

	M2	0	1	6
	M3	2	0	2
	M4	1	0	3
	M4E0	1	0	2
	M5	1	0	3
	M6	0	0	1
染色体異常の予後分類（初診）	不良	0	0	3
	中間	2	0	12
	良好	3	0	3
	未実施	0	1	2
初回完全寛解期間	1年未満	1	0	6
	1年以上	4	1	14
再発後の治療	未治療	5	1	18
	治療不応	0	0	2
大量シタラビン療法の既往	なし	2	0	11
	あり	3	1	9

好中球数が本剤の最終投与 14 日以内に最低値が観察された後（全例で好中球数の最低値は 500/ μ L 以下となった。）、500/ μ L 以上に回復するまでの日数は、本剤の最終投与から数えて中央値 22.5 日であった（G-CSF を使用した 2 症例が含まれる）。本剤の最終投与 14 日以内に血小板数最低値が観察された後、血小板輸血に依存せずに血小板数が 25,000/ μ L 以上に回復した日は本剤の最終投与から数えて、中央値 28 日であった（ただし、一度も 25,000/ μ L 以下とならない 6 症例は最低観察日かより血小板輸血に依存しないで 25,000/ μ L 以上であることが確認された日を用いて算出された（血小板の回復日数については（2）機構での審査の概略を参照）。

安全性の評価は、パート 1 では血液学的検査、生化学検査、理学的検査、心電図等、により行われ、NCI-CTC version 2.0 に基づき有害事象が評価された。同一症例に複数の事象が発現していた場合には、最高 Grade の事象のみを集計対象とした。

全ての症例に有害事象が発現した。20 例のうち、パート 1 で出現した有害事象で、Grade 3 以上のものは、嘔気 6 例、嘔吐 2 例、食欲不振 4 例、GOT 上昇 4 例、GPT 上昇 3 例、高血糖 7 例、高血圧 1 例、心不全 1 例、低血圧 1 例、呼吸困難 1 例、低酸素症 1 例、肺出血 1 例、肺浸潤 1 例、貧血 17 例、顆粒球減少 9 例、白血球減少 19 例、リンパ球減少 12 例、血小板減少 21 例、紫斑 1 例、線維素溶解現象亢進 1 例、倦怠感 2 例、感染 3 例、敗血症 1 例であった。

特に本剤による有害事象として注目されている内容については以下のとおりである。

本剤の投与当日及び翌日に発現した有害事象は「点滴関連毒性」と定義された。点滴投与関連毒性は、全て本剤との関連性は否定できないとされた。

初回投与時には 20 例で点滴関連毒性が見られた。発現頻度 10% 以上（2 例以上）に発現したものは、以下のとおりであった。

有害事象	例数	有害事象	例数
関節痛	2 例	頻脈	3 例
筋痛	2 例	咽頭炎	2 例

嘔気	14 例	貧血	4 例
嘔吐	9 例	リンパ球減少	4 例
口内乾燥	2 例	血小板減少	6 例
食欲不振	12 例	血漿フィブリノーゲン増加	2 例
LDH 上昇	2 例	繊維素溶解現象亢進	5 例
高血糖	2 例	APTT 延長	2 例
低カルシウム血症	2 例	悪寒	5 例
低蛋白血症	2 例	頭痛	6 例
低アルブミン血症	2 例	発熱	15 例
高血圧	2 例	倦怠	10 例
低血圧	2 例	感染	3 例

2回目投与を行った18例中16例で点滴投与関連毒性が見られた。発現頻度10%以上（2人以上）に発現したものは、嘔気（6例）、嘔吐（5例）、口内乾燥（2例）、食欲不振（5例）、体重減少（2例）、低カリウム血症（3例）、尿酸低下（2例）、期外収縮（2例）、頻脈（4例）、悪寒（2例）、発熱（5例）、倦怠（6例）であった。

