

## 米国マイロタージュ発売中止に対する日本臨床腫瘍学会の見解

2010年9月18日

今回の“マイロタージュ販売中止と自主的な承認の取下げ”の理由とされた第Ⅲ相臨床試験（SWOG S0106 試験）では、未治療の急性骨髄性白血病患者（AML）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とシタラビンの併用療法（DA療法）へのマイロタージュ（GO）の併用効果、及び、大量シタラビン療法による地固め療法後のGOの追加投与の効果について、いずれも有効性が認められず、逆に有害事象の発現率がGO併用群で有意に高いと報告されています（ASH2009）。これに基づき、ファイザー社が上記の判断をくださったとされています（ファイザー2010年6月22日プレスリリース）。

日本においては、GOの効能・効果は「再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病」とされ、しかも「他の抗悪性腫瘍薬と併用しないこと」と明記されております。したがって、対象・用法の異なるSWOG試験の結果が直ちに、日本におけるGO使用に関して、安全性・有効性に関する重大な懸念に結びつくとは考えていません。日本としては、治験や市販後全例調査を通じて独自のデータを集めており、今後とも、添付文書通りの適正な使用を進めていくべきであると考えます。

なお本薬剤の再発例の寛解導入率は内外の報告では30%弱で、市販後の全例調査によると、全396例中完全寛解率は7.8%で奏効率は14.1%でした。急性前骨髄球性白血病に限ると奏効率はかなり高くなりますし、有効薬剤の少ないAML再発例においてその役割は十分あると考えています。英国MRCではAML15試験が進められており、SWOG試験と同様GOランダム化試験が行われていますが、中間解析では予後良好AMLに対する上乘せ効果が報告されています<sup>3,4)</sup>。以上を総合的に判断し、日本での保険適応の範囲の使用であれば発売中止までの措置は必要ないと考えています。

特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会  
理事長 田村和夫

## 【参考】

Larsonら<sup>2)</sup>は、1回目の再発、急性骨髄性白血病（AML）277例に、マイロタージュを投与。1回の投与で寛解に至らない症例には、2週間間隔で最高3回まで使用した。完全寛解13%、血小板の回復のみ遅れた形態学的寛解は13%で、2つを合わせた全寛解率は26%であった。日本でも、再発・難治急性骨髄性白血病（再生・難治性AML）の20例に臨床試験が行われ<sup>3,4)</sup>、結果は海外の試験とほぼ同様である。完全寛解を5例（25%）、形態学的寛解を1例（5%）に認めた。寛解に至った6例の、寛解導入に要した期間の中央値は62日。本剤の最終投与日から、 $500/\mu\text{l}$ 以下の期間の中央値は23日、また、血小板数 $25,000/\mu\text{l}$ 以下の期

間の中央値は 28 日であった。

一方、日本における市販後の全例調査の結果では、全 396 例中完全寛解率は 7.8% で奏効率は 14.1%。有害事象発現率は 88.31%、グレード 3 以上の有害事象が 79.5%。VOD/SOS 発生率は全体で 5.4% (グレード 3 以上 4.4%)、感染症が 32.0% (25.9%)、出血が 13.2% (8.1%)、注射部位の反応 47.3% (24.1%)、肺障害 4.0% (3.5%)、腫瘍崩壊症候群 3.1% (3.1%) であった (薄井他、日本血液学会 2008)。

さらに、日本において、再発・難治性 AML 患者 19 人に対して、MRC-AML15 と同様の低用量 GO と標準的化学療法の併用療法の第 I 相臨床試験が行われ、安全性が報告された (薄井他、日本臨床血液学会 2010)。

#### 【文献】

1. Gleissner B et al. Gemtuzumabozogamicin (mylotarg) for the treatment of acute myeloid leukemia-ongoing trials. *Onkologie* 2007;30:657-662.
2. Larson, R. A. et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumabozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer*. 2005 ; 104 : 1442-1452
3. 吉場史朗ほか. 急性骨髄性白血病 (AML) に対する CMA676 の有効性と安全性の評価—第 2 相臨床試験の報告 [abstract]. *臨床血液*. 2005 ; 46 : 17, (WS2-2)
4. Kobayashi Y. Phase I/II study of humanized anti-CD33 antibody conjugated with calicheamicin, gemtuzumabozogamicin, in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: final results of Japanese multicenter cooperative study. *Int J Hematol*. 2009 ; 89 : 460-469.