

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え） の安全対策について

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 近藤 達也

1. 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）に係る安全性に関する調査結果）（別紙 1）
【1 ページ】
2. 安全対策措置に係る資材（医療機関への情報提供資材、投与前チェックリスト及び同意書）について（別紙 2）
【17 ページ】

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書

平成 22 年 9 月 28 日付薬食安発 0928 第 3 号にて厚生労働省医薬食品局安全対策課長より依頼があったゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）に係る安全性に関する調査について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構での調査の結果を以下の通り報告する。

調査結果報告書

平成 22 年 10 月 25 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

【販売名】	マイロタージュ点滴静注用 5mg
【一般名】	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）
【承認取得者】	ファイザー株式会社
【効能・効果】	再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病
【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/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 日間の投与間隔において、2 回とする。
【調査担当部】	安全第二部

II. これまでの経緯

1. 米国等における承認までの経緯

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）（以下、本剤）は、 γ -カリケアマイシンの誘導体である *N*-アセチル γ -カリケアマイシンと遺伝子組換えヒト抗 CD33 モノクローナル抗体 hP67.6 を結合させた CD33 抗原陽性急性骨髄性白血病（Acute Myeloid Leukemia、以下、「AML」）に対する抗悪性腫瘍剤である。

本剤の開発は、平成 7 年に CD33 抗原陽性の再発又は難治 AML 患者を対象に海外第 I 相試験が実施され、平成 9 年から平成 10 年にかけて CD33 抗原陽性の初回再発 AML 患者を対象として、本剤を単独で投与した 3 つの海外第 II 相試験が開始された。

米国においては、平成 11 年 10 月に海外第 II 相試験の中間成績をもって、Wyeth-Ayerst Laboratories（現 Pfizer Inc）により本剤の迅速承認（accelerated approval）申請がなされた。

平成 12 年 3 月 14 日に開催された Oncology Drug Advisory Committee において、60 歳以上の患者集団においては、本剤は従来当該患者集団に用いられている化学療法に匹敵する有効性があり、有用性が期待されるとされたことから、当該患者集団での迅速承認が勧告された。

平成 12 年 5 月に米国食品医薬品局（以下、FDA）は、製造販売後に本剤の臨床的有用性を確認するための臨床試験を実施し、当該成績を提出することを Postmarket Commitment とした上で、本剤の効能・効果を、「細胞傷害性化学療法の適応とならない 60 歳以上の初回再発 CD33 抗原陽性の急性骨髄性白血病患者」とし、本剤の単独での投与を迅速承認した。

一方、欧州においては、平成 11 年より、米国の承認申請に用いた資料に基づく承認申請の可能性について、Wyeth Europa Ltd（現 Pfizer Limited）と欧州医薬品庁（以下、「EMA」）との間で協議が実施されてきたところである。平成 13 年 4 月の Scientific Advice and Protocol Assistance での協議において、必ずしも本薬の臨床的有用性を明確とするためのランダム化比較臨床試験を追加で実施しなくても承認の可能性があるとの見解が得られたことから¹⁾、平成 17 年 12 月に米国の承認申請に用いた海外第 II 相試験成績を主要なデータとして EMA に承認申請が行われた。しかしながら、提出された臨床試験において観察された完全寛解率はわずかで、寛解期間、無増悪生存期間、全生存期間をランダム化比較対照試験なしで評価することは困難であり、本剤の臨床的有用性は確立されていないと評価されたことから、承認に至っていない²⁾。

なお、本剤は、平成 22 年 6 月時点で、米国を除いては、アルゼンチン、インド、イスラエル、韓国、コロンビア、メキシコ、シンガポール、南アフリカ、ベネズエラの 9 カ国にて承認されている。

2. 国内における承認までの経緯¹⁾

国内においては、本剤は平成 11 年 1 月 21 日に予定される効能・効果を「再発・難治 AML」として希少疾病用医薬品に指定された。平成 15 年 6 月に、CD33 抗原陽性の再発 AML 患者を対象とした国内第 I / II 相試験の第 I 相試験に相当する部分の成績、海外第 I 相試験、及

び 3 つの海外第 II 相試験（最終成績）成績を評価資料として日本ワイズレダリー株式会社（現ファイザー株式会社）により承認申請がなされ、また、国内第 I / II 相試験のうち第 II 相試験に相当する部分の成績が、参考資料として提出された。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、提出された資料を審査した結果、国内では急性前骨髄球性白血病以外の AML の再寛解導入療法として、60 歳未満の初回再発症例において、シタラビン大量療法が標準的に行われているため、本剤の「60 歳未満の初回再発例」に対する臨床的位置付けについては、ランダム化比較対照試験を実施しない限り、明確にはならないと判断している。一方、シタラビン大量療法等の他の再寛解導入療法の適応とならないと考えられる症例に対しては、提出された臨床試験にて完全寛解となった例が確認されており、臨床的位置付けは認められると判断している。

