は100%（中和抗体価4倍以上）、風しん抗体は98.0%であった。

抗体の種類	抗体測定法	陽性基準抗体価*	接種前抗体陰性者数	抗体陽転率(%)	接種後平均抗体価 ²⁾ (平均値±標準偏差)
麻しん抗体	中和法	4倍	195	100.0	6.1±1.3
	中和法	8倍	196	98.0	6.1±1.3
	HI法	8倍	197	89.8	4.5±1.1
風しん抗体	HI法	8倍	204	98.0	5.0±1.5

*陽性基準抗体価：抗体陽性と規定した最小抗体価

2. 安全性

本剤の臨床試験において、本剤を健康小児205例に1回接種した。安全性評価対象205例中に接種後30日間に次のような副反応がみられた。

	発現頻度	症 状	症状の説明
過 敏 症	0.1%~5%未満	発疹、発熱	接種から3日後までに発現した発熱および発疹を過敏症と分類した。この時期に、発疹は7件、発熱は5件みられた。1~3日で消失した。
局所症状 (注射部位)	5%以上	注射部位発赤	主に接種当日から3日後までにみられ、多くは数日で消失した。
	0.1%~5%未満	注射部位腫脹	
全身症状 など	5%以上	発熱、発疹、鼻汁、咳嗽	発熱：主に接種15日後までに（特に、接種後4~12日）発現し、1~3日間で消失した。 発疹：主に15日後までに発現した。 鼻汁、咳嗽：主に接種15日後までに発現した。
	0.1%~5%未満	リンパ節腫脹、眼脂、咽頭発赤、下痢、口内炎、嘔吐、全身倦怠、食欲不振、泣き、不機嫌、くしゃみ、鼻閉	

【薬効薬理】

麻しんウイルス及び風しんウイルスは経気道的に感染し、上気道及び局所リンパ節で増殖後ウイルス血症を起こして全身の標的器官に運ばれ、麻しんあるいは風しんを発症すると考えられている¹⁾。予め本剤の接種により、麻しんウイルス及び風しんウイルスに対する体液性免疫及び細胞性免疫が獲得されていると、その後に麻しんウイルスあるいは風しんウイルスの暴露を受けても、獲得している免疫によってウイルスの増殖が抑制されて発症は阻止される。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1)溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。
- (2)本剤のウイルスは日光に弱く、速やかに不活化されるので、溶解の前後にかかわらず光が当たらないよう注意すること。

2. 接種時

本剤の溶解は接種前に行い、一度溶解したものは直ちに使用すること。

【包 装】

瓶入 1人分 1本

溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mL 1本添付

【主要文献】

- 1) 国立予防衛生研究所学友会編：ワクチンハンドブック：157-179（1994）

【文献請求先】

〒 565-0862

大阪府吹田市津雲台 5 - 16 D56

財団法人 阪大微生物病研究会

営業学術課（お問い合わせ先）

TEL 06-6871-7182

FAX 06-6871-7183

製造販売元
財団法人 阪大微生物病研究会
香川県観音寺市八幡町二丁目9番41号

販売元
田辺製薬株式会社
大阪府中央区道修町3丁目2番10号