Grade 3又は4の点滴投与関連毒性は、1回目投与・2回目投与を合計して、嘔気5例、嘔吐1例、食欲不振2例、GOT上昇1例、GPT上昇1例、高血糖1例、低血圧1例、貧血1例、白血球減少1例、リンパ球減少3例、血小板減少6例、感染1例であった。

パート1での、Grade 3以上の血液毒性は貧血 16 例、顆粒球減少 9 例、白血球減少 18 例、リンパ球減少 12 例、血小板減少 19 例であった。これらの有害事象は、すべて本剤との因果関係が否定できないとされた。

パート1での粘膜炎又は口内炎に関連する有害事象は、胃炎 1 例、潰瘍性口内炎 1 例、口内炎 3 例、咽頭炎 5 例、口内出血 3 例であった。このうち、Grade 3以上の有害事象は、認められなかった。これらの有害事象は全て本剤との因果関係は否定できないとされた。

パート1での、感染症に関連する有害事象は、膿疱性皮疹 1 例、毛包炎 1 例、口内炎 3 例、咽頭炎 5 例、感染 18 例、真菌感染 1 例、帯状疱疹 1 例、単純疱疹 2 例、敗血症 1 例で、これらの有害事象は全て本剤との因果関係は否定できないとされた。このうち、Grade 3以上の有害事象は、感染 3 例、敗血症 1 例であった。

パート1での、出血に関連する有害事象は、紫斑性発疹 1 例、メレナ 1 例、咯血 2 例、肺出血 1 例、鼻出血 6 例、口内出血 3 例、歯肉出血 4 例、紫斑 8 例、皮下出血 1 例、播種性血管内凝固 1 例、血腫 2 例、血尿 2 例、性器出血 2 例で、このうち本剤との因果関係が否定できないとされた有害事象は、血腫 1 例と性器出血 1 例を除く有害事象全てであった。Grade 3以上の有害事象は、肺出血 1 例、紫斑 1 例であった。

パート1での、肝毒性に関連する有害事象は、黄疸 1 例、肝機能異常 1 例、GOT 上昇 19 例、GPT 上昇 16 例、ビリルビン血症 1 例、 γ GTP 上昇 1 例、肝静脈閉塞症 1 例、ALP 上昇 17 例であった。このうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、ビリルビン血症 1 例と ALP 上昇 1 例をのぞく有害事象全てであった。Grade 3以上は、GOT 上昇 4 例、GPT 上昇 3 例であった。

本剤の構成成分であるカリケアマイシンーリンカー部分並びにhP67.6に対する抗体は認められなかった。

本剤の最終投与から30日以内に死亡した症例は認められなかった。31日以降に死亡した症例は9症例で、死亡原因は原疾患悪化7例、脳梗塞1例、間質性肺炎1例であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかった死亡原因は間質性肺炎であった。本症例(2-020)は60歳男性で、本剤を2回投与した52日後に、間質性肺炎で死亡している。

重篤な有害事象は、敗血症1例(2-008)、GOT上昇とGPT上昇が1例(2-013)、肝静脈閉塞症1例(2-016)、肺真菌症・肺出血・間質性肺炎・心室性頻拍が1例(2-020)であった。これらの有害事象は全て本剤との因果関係は否定できないとされた。

(2) 機構での審査の概略

機構は、主として以下の検討を行った。

1) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

現在、AMLの治療は、寛解導入療法と寛解後療法を行うことが確立している。その内容は、急性前骨髄球性白血病(APL)と、それ以外のAMLで異なり以下のような治療が行われている(Wintrobe, 11th edition, 2097-2142)。

APL以外の、初発AMLの寛解導入療法においてはイダルビシンとシタラビンの併用療法が標準的な治療方法として確立しており、CRは60～85%とされている。CRを得た後は、寛解後療法として地固め療法及び維持療法又は強化療法が行われている。地固め療法がAMLにおいて重要であることは広くコンセンサスを得ている。一方、AMLの維持療法に関しては、維持療法で強い治療を行っても治癒する患者を増加させることに繋がらないと考えられているのが一般的である。