したがって、本剤の単独投与は、他の再寛解導入療法の適応がない、再発又は難治性の CD33 抗原陽性の AML 患者にのみ使用されるのであれば、本剤の有用性が期待できるとして、以下の効能・効果、用法・用量で平成 17 年 7 月 25 日に承認された。承認時より、本剤の臨床的位置付け及び投与の適応となる対象患者を明確とするために、「警告」には、本剤は他の抗悪性腫瘍薬と併用しないことが、「効能・効果に関連する使用上の注意」には、本剤は他の再寛解導入療法の適応がない患者を対象とすることが注意喚起されている。

また、国内での治験症例が極めて限られており、国内外の臨床試験において感染症、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、製造販売後は、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が「承認条件」とされた。

【効能・効果】

再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病

【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。

【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。

- (1) 再寛解導入療法（シタラビン大量療法等）に応答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）
- (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）に応答あるいは抵抗性があると予測される患者

3. 今回の調査の経緯

米国においては、Southwest Oncology Group（以下、「SWOG」）により、初発 AML 患者を対象に標準的な初回寛解導入療法であるダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法に本剤を上乗せした場合の有用性、並びに大量シタラビン療法による地固め療法後に本剤を追加投与した場合の有用性を確認するための比較臨床試験（以下、「S0106 試験」）が平成 16 年から平成 21 年にかけて実施され、米国ファイザー株式会社は、当該試験成績を Postmarket Commitment である本剤の臨床的有用性を確認するための臨床試験成績として活用することとした。

平成 21 年 12 月に米国血液学会総会（American Society of Hematology）にて公表された S0106 試験成績³⁾、並びに平成 22 年 4 月に SWOG から FDA に提出された S0106 試験成績に基づき、平成 22 年 6 月 21 日に FDA と Pfizer, Inc は、S0106 試験において、標準的な寛解導入療法に本剤を併用した場合並びに地固め療法後に本剤を追加投与した場合における臨床的有用性が確認出来なかったため（Ⅲ. 1 参照）、Pfizer, Inc は、米国における本剤の承認を自主的に取下げる旨を公表した⁴⁾。

機構は、製造販売業者に、平成22年6月時点で承認を有する9ヵ国（米国を除く）における今後の対応について確認したところ、アルゼンチン、インド、メキシコを除く6ヵ国については、既に自主的な承認取下げがなされており、アルゼンチンでは既に販売を中止し、インド、メキシコでは未発売であったと回答された。

機構は、米国において、本剤が承認取下げに至ったこと、並びに承認を有する諸外国においても自主的な承認取下げがなされていることを踏まえ、国内における承認効能・効果、用法・用量における有効性及び安全性に係る調査を行った。

III. 提出された資料の概略と機構における調査の概要

1. 米国で実施されたS0106試験の概要

機構は、S0106試験に関する公表文献³⁾、並びに製造販売業者より提出された資料より、S0106試験の概要が以下のとおりであったことを確認した。

S0106試験は、18歳から60歳の初発AML患者（FAB分類⁵⁾におけるM3¹を除く）を対象として、標準的な寛解導入療法に本剤を上乗せした場合の有効性及び安全性、並びに地固め療法後に本剤を追加投与した場合の有効性及び安全性の評価を目的としたランダム化非盲検比較試験として、SWOGにより実施された。S0106試験では、まず、寛解導入療法として、被験者は標準的な寛解導入療法又は標準的な寛解導入療法への本剤の上乗せ投与のいずれかにランダムに割付けられ、完全寛解（Complete Remission：CR）に達した場合には、大量シタラビン療法による地固め療法が実施された。次に、地固め療法後に完全寛解を維持した患者を対象として、本剤の追加投与又は追加投与なしのいずれかにランダムに割付けられた。なお、用法・用量はそれぞれ表1のとおりであった。

表1. S0106試験で設定された治療群の用法・用量

治療群	用法・用量
寛解導入療法	ダウノルビシン塩酸塩（60mg/m ² 、Day1、2、3） シタラビン（100mg/m ² /day、Day1-7）
寛解導入療法への 本剤の上乗せ投与	ダウノルビシン塩酸塩（45mg/m ² 、Day1、2、3） シタラビン（100mg/m ² /day、Day1-7）、本剤（6mg/m ² 、Day4）
大量シタラビン療法	シタラビン（3g/m ² /q12h、Day1、3、5 every 28days）3サイクル
本剤追加投与	本剤（5mg/m ² 、every 28days）3サイクル

S0106試験では、3回の中間解析（期待イベント数の約25%、50%及び75%が得られた時点）が計画された。寛解導入療法に対する2回目の中間解析が実施されたデータカットオフ時点（平成21年7月23日）で627例（本剤上乗せ群313例、寛解導入療法群314例）が登録され、そのうち、有効性解析対象は506例（本剤上乗せ群277例、寛解導入療法群229例）、安全性解析対象は515例（本剤上乗せ群260例、寛解導入療法群255例）であった。

