

2010年11月

「マイロターグ®点滴静注用 5mg」のご使用に関するお願い

ファイザー株式会社

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます

平素は、弊社製品に格別のご高配を賜り、誠にありがとうございます。

この度、ファイザー株式会社は、2010年11月2日に行われました平成22年度第7回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会の結果をうけ、「マイロターグ®点滴静注用 5mg」の日本における販売を継続することといたしました。

すでにご案内させていただきましたように、Pfizer Inc.は、米国におけるマイロターグの承認を自主的に取下げることを決定し、2010年10月15日に販売を中止しました。しかし、日本国内においては、使用成績調査（全例調査）の結果等を詳細検討し、本剤のリスク・ベネフィットを医学専門家、行政等の各署と協議を行いました。これらの結果より、弊社としましては他の再寛解導入療法の適応とされない再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病患者において、本剤の単独投与時の臨床的有用性は承認時と変わらないものと考え、引き続き国内における販売を継続いたしますが、承認された効能・効果、用法・用量の範囲内での適正使用をお願い申し上げます。

なお、本剤のご使用に当たっては、適切な症例選択、効能・効果および用法・用量を含む使用上の注意の遵守が求められることから、今般、「マイロターグ投与前チェックリスト」を作成いたしました。本剤投与前に、当資材を適正使用にご活用いただきますようお願い申し上げます。

また、投与に際しては患者様又はそのご家族の方に有効性及び安全性を十分に説明し、同意書を取得するなど、内容を理解したことを十分にご確認いただいた後、投与を開始してください。

特に本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関しては、現時点で安全性と有効性は確立されていません*。

本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用したり、他の併用化学療法に組み込んで使用したりすることは避けてください。

* 米国で実施された第Ⅲ相臨床試験（SWOG S0106 試験）及び英国で実施された医師主導型臨床試験（AML15 試験）の概要を次頁に記載しています。

今後とも、弊社製品の適正使用に関し引き続きご理解を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

米国で実施された第Ⅲ相臨床試験 (SWOG S0106 試験) 及び英国で実施された 医師主導型臨床試験 (AML15 試験) の概要

SWOG S0106 試験の概要

海外で実施された18歳から60歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、標準的な初回寛解導入療法であるダウノルビン塩酸塩とシタラピンの併用療法 (DA) への本剤 (GO) の併用効果並びに大量シタラピン療法による地固め療法後の本剤の追加投与の効果を検討したが、この試験の中間解析において、本剤の寛解導入療法への併用による完全寛解率の改善、並びに地固め療法後の追加による無病生存期間の改善はみられなかった。

また、寛解導入期に生じた治療との関連性を否定できない致死性有害事象の発現率は、本剤併用群で有意に高かった。(DA+GO 群 16/283=5.7%、DA 群: 4/281=1.4%、 $p=0.01$)

(S0106 Phase III : <https://www.swogstat.org/ROS/ROSBooks/Spring%202010/Leukemia.pdf>

2010年11月1日時点)

AML15 試験の概要

英国の MRC (Medical Research Council) が実施した60歳未満のAML患者を対象としたAML15試験において、寛解導入療法および地固め療法における本剤の併用意義を検討した。寛解導入療法では DA^{注1)}、ADE^{注2)}または FLAG-Ida^{注3)}、地固め療法では MACE^{注4)}または HD Ara-C^{注5)}に本剤を併用する群としない群に患者は無作為割付された。本試験に登録された1,115名の preliminary analysis において、寛解導入療法に本剤を併用した場合、明らかな毒性の増加がなく、再発リスクを低下させると報告されたが¹⁾、以降に実施された解析結果においては、本剤の併用による無再発生存期間及び全生存期間の改善は示されなかった。

注1) DA: Daunorubicin/Ara-C、注2) ADE: Ara-C/Daunorubicin/Etoposide、注3) FLAG-Ida: Fludarabine/Ara-C/Idarubicin/G-CSF、

注4) MACE: Amsacrine/Etoposide、注5) HD Ara-C: Ara-C 3.0g/m² or 1.5g/m²

1) Blood 2006; 108(11): Abstract 13.