寛解後療法(地固め療法)の標準的治療法は、シタラビン大量療法であるとされている。ただし、シタラビン大量療法が無再発生存期間を延長するのは、若年者であるとされる。60歳未満ではシタラビン大量療法4コース(あるいは、染色体異常によってはシタラビン大量療法と自家又は同種造血幹細胞移植を組み合わせる等の治療)を行う。60歳以上では、通常は標準量のシタラビンにアントラサイクリンを組み合わせる方法等が選択される。通常、AMLの化学療法による治癒率は、10～50%と報告されており、年齢、骨髄異形成症候群から発症したAMLであるか否か、CRに入るまでの日数及び染色体異常が予後因子とされる。

AMLの40～80%は再発し、10～20%は寛解を得ることができない等の難治性となる。

(再)寛解導入率は、30～50%とされており、特に初回の寛解持続期間1年以上の症例では再寛解率が高いとされる。初回の治療でアントラサイクリンとシタラビン大量療法を行った患者に、(再)寛解導入療法として、シタラビン大量療法を施行した場合の(再)寛解導入率は40～56%とされ、その他の抗癌剤を用いた場合は40～70%とされている。しかし、殆どの症例では化学療法だけで治癒することは出来ず、造血幹細胞移植等が考慮される。

以上の、AMLの治療を行う場合の予後因子として染色体異常は独立した強い予後因子であるとされ、また60歳以上の高齢者は予後不良とされる。

一方、APLの治療は以下のとおりである。

初発 APL の寛解導入療法においてはトレチノイン (ATRA) 単剤あるいは ATRA と化学療法の併用療法が標準的治療として確立している。完全寛解を得た後は、寛解後療法として、地固め療法及び維持療法が行われている。地固め療法としては化学療法、維持療法としては、化学療法又は ATRA (2 年間程度内服) 又は、これらの併用を行う治療が行われていることが多い。

寛解導入療法において約 10% の患者は CR を得ることができず、また、CR となった症例の約 30% が再発する。このような、ATRA 使用後に再発した患者における ATRA の有効率は約 20% とされている (Blood 85: 2643-2653, 1995, Blood 90: 967-973, 1997)。ATRA 使用後の再発又は ATRA を含む寛解導入療法で CR を得られない難治性 APL 患者に対しては、アントラサイクリン系薬剤や大量シタラビン療法を含む再寛解導入療法を行う。しかし、アントラサイクリン系薬剤は寛解導入療法で ATRA の併用薬剤として使用されるのみならず、地固め療法においても汎用されているため、アントラサイクリン系薬剤による心毒性や、骨髄抑制等の副作用の問題があり、更にアントラサイクリンに対する耐性の問題から有効性を期待することは難しいという問題がある。欧米では、再発又は難治性 APL 患者の再寛解導入療法において三酸化ヒ素製剤の単独投与で高い完全寛解率が得られることが証明されており、使用されている。本邦においても、三酸化ヒ素製剤は 20 年 月に、再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病に対して承認されている。

本剤の今般の申請効能・効果は、「CD33 陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病」とされている。機構は、APL と APL 以外の AML とにわけて、臨床的位置付け及び効能・効果についての議論を行った。

1) APL 以外の AML について

機構は、再発又は難治性の AML (APL 以外) に対する本剤の臨床的位置付けについて申請者に尋ねた。

申請者は以下のように、回答した。

再発・難治 AML に対する標準的治療法は、国内外共に、未だ確立されていない。多くの治療法の臨床研究成績をもとに、患者の状態に合わせて最も好ましい治療法が選択されている。再発 AML を対象とした臨床試験では、患者数が限られること及び再発例に対する標準的治療法がないことから、比較試験を行うことができなかった。