完全寛解率は本剤上乗せ群で66%【機構注：54.6%】（150/277例）、寛解導入療法群で69%（159/229例）であった。また、無再発生存期間の標準寛解導入療法群に対するハザード比【95%信頼区間】は1.00 [0.69-1.44] であり、有意差が認められなかった（P=0.50）。一方で、治療との関連が否定できない致死の有害事象の発現率は本剤上乗せ群で5.8%（15件/260例）、寛解導入療法群で0.8%（2件/255例）と本剤上乗せ群で有意に高かった（Fisher検定P=0.002）。本剤上乗せ群の致死の有害事象の内訳は出血5例、感染症5例、肝不全1例、急性呼吸窮迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome 以下、「ARDS」）1例、呼吸困難・ARDS併発1例、出血・感染症・ARDS・アシドーシス併発1例、多臓器不全・敗血症併発1例であった。Grade4の非血液毒性の有害事象は本剤上乗せ群で43件、寛解導入療法群で29件に認められており、そのうちの感染症はそれぞれ23件、16件であった。

地固め療法後の本剤追加投与に対する1回目の中間解析が実施されたデータカットオフ時点（平成21年7月23日）で178例（本剤追加投与群88例、無治療群90例）が登録され、そのうち、有効性解析対象は150例（本剤追加投与群77例、無治療群73例）、安全性解析対象は67例（本剤追加投与群67例、無治療群0例）とされた。無病生存期間の無治療群に対するハザ

¹ 急性前骨髄球性白血病

ード比【95%信頼区間】は、0.66 [0.40-1.08] であり、有意差が認められなかった（one-sided P=0.95）。一方で、本剤追加投与群において、治療との関連が否定できない致死の有害事象の発現は認められないものの、Grade4の有害事象は67%（45/67例）に認められ、主な発現事象は血液毒性であった。

本中間解析結果より、①寛解導入療法への本剤上乗せによる完全寛解率の増加並びに無再発生存期間の延長が認められないこと、②地固め療法後の本剤追加投与による無病生存期間の延長が認められないこと、③寛解導入療法期における治療関連死亡が本剤上乗せ群で有意に増加したことから、本剤の臨床的有用性が期待できないとして、平成21年8月にS0106試験は中止された。

2. 国内における製造販売後調査結果の概要

国内においては、治験にて本剤が投与された症例が極めて限られており、また、国内外の臨床試験において感染症、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、本剤を使用した全症例を対象とした使用成績調査が承認条件に基づいて実施された。目標解析症例数は300例、観察期間は6ヶ月間として、本剤投与2年後までは、半年毎に追跡調査を実施する計画とした。使用成績調査は、販売開始日である平成17年9月22日より開始され、平成19年8月17日に登録終了、平成21年12月14日に調査終了をむかえた。平成22年8月11日に製造販売業者より提出された使用成績調査結果の概要は以下の通りである。

(1) 患者背景

852例が登録され、758例の調査票が回収された。そのうち、記載不備があるにもかかわらず再調査不能であった5例を除外した753例が安全性評価対象症例とされた。

また、安全性評価対象症例753例から、「承認効能・効果外に使用された症例²⁾」、「承認用法外に使用された症例³⁾」、「有効性の評価が未判定又は判定不能であった症例」、「調査期間外に登録又は観察された症例」の225例を除外した528例を有効性評価対象症例とされた。なお、「承認効能・効果外で使用された症例」並びに「承認用法外で使用された症例」の内訳は表2、表3に示した。

表2. 承認効能・効果外で使用された症例

使用理由	症例数
骨髄異形成症候群からの急性骨髄性白血病	6
初発急性骨髄性白血病	4
急性混合性白血病	3
急性リンパ球性白血病	2
骨髄異形成症候群	2
慢性骨髄性白血病の急性転化	2
Myeloid/NK 白血病	1
慢性骨髄性白血病	1
合計	21

² 調査票において、報告医が「再発又は難治性のCD33陽性のAML」以外として記載した症例

³ 他の抗悪性腫瘍剤と併用した症例、又は効果判定日より前に本剤の投与が3回以上あった症例

表 3. 承認用法外で使用された症例

使用方法	症例数 ^(注1)
抗悪性腫瘍剤を併用した症例 ^(注2)	110
効果判定日より前に本剤の投与が3回以上あった症例	8
合計	116

注1) 重複あり

注2) 本剤投与開始日(同日含む)から効果判定日前日までに抗悪性腫瘍剤を併用した、又は、抗悪性腫瘍剤の投与終了日以前に本剤投与を開始した症例

安全性評価対象症例における患者背景は表4、本剤の使用状況は表5の通りであり、本剤投与1回のみで中止した理由は、「病状進行」が169例(58.9%)、次いで「有害事象」が62例(21.6%)、「患者死亡」が12例(4.2%)の順であった。

表 4. 患者背景

患者背景要因		対象症例数	構成比
性別	男	437	58.0%
	女	316	42.0%
年齢	60歳未満	276	36.7%
	60～75歳未満	345	45.8%
	75歳以上	132	17.5%
	中央値(最小値、最大値)	64.0(1,90)	
投与前 PS	0	174	23.1%
	1	220	29.2%
	2	117	15.5%
	3	82	10.9%
	4	27	3.6%
	不明・未記載	133	17.7%
FAB 分類 (n=732)	M0	55	7.3%
	M1	114	15.1%
	M2	300	39.8%
	M3	27	3.6%
	M4	96	12.7%
	M5	60	8.0%
	M6	25	3.3%
	M7	12	1.6%
	未確定	41	5.4%
	不明・未記載	2	0.3%
再発回数 (n=501)	1回	308	40.9%
	2回	130	17.3%
	3回	37	4.9%
	4回以上	25	3.3%
	不明・未記載	1	0.1%
CR 歴 (n=732)	CR 歴なし(難治)	230	30.5%
	CR 歴あり	501	66.5%
	不明・未記載	1	0.1%