マイロターグ点滴静注用 5mg

全例調査結果の概要と
ファイザー（株）の安全対策

ファイザー株式会社

【症例構成】

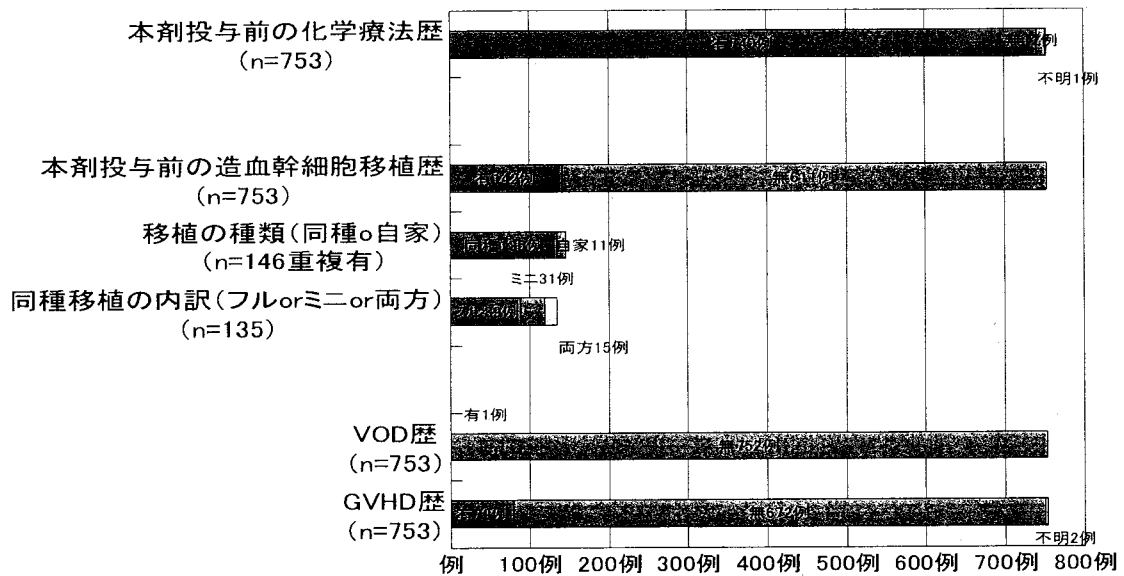
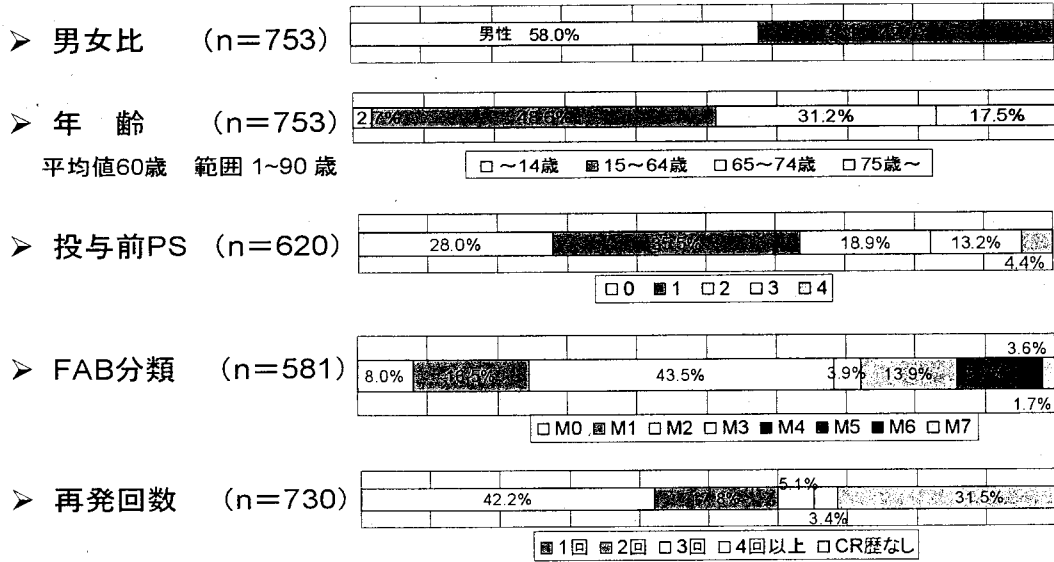
登録症例数 *	852 例			
		調査票未収集症例数	94 例	
		内訳	未投与・投与延期症例	46 例
			調査票未収集症例	48 例
調査票収集症例数	758 例			
		安全性評価除外症例数	5 例	
		内訳	信頼性が保障されていない症例	3 例
			その他	2 例
安全性評価対象症例数	753 例			
		有効性評価除外症例数 * *	225 例	
		内訳	調査票Ⅱ未収集症例(生存例)	37 例
			承認適応外疾患症例	21 例
			承認用法外症例	116 例
			有効性評価未判定症例	28 例
			有効性評価「判定不能」症例	89 例
			その他	1 例
有効性評価対象症例数	528 例			