欧米では初回再発の場合、初回寛解持続期間が長い等の条件の良い患者では、初回寛解導入に用いられた化学療法が繰り返される場合が多い。この場合のシタラビンの投与量は大量療法又は中等量で、レジメンによって異なっている。また寛解後療法としてはシタラビン大量療法が用いられる場合が多い。しかし、治療抵抗性であることが予想される場合の寛解後療法では、初回寛解導入療法とは異なる薬剤の組合せやシタラビン大量療法を含む併用療法が行われる。また、初回寛解後、早期に再発した例や高齢者等の予後の悪い症例では強力な化学療法の施行は難しく投与量を減じた化学療法や QOL を重視した治療法が選択される。

国内では、初回再発例の基本的治療法は欧米と同様である。なお、初発 AML において欧米ではシタラビン大量療法を寛解後療法として用いるが、国内でのシタラビン大量療法

の効能・効果は再発・難治例に限られている。しかし、現在 Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) では AML201 試験において、未治療の AML の地固め療法としてシタラビン大量療法が検討されており、将来的には国内の AML の治療体系は、欧米と同様となることが考えられる。以上より、本剤の臨床的位置付けとしては、他に適応となる化学療法のある初回再発例を除いた再発例又は難治例が本剤の適応と考える。

機構は、回答を概ね了承し、以下の議論を行った。

国内では、再発又は難治性の AML に対して、シタラビン大量療法（1 回 $2\text{g}/\text{m}^2$ を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で最大 6 日間連日静脈内投与する）が承認されている。シタラビン大量療法に関する国内第 II 相試験では、寛解後再発あるいは標準的な寛解導入療法 2 コースによる完全寛解不応例を対象に、シタラビン大量療法を行った結果、AML に対する CR 率は 53.3%（16/30 例）、再発例のみでの CR 率は 62.5%（12/24 例）、完全寛解不応例では 16.7%（1/6 例）であった。また、60 歳以上の高齢者には中枢神経毒性が現れやすいため、慎重に投与する必要があると考えられている。このことから、機構は、今回提出された 201 試験、202 試験の、初回再発例を対象とした試験では、標準的なシタラビン大量療法と本剤の比較は行われていないものの、得られた CR 率からは、少なくとも 60 歳以下の症例については本剤よりもシタラビン大量療法の方が優れた CR 率をもたらす可能性があり、現段階において 60 歳以下の初回再発例において、本剤を位置付けることは困難であると考えた。

一方、一般的に再発時の寛解導入療法としてシタラビン大量療法等の他の寛解導入療法の適応とならないと考えられる患者は、①60 歳以上の第 1 再発期例、②多回再発例、③同種移植後再発例、④シタラビン大量療法に抵抗性があると考えられる症例が考えられるが、これらの症例において、提出された臨床試験における CR 又は CRp 例が見られていることから、機構は、効能・効果に記載する対象として、年齢及び再発回数についての規定を特に設けず、「他の寛解導入療法が適応でない患者」と記載することが適切であると判断している。これらの判断については専門協議の議論を踏まえ判断したい。

ii) APL に対する本剤の使用について

再発又は難治 APL に対しては、国内で 2004 年末に三酸化ヒ素製剤を、寛解導入療法並びに寛解後療法として承認している。三酸化ヒ素は、再発又は難治 APL の PML-RAR α 融合蛋白を分解することにより APL 細胞の分化誘導を行うことにより効果を発現するとされ、高い（再）寛解導入効果が得られるとして海外では広く使用されている。機構は、国外での再発・難治 APL に対する本剤と三酸化ヒ素製剤との臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。

初回寛解導入療法については世界的に ATRA 単独あるいは ATRA を含む併用療法が第一選択で、再発例に対しては三酸化砒素が選択肢のひとつとなっている。三酸化砒素の寛解率は 85% と優れているが、ATRA と同様のレチノイン酸症候群や QT 延長、神経障害といった特有の副作用が起こることが知られている。造血幹細胞移植は NCCN のガイドライン ver1, 2004 では、治療不応例、第 2 寛解期の症例に適応があるとされているが、ドナーの問題がある。以上のように、APL に対しては ATRA、三酸化ヒ素という高い治療効果を示す薬剤があるものの、これら薬剤を用いた治療後の再発例やこれら薬剤が使用