表 5. 本剤の使用状況

使用状況		対象症例数	構成比
投与回数	1回	280	37.2%
	2回	444	59.0%
	3回	13	1.7%
	4回	12	1.6%
	5回	1	0.1%
	6回	3	0.4%
1日投与量 (1回日)	5 mg/m ² 未満	25	3.3%
	5～7 mg/m ² 未満	66	8.8%
	7～9 mg/m ² 未満	22	2.9%
	9 mg/m ²	634	84.2%
	9 mg/m ² 超	1	0.1%
	その他	5	0.7%
総投与量	9 mg/m ² 未満	57	7.6%
	9～18 mg/m ² 未満	285	37.8%
	18 mg/m ²	383	50.9%
	18 mg/m ² 超	19	2.5%
	その他	9	1.2%

(2) 安全性

1) 副作用発現状況の概要

安全性評価対象症例753例における副作用発現率は88.1%(663例/3,291件)、Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0によるGrade3以上の副作用発現率は78.9%(594例/1,804件)であった。MedDRAの器官別大分類別副作用発現率は『臨床検査』57.1%(430例)が最も高く、『血液およびリンパ系障害』47.8%(360例)、『全身障害および投与局所様態』34.4%(259例)、『感染症および寄生虫症』34.1%(257例)、『肝胆道系障害』25.2%(190例)の順であった。

Grade3以上の副作用は594例/1,804件であった。主な副作用は、発熱性好中球減少症244件、血小板数減少222件、好中球数減少165件、白血球数減少140件、敗血症102件、貧血88件、肺炎49件、好中球減少症41件、発熱40件、低カリウム血症38件、静脈閉塞性肝疾患33件、血小板減少症29件、播種性血管内凝固28件等であった。

使用上の注意から予測できない副作用は148例/188件であり、C-反応性蛋白増加64件、活動状態低下17件、尿中蛋白陽性12件、胃不快感、尿中ブドウ糖陽性各6件、胸膜炎5件、偽膜性大腸炎、結膜出血、網膜出血、胆嚢炎、蛋白尿各3件、溶血性貧血、錯乱状態、多汗症、急性腎不全、多臓器不全、好酸球数増加、リンパ球数増加、単球数増加、尿量減少各2件等であった。

死亡との関連性が否定できない副作用は64例/95件であり、敗血症18件、肺炎、静脈閉塞性肝疾患各11件、脳出血5件、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、肺出血各4件、間質性肺疾患、好中球数減少各3件、気管支肺炎アスペルギルス症、出血性ショック、出血性膀胱炎各2件、真菌血症、ブドウ球菌性肺炎、ニューモシスティスジロヴェン肺炎、小脳出血、肺出血、胃腸出血、硬膜下血腫、急性呼吸窮迫症候群、無気肺、胸水、貪食細胞性組織球症、発熱性好中球減少症、溶血性貧血、血栓性微小血管症、骨髄機能不全、心不全、低酸素症、小腸潰瘍、肝障害、急性腎不全、腎後性腎不全、死亡、多臓器不全、突然死、血圧低下、白血球数減少各1件であった。

なお、安全性評価対象から除外された5例における有害事象の発現状況は、血小板減少1例、調査協力が得られず不明1例、有害事象なし3例であった。

2) 承認時までの試験との比較

使用成績調査における副作用発現状況について、承認時までの試験（国内Ⅰ/Ⅱ相試験）成績との比較の結果は、以下のとおりであった。

表 6. 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率

副作用の種類	時期	対象症例数	副作用		
			発現症例数	発現件数	発現症例率
全副作用	承認時までの試験	40	40	1,072	100.0%
	使用成績調査	753	663	3,291	88.1%
Grade3 以上の副作用	承認時までの試験	40	39	210	97.5%
	使用成績調査	753	594	1,804	78.9%

表 7. 承認時までの試験と使用成績調査の器官別大分類別副作用発現率^{注1)}
（使用成績調査での発現率が高かった器官別大分類に限る）

副作用の種類	器官別大分類	承認時までの試験 (40例)		使用成績調査 (753例)	
		発現症例数	発現症例率	発現症例数	発現症例率
全副作用	血液およびリンパ系障害	9	22.5%	360	47.8%
	肝胆道系障害	2	5.0%	190	25.2%
Grade3 以上の副作用	血液およびリンパ系障害	2	5.0%	333	44.2%
	肝胆道系障害	0	0.0%	76	10.1%