* :登録症例の重複あり(投与延期による再登録症例)

* * :除外理由の重複あり

登録症例 852 例中 758 例を収集し、安全性評価除外症例として 5 例を除外した 753 例を安全性評価対象症例として安全性の検討を行いました。
 また、有効性については、安全性評価対象症例 753 例から、調査票Ⅱ未収集症例(生存例)等 225 例を除外した 528 例を有効性評価対象症例として検討を行いました。

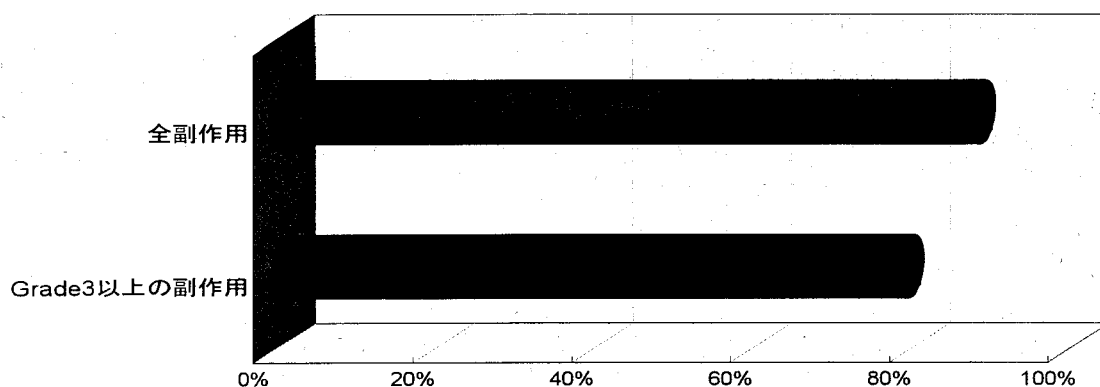
【患者背景】



主な患者背景は上記の通りです。

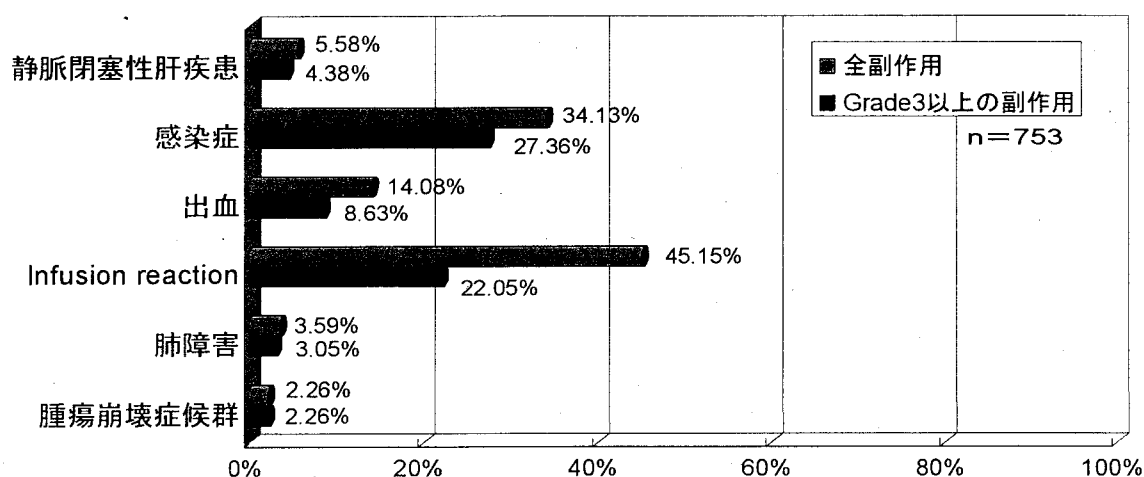
【安全性】

副作用発現状況(全ての副作用)



