

1 静脈閉塞性肝疾患 (VOD) / 類洞閉塞症候群 (SOS) を含む肝障害³⁾

- 本剤の投与により VOD/SOS を含む肝障害があらわれることがあり、VOD/SOS による死亡例も報告されています。
- 本剤の投与に際しては、VOD/SOS の発現リスク因子を評価し、特に造血幹細胞移植 (HSCT) の施行を予定している患者に対する本剤の投与は慎重に判断してください。
- HSCT の施行を予定している患者では、本剤の投与とサイクル数の増加は VOD/SOS の発現リスク因子であるため、投与とサイクル数は効果が得られる最小限としてください。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3 サイクル終了までに投与を中止してください。
- 本剤投与後の HSCT の施行及びその前処置の選択は、VOD/SOS の発現リスク因子を考慮したうえで慎重に判断してください。
- HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスク因子として、HSCT 施行前に 2 種類のアルキル化剤による前処置を行っていること、HSCT 施行前の総ビリルビン値が施設基準値上限以上であることが認められています。
- 本剤の投与前後、HSCT 施行前後に、必要に応じて、肝臓及び肝臓・門脈血流を腹部超音波検査 (カラードプラ法を含む) で評価し、VOD/SOS の徴候を確認してください⁸⁾。また、2 種類のアルキル化剤による前処置を受け、HSCT 施行後は頻回に肝機能検査を行ってください。
8) 国際共同第 III 相試験 (1022 試験) では、VOD/SOS の個別診断として、カラードプラ法 (肝動脈血流に対する血管抵抗指標と肝静脈の流出の指標を含む) による右肝静脈逆流検査、肝臓の厚さ (mm) 測定、腹水量のなるべく正確な測定 (少量で腹水、中等量で中等、又は大量で多量) を行った。その他、重症又は重篤な肝障害が疑われた場合は、肝臓腫瘍による診断と、体重測定、感染源特定検査 (A 型、B 型、C 型)、胆道閉塞の診断、アルコール摂取量 (過去、現在)、肝動脈血流は腸管系に由来する肝動脈、非肝動脈性、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎)、肝臓超音波検査、プロトンマグネトグラフィ又はその同等精度、アルブミン、アンモニア等の臨床検査、とにより肝静脈又は肝動脈を評価した。
- 国際共同第 III 相試験 (1022 試験) では、慢性肝疾患 (肝硬変等) 又はアルコール乱用の疑いの既往のある患者は除外されていました。

VOD/SOS への対処

- VOD/SOS が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- VOD/SOS への対処は、造血幹細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA⁴⁾、European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ガイドライン⁵⁾、ステートメント等を参考にしてください。
- 本剤の投与による VOD/SOS の発現に対する予防法は確立していません。一般的な VOD/SOS の発現予防法としては、ウルソデオキシコール酸⁶⁾ が有効であると報告がありますが⁷⁾、VOD/SOS に対する予防投与は日本国内では承認されていません。
- 国際共同第 III 相試験 (1022 試験) の本剤群 164 例 (日本人 13 例を含む) では、VOD/SOS の発現予防法として、本剤投与終了後に HSCT を施行した 79 例中 53 例にウルソデオキシコール酸⁶⁾ が投与されていました。
- VOD/SOS が疑われる場合は、肝臓専門医にご相談ください。

2 骨髄抑制¹⁴⁾

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

対処

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

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000/ 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 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 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

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

肝障害 (VOD/SOS を除く) への対処

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



3 出血¹⁵⁾

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

対処

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

本剤による治療開始前	処置
血小板数 50,000/ μL 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 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

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

4 infusion reaction¹⁶⁾

- 本剤の投与により、infusion reaction として、発熱、発疹、悪寒、低血圧等があらわれることがあります。
- infusion reaction を軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮してください。

対処

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

発現状況

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

本剤群 164 例 (日本人 13 例を含む) 中 53 例 (32.3%) に infusion reaction (本剤との因果関係を問わない) の発現が認められ、主なものは発熱等でした。グレード 3 以上の発現率は 0.6% (発熱、斑状丘疹状皮疹各 1 例) でした。休薬に至った infusion reaction の発現率は 0.6% (注入に伴う反応 1 例) で、死亡に至った例は認められませんでした。
なお、本試験では、infusion reaction の発現と、発現した場合の重症度の軽減を目的として、ほぼ全例に対し副腎皮質ステロイド (メチルプレドニゾン¹⁷⁾ 等)、解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン¹⁸⁾、抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン¹⁹⁾ 等の前投与が行われ、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤は本剤投与の約 0.5~2 時間前の投与が推奨されていました。前投与が行われなかった場合の infusion reaction の発現頻度、重症度、安全性は確認されていません。

5 腫瘍崩壊症候群¹⁷⁾

- 本剤の投与により、腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、重症度が高い症例も報告されています。
- 血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行い、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察してください。

対処

- 異常が認められた場合は、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

発現状況

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

本剤群 164 例 (日本人 13 例を含む) 中 4 例 (2.4%) に腫瘍崩壊症候群 (本剤との因果関係を問わない) の発現が認められ、グレード 3 以上の発現率は 1.8% (164 例中 3 例) でした。重篤な有害事象は 164 例中 2 例 (1.2%) に、休薬に至った有害事象は 164 例中 1 例 (0.6%) に認められました。標準化学療法群では 143 例中 3 例 (2.1%) に発現し、グレード 3 以上の発現率は 0.7% (143 例中 1 例) で、重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象は発現しませんでした (いずれも、試験薬との因果関係を問わない)。なお本剤群では、腫瘍崩壊症候群に関連する事象の予防のため、アロプリノール²⁰⁾ が 63.4% (164 例中 104 例)、ラスプリカーゼ²¹⁾ が 4.3% (164 例中 7 例)、フェキシナスタット²²⁾ が 3.0% (164 例中 5 例) に投与されていました。

(データカットオフ日: 2016 年 9 月 1 日)

【腫瘍崩壊症候群の定義】
腫瘍崩壊症候群は、MazDA/日本語 (ver.19.0) の標準検査式 (SWQ) を用いて検出される基本値をグループ化し、腫瘍崩壊症候群 (集) を以下のように定義し集計した。
● 腫瘍崩壊症候群 (発症)