注) 器官別大分類に含まれる事象をまとめて集計した。

表 8. 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率（血液毒性、肝障害）

種類	時期	対象症例数	発現症例数	発現件数	発現症例率
全血液毒性 ^{注1)}	承認時までの試験	40	38	187	95.0%
	使用成績調査	753	500	1,161	66.4%
Grade3 以上の血液毒性	承認時までの試験	40	38	153	95.0%
	使用成績調査	753	482	1,037	64.0%
全肝障害 ^{注2)}	承認時までの試験	40	38	111	95.0%
	使用成績調査	753	303	495	40.2%
Grade3 以上の肝障害	承認時までの試験	40	7	13	17.5%
	使用成績調査	753	106	142	14.1%

注 1) 器官別大分類の『血液およびリンパ系障害』に『臨床検査』に分類された血液毒性に関連する検査値異常も加えて集計した。

注 2) 器官別大分類の『肝胆道系障害』に『臨床検査』に分類された血液毒性に関連する検査値異常も加えて集計した。

表 9. 承認時までの試験と使用成績調査における関連性が否定できない死亡症例

時期	対象症例数	死亡症例数	死亡率
承認時までの試験	40	2	5.0%
使用成績調査	652 ^{注1)}	64	9.8%

注) 安全性評価対象症例 753 例から、転院のため生存確認不能の 101 例を除いた。

製造販売業者は、使用成績調査における副作用発現状況について、以下のとおり述べている。

使用成績調査の安全性解析対象症例における副作用及び Grade3 以上の副作用発現率は、承認時までの試験成績と比較して低かった（表 6）。器官別大分類別に比較したところ、『血液およびリンパ系障害』、『肝胆道系障害』の発現率が高かったが（表 7）、『臨床検査』に分類される血液毒性、肝障害の副作用も含めて検討した結果、承認時までの試験と比較して、大きく異なるものではなかった（表 8）。また、本剤との関連性が否定できない死亡症例の割合は、承認時と比較して大きく異なるものではなく（表 9）、承認時までの試験と比較して、副作用発現率が著しく高い等の問題となる事項は認められなかった。

3) 重点調査項目の検討

機構は、本剤の承認審査において、国内外の臨床試験において本剤に特徴的に認められた静脈閉塞性肝疾患（Veno-Occlusive Disease of liver 以下、「VOD」）、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群、血小板数の回復⁴⁾に注目して使用成績調査を行うよう製造販売業者に指示した。機構の指示を受けて、製造販売業者が実施した検討は、以下の通りであった。

血小板数回復症例は、安全性評価対象症例 753 例中 203 例で、回復率は 27.0%であった。本剤の投与開始から血小板数の回復までの期間の中央値は 47.0 日、最小値は 7 日、最大値は 1,112 日であった。なお、本剤投与後に血小板数が 50000 / μ L 以下に低下しなかった症例が 9 例あった。

表 10. 承認時までの試験と使用成績調査における重点調査項目の副作用発現率

種類	時期	対象症例数	発現症例数	発現件数	発現症例率
全 VOD	承認時までの試験	40	1	1	2.5%
	使用成績調査	753	42	42	5.6%
Grade3 以上の VOD	承認時までの試験	40	0	0	0.0%
	使用成績調査	753	33	33	4.4%
全感染症	承認時までの試験	40	26	33	65.0%
	使用成績調査	753	257	331	34.1%
Grade3 以上の感染症	承認時までの試験	40	5	5	12.5%
	使用成績調査	753	206	255	27.4%
全出血	承認時までの試験	40	29	61	72.5%
	使用成績調査	753	106	143	14.1%
Grade3 以上の出血	承認時までの試験	40	3	3	7.5%
	使用成績調査	753	65	81	8.6%
全 Infusion reaction ^{注3)}	承認時までの試験	40	40	316	100.0%
	使用成績調査	753	340	716	45.2%
Grade3 以上の Infusion reaction	承認時までの試験	40	23	49	57.5%
	使用成績調査	753	166	285	22.1%
全肺障害	承認時までの試験	40	1	2	2.5%
	使用成績調査	753	27	30	3.6%

⁴⁾血小板数の回復日は血小板輸血なしで 1 週間以上経過後、血小板数が 50000 / μ L 以上となった日と定義して検討した。

Grade3以上の 肝障害	承認時までの試験	40	1	1	2.5%
	使用成績調査	753	23	24	3.1%
全 腫瘍崩壊症候群	承認時までの試験	40	0	0	0.0%
	使用成績調査	753	17	17	2.3%

注) 承認時までの試験と同様、本剤投与当日及び翌日に発現した副作用と定義して、集計した。

表 11. 移植の有無別の VOD 発現率

移植の有無	対象 症例数	移植後の VOD		
		発現 症例数	発現 件数	発現 症例率
移植なし	577	21	21	3.6%
本剤投与前のみ移植	129 ^(注1)	15	15	11.6%
本剤投与後のみ移植	34	2	2	5.9%
本剤投与前・後ともに移植	13	4 ^(注2)	4 ^(注2)	30.8%

注1) 本剤投与後の移植の有無が「不明」の1例を含む

注2) 移植前に VOD が発現した1例を除く

表 12. POS と使用成績調査における VOD 発現率

種類	時期	対象 症例数	発現 症例数	発現 件数	発現 症例率
全 VOD/SOS	POS	482	44	44	9.1%
全 VOD	使用成績調査	753	42	42	5.6%
重症 ^(注) の VOD/SOS	POS	482	19	19	3.9%
Grade3 以上の VOD	使用成績調査	753	33	33	4.4%