本調査における全副作用の発現症例率は88.05%(663例3,291件)、Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0によるGrade3以上の副作用の発現症例率は78.88%(594例1,804件)でした。

副作用発現状況(重点調査項目)



Infusion reaction : 承認時までの試験と同様に、本剤の投与当日及び翌日に発現した副作用をInfusion reactionとして集計

重点調査事項である静脈閉塞性肝疾患、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群の発現状況については上記の通りです。

<全副作用・Grade3以上の副作用>

承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現状況

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%
	使用成績調査	753	663	3,291	88.05%
Grade3以上の副作用	承認時までの試験	40	39	210	97.50%
	使用成績調査	753	594	1,804	78.88%

本調査における全副作用、Grade3以上の副作用発現症例率はそれぞれ88.05%、78.88%でした。

なお、承認時までの試験の全副作用、Grade3以上の副作用の発現症例率100%、97.50%でした。

<VOD>

承認時までの試験と使用成績調査の副作用状況(静脈閉塞性肝疾患)

種類	時期	対象症例数	静脈閉塞性肝疾患		
			発現症例数	発現件数	発現症例率
全静脈閉塞性肝疾患	承認時までの試験	40	1	1	2.50%
	使用成績調査	753	42	42	5.58%
Grade3以上の静脈閉塞性肝疾患	承認時までの試験	40	0	0	0%
	使用成績調査	753	33	33	4.38%

本調査における静脈閉塞性肝疾患(VOD)の発現症例率は全VOD、Grade3以上のVODで、それぞれ5.58%、4.38%でした。

なお、承認時までの試験の全VOD、Grade3以上のVODの発現症例率は2.50%、0%でした。

造血幹細胞移植の有無別の静脈閉塞性肝疾患発現状況

造血幹細胞移植	対象症例数	造血幹細胞移植後の静脈閉塞性肝疾患			Fisher検定 p値
		発現症例数	発現件数	発現症例率	
移植なし	577	21	21	3.64%	/
本剤投与前のみ移植	129*	15	15	11.63%	
本剤投与後のみ移植	34	2	2	5.88%	
本剤投与前・後ともに移植	13	4**	4**	30.77%	

*：本剤投与後の移植の有無が「不明」の1例を含む

**：造血幹細胞移植前に静脈閉塞性肝疾患が発現した1例を除く

造血幹細胞移植が本剤投与後のみ施行された症例での静脈閉塞性肝疾患の発現症例率は 5.88%であり、造血幹細胞移植が施行されなかった症例での静脈閉塞性肝疾患の発現症例率 3.64%と比較して有意差は認められませんでした。本剤投与前のみ造血幹細胞移植が施行された症例および投与前・後ともに施行された症例での造血幹細胞移植後の静脈閉塞性肝疾患の発現症例率は 11.63%、30.77%と高い傾向が認められました。

<感染症>

承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現状況(感染症)

種類	時期	対象症例数	感染症		
			発現症例数	発現件数	発現症例率
全感染症	承認時までの試験	40	26	33	65.00%
	使用成績調査	753	257	331	34.13%
Grade3以上の感染症	承認時までの試験	40	5	5	12.50%
	使用成績調査	753	206	255	27.36%

本調査における感染症の発現症例率は全感染症、Grade3以上の感染症でそれぞれ 34.13%、27.36%でした。

なお、承認時までの試験の全感染症、Grade3以上の感染症の発現症例率は 65.00%、12.50%でした。

<出血>

承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現状況(出血)