注) 主治医判定による重篤度

製造販売業者は、使用成績調査における重点調査項目の検討結果について、以下のとおり、述べている。

承認時までの試験と比較して、使用成績調査での重点調査項目の全副作用及び Grade3 以上の副作用発現率は大きく異なるものではなかった(表 10)。

VOD については、本剤の投与前後における造血幹細胞移植(以下、「移植」)の有無別の発現率を確認した結果、本剤投与後のみ移植された症例における発現率と移植されなかった症例における発現率とは大きく異ならなかった。一方、本剤投与前のみ移植された症例、及び本剤投与前・後ともに移植された症例における移植後の VOD の発現率は、いずれも、移植されなかった症例よりも高かった(表 11)。

米国においても、VOD/類洞閉塞症候群(Sinusoidal Obstruction Syndrome 以下、「SOS」)の発現率の推定及び危険因子の抽出を目的とした Prospective Observational Study(以下、「POS」)が実施されたことから、POS の最終報告結果と使用成績調査の結果を比較したところ、POS における全 VOD の発現率は、使用成績調査での発現率よりも高かった。また、重篤度の判定基準が各調査で異なることから、単純に比較することはできないが、POS における重症の VOD 発現率と使用成績調査における Grade3 以上の VOD 発現率については同程度であった(表 12)。

(3) 有効性

1) 完全寛解率、奏効率

使用成績調査における効果判定は、表 13 に示した効果判定基準に従い評価され、完全寛解率⁵⁾は 9.8%であり、奏効率⁶⁾は 18.0%であった。

表 13. 効果判定基準

効果判定	判定基準
CR	以下の全項目を満たした場合 1.芽球が末梢血液中に存在しない 2.形態学的評価により骨髓内の芽球が5%以下 3.末梢血液像が次の基準に達している 血色素量 $\geq 9\text{g/dL}$ 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 4.赤血球及び血小板輸血を要しない(定義:赤血球輸血については判定前2週間、血小板輸血については判定前1週間は行わない) 5.髄外白血病を認めない
CRp	上記の条件のうち、血小板の数値だけが満たされていない場合
NR	CR 又は CRp のいずれでもない
判定不能	報告医師が判定不能と判断した場合

また、有効性評価対象における患者背景別の完全寛解率及び奏効率は表 14、使用状況別の完全寛解率及び奏効率は表 15 に示したとおりであった。

表 14. 患者背景別の完全寛解率及び奏効率

患者背景要因		対象 症例数	CR 症例数	CRp 症例数	NR 症例数	完全 寛解率	奏効率
性別	男	312	28	23	261	9.0%	16.3%
	女	216	24	20	172	11.1%	20.4%
年齢	60歳未満	186	21	14	151	11.3%	18.8%
	60~75歳未満	255	23	20	212	9.0%	16.9%
	75歳以上	87	8	9	70	9.2%	19.5%
投与前 PS	0	127	22	19	86	17.3%	32.3%
	1	160	14	12	134	8.8%	16.3%
	2	83	4	4	75	4.8%	9.6%
	3	64	6	0	58	9.4%	9.4%
	4	11	0	0	11	0.0%	0.0%
	不明・未記載	83	6	8	69	7.2%	16.9%
FAB 分類	M0	41	3	4	34	7.3%	17.1%
	M1	74	4	7	63	5.4%	14.9%
	M2	220	23	15	182	10.5%	17.3%
	M3	16	8	1	7	50.0%	56.3%
	M4	71	5	12	54	7.0%	23.9%

⁵⁾完全寛解率(%) = 完全寛解症例数 (CR) ÷ 有効性評価対象症例数 (CR+CRp+NR) × 100

⁶⁾奏効率(%) = 奏効症例数 (CR+CRp) ÷ 有効性評価対象症例数 (CR+CRp+NR) × 100

	M5	42	6	3	33	14.3%	21.4%
	M6	20	1	1	18	5.0%	10.0%
	M7	11	2	0	9	18.2%	18.2%
	未確定	31	0	0	31	0.0%	0.0%
	不明・未記載	2	0	0	2	0.0%	0.0%
染色体異常による 子後分類 (n=528)	予後良好群	100	18	9	73	18.0%	27.0%
	中間群	251	23	24	204	9.2%	18.7%
	予後不良群	135	9	9	117	6.7%	13.3%
	不明・未記載	42	2	1	39	4.8%	7.1%
再発回数 (n=357)	1回	222	23	18	181	10.4%	18.5%
	2回	92	10	9	73	10.9%	20.7%
	3回	27	3	2	22	11.1%	18.5%
	4回以上	15	1	2	12	6.7%	20.0%
	不明・未記載	1	0	0	1	0.0%	0.0%
初回寛解 持続期間 (n=357)	1年未満	248	17	18	213	6.9%	14.1%
	1年以上	93	17	13	63	18.3%	32.3%
	不明・未記載	16	3	0	13	18.8%	18.8%
対象疾患 に対する 治療歴	無	437	46	36	355	10.5%	18.8%
	移植 有	91	6	7	78	6.6%	14.3%

表 15. 使用状況別の完全寛解率及び奏効率

使用状況		対象 症例数	CR 症例数	CRp 症例数	NR 症例数	完全 寛解率	奏効率
投与回数	1回	204	12	7	185	5.9%	9.3%
	2回	324	40	36	248	12.3%	23.5%
総投与量	9mg/m ² 未満	35	4	1	30	11.4%	14.3%
	9~18mg/m ² 未満	209	15	13	181	7.2%	13.4%
	18mg/m ²	281	33	29	219	11.7%	22.1%
	18mg/m ² 超	1	0	0	1	0.0%	0.0%
	その他	2	0	0	2	0.0%	0.0%

2) 全生存期間

投与開始から最長 2 年まで生存調査が実施された結果、安全性解析対象症例 753 例における全生存期間⁷⁾の中央値 [95%信頼区間] は 126 日 [110~144 日] であり、6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月における全生存率 (Kaplan-meier 推定生存率) は各々 40.4%、23.5%、16.9%、13.6%であった。

3) 無再発生存期間

有効性評価対象症例 528 例のうち CR 又は CRp であった 95 例における無再発生存期間⁸⁾の中央値 [95%信頼区間] は 158 日 [113~273 日] であり、6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月における無再発生存率 (Kaplan-meier 推定無再発生存率) は各々 44.4%、26.7%、22.1%、20.3%であった。

⁷⁾ 1 回目投与日を起算日とし、患者のあらゆる原因による死亡日又は最終生存確認日までの期間を全生存期間とした。

⁸⁾ 本剤の治療により CR 又は CRp に至った日を起算日とし、「再発と判断された日」、「あらゆる原因による死亡日」、又は「無再発生存の最終確認日」のうち最も早い日までの期間を、無再発生存期間とした。

4) 承認時までの試験との比較

使用成績調査における完全寛解率、奏効率について、承認時までの試験 (国内 I / II 相試験) 成績との比較の結果は、以下のとおりであった。

表 16. 承認時までの試験と使用成績調査における完全寛解率及び奏効率

時期	対象 症例数	CR 症例数	CRp 症例数	NR 症例数	完全 寛解率	奏効率
承認時までの試験	20	5	1	14	25.0%	30.0%
使用成績調査	528	52	43	433	9.8%	18.0%

表 17. 初回寛解持続期間別の完全寛解率及び奏効率

時期	初回寛解 持続期間	対象 症例数	構成比	完全寛解 症例数	完全 寛解率	奏効 症例数	奏効率
承認時までの試験	1年未満	6	30.0%	1	16.7%	1	16.7%
	1年以上	14	70.0%	4	28.6%	5	35.7%
使用成績調査	1年未満	248	47.0%	17	6.9%	35	14.1%
	1年以上	93	17.6%	17	18.3%	30	32.3%
	不明・未記載	17	3.2%	3	18.8%	3	17.6%
	CR 歴なし (難治例)	170	32.2%	15	8.8%	27	15.9%

製造販売業者は、使用成績調査における完全寛解率及び奏効率について、以下のとおり、述べている。

使用成績調査の有効性解析対象症例における完全寛解率は、承認時までの試験と比較して低く ($p=0.0466$, Fisher 検定)、奏効率は承認時までの試験と比較して大きく異なるものではなかった ($p=0.2334$, Fisher 検定) (表 16)。

使用成績調査における有効性に影響を及ぼす要因について、患者背景要因並びに使用状況と奏効率との関連性をロジスティック回帰分析にて検討したところ、染色体異常による予後分類、初回寛解持続期間及び投与回数が抽出された。有効性に影響を及ぼす要因の一つである初回寛解持続期間が「1年未満」の患者では「1年以上」の患者と比較して奏効率は低かった。承認時までの試験では初回寛解持続期間「1年未満」の症例が 30.0%であったのに対し、使用成績調査では 47.0%であり、承認時よりも構成比が高かったことから、使用成績調査における完全寛解率及び奏効率が承認時までの試験よりも低かった要因の一つとして、この患者背景の違いが考えられた (表 17)。

3. 機構における調査の概要

機構は、国内の承認効能・効果、用法・用量の範囲における本剤の有用性並びに適正使用に係る方策について、製造販売業者に見解を求めたところ、製造販売業者は以下のとおり回答した。

S0106 試験は国内添付文書に定められた患者群 (高齢者を含む再発・難治例) 及び投与方法 (単剤投与) とは異なる患者群 (18-60 歳の初発例) 及び投与方法 (他の標準治療との併用投与及び地固め療法後の追加投与) にて行われていることから、S0106 試験成績を国内での本剤投与の安全性及び有効性の議論に用いることは必ずしも適切ではないと考える。また、使用成績調査から得られた情報からは、重点調査事項とした VOD、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群を含む副作用の発現状況、特別な背景を有する患者への投与、治療関連死亡例等について、新たな安全性の懸念は認められないと考える。