種類	時期	対象症例数	感染症		
			発現症例数	発現件数	発現症例率
全出血	承認時までの試験	40	29	61	72.50%
	使用成績調査	753	106	143	14.08%
Grade3以上の出血	承認時までの試験	40	3	3	7.50%
	使用成績調査	753	65	81	8.63%

本調査における出血の発現症例率は全出血、Grade3以上の出血でそれぞれ 14.08%、8.63%でした。

なお、承認時までの試験の全出血、Grade3以上の出血の発現症例率は 72.50%、7.50%でした。

【本剤との関連性が否定できない死亡症例】

<死亡症例>

承認時までの試験と使用成績調査の本剤との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	64	9.8%

本調査における本剤との関連性が否定できない死亡症例の死亡率は9.8%でした。

なお、承認時までの試験における本剤との関連性が否定できない死亡症例の死亡率は5.0%でした。

本調査での死亡との関連性が否定できない死亡例が64例、死亡との関連性が否定できない副作用が95件で、主な死因は敗血症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件などでした。

【有効性】

<完全寛解率・奏効率>

承認時までの試験と使用成績調査の完全寛解率・奏効率

	対象 症例数	CR 症例数	CR p 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%

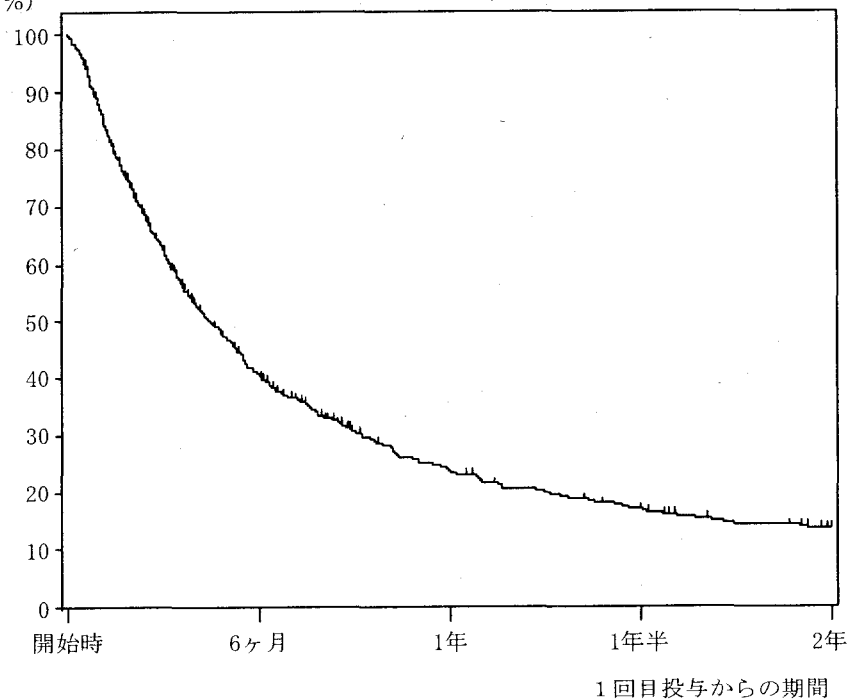
承認時までの試験：第 I / II 相臨床試験の II 相部分

本調査の完全寛解率、奏効率はそれぞれ 9.8%、18.0%でした。

なお、承認時までの試験の完全寛解率、奏効率は 25.0%、30.0%でした。

<生存期間>

生存率 (%)



投与開始から最長 2 年まで生存調査を実施した結果、安全性評価対象症例の 753 例において、全生存期間の中央値は、126 日 [95%CI : 110 - 144 日] であり、6 ヶ月、1 年、1 年半、2 年における全生存率 (Kaplan-meier 推定生存率) は各 40.4%、23.5%、16.9%、13.6% でした。

【まとめ】

この全例調査から得られた結果からは、副作用の発現状況の他、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き新たな安全性シグナルは認められませんでした。さらに静脈閉塞性肝疾患（VOD）、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群の重点調査項目について、発現状況やリスク要因等を検討した結果に関しても、同様に追加の注意喚起を必要とするような新たな安全性シグナルは認められませんでした。