したがって、今後は、従前の安全対策に加えて、以下の安全対策を講じ、適正使用の推

進を図っていきたい。

- (1) S0106 試験成績については、既に資材等で医療現場に対し情報提供を行っているが、この試験成績に加えて、使用成績調査で得られた副作用発現率、副作用事象名を添付文書に記載し、医療関係者に情報提供を行う。
- (2) 新規採用施設における本剤の納入の適否に関する社内審査機能の充実を図り、以下の要件を満たす施設・医師による使用であることを確認し、かつ適切な患者への使用であることを可能な限り確認するとともに、本剤使用前に文書等による適正使用に関する情報提供を継続し、同時に(3)に述べる新たな安全対策資材の活用による新規採用施設での適正使用推進の強化を図る。
 - ・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が整えられた施設で使用されること
 - ・白血病治療に十分な経験をもつ医師(例えば、日本血液学会員、JALSGのメンバー)によって使用されること。
 - ・本剤使用予定の患者は添付文書にて注意喚起された内容に該当すること(可能な限り)。
- (3) 本剤投与前の「患者チェックリスト」および患者に対する本剤の使用に関する「同意書」を作成・配布し、これらの資材を活用して、適切な投与対象・投与方法による使用を推進する。なお、これらの資材の活用状況並びに本剤使用施設毎の患者選択方法および患者同意取得状況を1年に1回程度調査し、本安全対策の効果を検討する予定である。
- (4) 少なくとも年1回の頻度で、添付文書にて注意喚起された内容の遵守の推進を図るために、医療関係者に資材にてリマインドを実施する。

機構は、以下のとおり考える。

米国において、承認を取り下げる根拠となった S0106 試験は、国内にて承認されている効能・効果(対象患者)、用法・用量、添付文書で注意喚起された内容と異なる使用方法にて実施されたものであることから、国内の承認効能・効果、用法・用量における本剤の有効性及び安全性への外挿性は乏しく、S0106 試験成績のみで、国内における本剤の有効性に及ぼす影響を評価することは適切ではないと考える。

国内における使用成績調査から得られた情報を確認した結果、有効性については、直接的な比較には限界があるものの、承認時までの国内第 I/II 相試験と比較して完全寛解率及び奏効率は低値を示していた。機構は、使用成績調査において完全寛解率及び奏効率が低値を示した要因として、製造販売業者が述べているとおり、承認時までの試験と使用成績調査の患者背景の構成割合の相違による可能性は否定できないと考える。機構は、再発回数が2回以上等の、化学療法の有効性が期待されにくい患者群においても、CR となった症例が認められていることから、本剤の有効性に関する判断は承認時と変わるものではないと考える。

また、安全性について、承認時までの試験と比較して、本剤との関連性が否定できない副作用による死亡率は高値を示した。しかしながら、承認時までの試験の登録例数は限られており、死亡率の値のみをもって、本剤による死亡リスクが増加する可能性を考察することは困難である。使用成績調査における死亡例は、高齢者、再発回数が多い、PS 不良例等の全身状態が悪いと考えられる要因を有しており、このような患者の状態が死亡に至る一因となった可能性は否定できないため、直接的な比較には限界があると考える。以上より、承認以降、新たな安全性の問題点は見いだされないと考える。

更に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用については、機構は、S0106 試験の結果に加えて、英国で実施された標準的な寛解導入療法に本剤を上乗せしたランダム化比較試験(以下、AML15 試験)に係る製造販売業者からの提出資料を確認したところ、本剤の上乗せによる無再発生存期間、全生存期間の改善は示されていないことから、承認時と同様、推奨されないと考える。

なお、承認時より、添付文書の「警告」にて「本剤を他の抗悪性腫瘍薬と併用しない」旨が注意喚起されていたが、使用成績調査において、抗悪性腫瘍薬の併用例が110例認められたことについては、AML15 試験の preliminary analysis 段階での結果が、2006 年のアメリカ血液学会において報告されており⁶⁾、「本剤を上乗せしたことによる重要な毒性の追加はな

く、再発リスクが減少する可能性がある」とされたことも一因と考える。

以上より、承認時と同様、他の再寛解導入療法の適応とならない患者においては、本剤の単独投与時の有用性は期待できると考える。

なお、今後も、承認時より特定されていた VOD、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群の発現には引き続き注意すべきであり、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において、急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師によって、適切な患者への投与がなされ、かつ、有害事象の観察や管理が適切に行なわれる必要があり、製造販売業者が計画している方策を講じて、適正使用の推進を図ることは適切であると考ええる。また、S0106 試験の情報に加えて、AML15 試験成績の概要についても適切に情報提供を行い、「本剤を他の抗悪性腫瘍薬と併用しない」旨を徹底する必要があると考える。加えて、今後も引き続き、製造販売業者は本剤の使用患者の背景情報の把握、並びに安全性及び有効性に関する情報収集に努めるとともに、必要に応じて、更なる適正使用のための措置を講じる必要があると考える。

以上の見解について、専門委員に意見を伺ったところ、機構の判断は支持された。

IV. 総合評価

機構は、以上の調査を踏まえ、従前の安全対策に加えて、上述の安全対策が適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては添付文書の記載事項が遵守されるのであれば、他の再寛解導入療法の適応とならない患者においては、本剤の単独投与時の臨床的有用性は承認時と変わるものではないと判断した。

以上