また、外部の専門医師3名による第三者委員会（マイロターゲット安全対策検討会：2010年8月26日開催）による全例調査結果の検討においても、「全例調査の最終報告結果概要からは新たな懸念事項の認識はなく、本剤の安全性プロファイルに関する評価が変更されるものではない。」との結論に至っております。

【ファイザー株式会社の安全対策】

本剤が国内において販売を継続するにあたり、ファイザーは安全対策として、以下を実施いたします。

- 1) 添付文書の使用上の注意に関して、全例調査結果から収集した副作用およびその頻度等を反映するとともに、SWOG 試験の結果概要を掲載し、本剤の最新の安全性情報に改訂します。
- 2) 本剤未使用医療機関における新規採用可否の、社内審査を強化するために、社内審査委員会を設立し、新規採用先の納入前確認を実施します。
- 3) 本剤投与前の「マイロターゲット投与前チェックリスト」（次頁参照）および患者に対する本剤の使用に関する「同意書（案）」を作成・配布し、本剤使用施設において、これら適正使用確認用資材の活用により、本剤の適正使用の推進を図ります。
- 4) 添付文書改訂に伴う情報伝達以外に、定期的（1年に1回程度）に、添付文書に記載された「使用上の注意」の適正使用に関する遵守内容のリマインドを、文書あるいは適正使用情報冊子等で医療関係者に情報提供することで注意喚起を実施します。

以上、今後とも本剤の適正使用にご協力を賜りますよう、お願い申し上げます。

マイロターグ投与前チェックリスト

患者名(又はイニシャル)	性別	年齢	カルテ番号
	男 女	歳	
チェックポイント	回答	対応	
【使用方法に関する注意】 他の抗悪性腫瘍剤を併用しない単剤療法である。(警告欄より)	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	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ません。本剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用は避けてください。(※下欄参照)	
【禁忌】 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者である	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	投与禁忌です。他の療法をご選択ください。	
【効能・効果および関連する使用上の注意】 再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病である。 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に該当する。 (1)再寛解導入療法(シタラピン大量療法等)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 (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 (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)に不応あるいは抵抗性があると予測される患者 以下のいずれかに該当する。 (1)骨髄異形成症候群から移行した急性骨髄性白血病患者 (2)抗悪性腫瘍剤に曝露して発症した二次性の急性骨髄性白血病患者 (3)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 (4)本剤を投与した後の再発患者	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	本剤の適応ではありません。他の適切な治療法をご検討下さい。	
【特に注意すべき患者】 末梢血芽球数の多い患者(警告欄より)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	肺障害および循環器障害発症リスクが高くなる恐れがあります。本剤投与前に末梢血白血球数を30,000/ μ L未満に抑えるよう、白血球除去を考慮してください。	
本剤投与前に造血幹細胞移植の施行歴がある患者又は本剤投与後に造血幹細胞移植の施行を予定している患者(警告欄より)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	特発性肝臓病(VOD)の発症リスクが高くなる恐れがあります。	
肝障害のある患者である(慎重投与の項より)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	副作用が強くなる恐れがあります。またVODの発症リスクが高くなる恐れがあります。	
腎障害のある患者である(慎重投与の項より)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	副作用が強くなる恐れがあります。	
感染症を合併している患者である(慎重投与の項より)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制により感染症が増悪することがあります。	
肺疾患のある患者である(慎重投与の項より)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	肺障害が増悪することがあります。	
<p>※本剤における本剤を含む併用療法の実験的臨床試験(SWOG-S0106試験)結果より、再発または難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした再寛解導入療法において、標準的な初回寛解導入療法であるオプゾルヒン塩酸塩とシタラピンの併用療法(IA)への本剤(GO)の併用効果(1.2g/m²シタラピン療法による他剤併用療法の本剤の追加投与の効果を検討したが、この試験の中間解析において、本剤の寛解導入療法への併用による完全寛解率の改善、並びに他剤併用療法後の追加2.0g/m²シタラピン療法による無病生存期間の改善はみられなかった。また、寛解導入後に生じた骨髄抑制の重症化を伴った骨髄抑制症候群の発症頻度は、本剤併用療法患者に比べて、(IA:GO群16/283=5.7%、OAR:4/241=1.7%)であった。</p>			

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読して下さい。