できない症例には他に選択肢がない。また、海外では未治療 APL に ATRA と本剤の併用療法が試みられ、84%の CR 率が報告されている (Blood 99: 4224-4224, 2002)。この CR 率は ATRA 単独あるいは ATRA とアントラサイクリン療法と同程度であるが、ATRA と本剤の併用と ATRA とイダルビシンの併用で治療された未治療 APL における relapse-free survival を比較した中間成績が 2003 年開催の米国血液学会で報告され、前者が優れることが示された (#2284)。

機構は、再発・難治性の APL に対する本剤の使用について、治験を含め現在までに得られている知見を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、欧米で実施した 3 つの第Ⅲ相試験に APL は含まれなかったが、特に FDA による規制・勧告は受けていないと回答した。また、米国において再発又は難治 APL に対する本剤の位置付けは明確ではないが、本剤が有効であるとする報告もされており (Blood 99: 4222-4224, 2002, Brit J Haematol 115: 63-65, 2001)、将来的には本剤が再発又は難治 APL に対する治療薬として位置付けられると考える。なお、国内の試験 103 においては、APL への投与例は、3 例 (Ⅰ相部分 1 例、Ⅱ相部分 2 例) で、2 例が CR (1 例が CRp) を得られたと回答した (機構注：実際は 3 例が CR である)。

機構は、国内で本剤を APL に対してどのように使用することを申請者として推奨していく計画なのか、申請者に尋ねた。

申請者は、本剤は再寛解導入療法のために施行される ATRA を含む化学療法に不応あるいは再発を繰り返す症例での使用を想定している (機構注：当該回答が提出された時点では、三酸化ヒ素製剤は承認されていない)。適正使用情報冊子等を用いて、APL は本剤の適応であるが使用経験が限られることを記載する。

機構は回答を了承し、本剤の APL での臨床的位置付けは他の治療法 (ATRA、三酸化ヒ素を含む) が使用できない又は不応である症例に対する薬剤であると判断した。この判断については専門協議を踏まえて議論したい。

iii) 多回再発例及び難治例に対する本剤の使用について

機構は、60 歳以上の患者以外に、既存の化学療法の適応とならない又は効果が期待できない患者である多回再発例に対する本剤の有効性及び安全性について米国における使用実態や研究報告から考察するよう申請者に指示した。

申請者は以下のように回答した。

文献検索の結果では、本剤単剤で多回再発 AML に投与した報告は認められなかった。試験 103 の第Ⅰ相部分では、初回再発例 15 例と、2 回以上の多回再発例 4 例であり、初回再発例と多回再発例での比較は、症例数の偏りが大きく比較は困難であったが、試験 101 の初回再発 18 例と多回再発 19 例の有害事象プロファイルに大きな違いは認められず、多回再発例における本剤の安全性は初回再発例と同様と考える。また、米国での 20 年及び 20 年における本剤の推定処方数は 2 年合計で初回再発例 2297 例、多回再発例 870 例、難治例 642 例であったが、多回再発例における有効性及び安全性の調査は行われておらず不明である。

更に機構は、CR を得ることのできない、あるいは臨床的に意味のある CR 持続期間を保てない、難治例についての本剤の臨床的位置付けについて申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

CD33 陽性の第 1 再発 AML 患者を対象とし、本剤単剤投与による 3 つの海外第 II 相臨床試験（試験 201、202、203）において、予後不良な患者群及び治療法の限られる患者群に対する奏効率は以下のとおりであった。年齢別で 60 歳以上で 24%、年齢 60 歳未満で 28%と、高齢者においても有効性が示された。また、染色体異常に基づき予後不良群、中間群、予後良好群に層別した場合の奏効率は、それぞれ 24%、29%、33%で、予後不良とされた症例に対しても有効であることが認められた。初回寛解期間が 6 カ月未満、6～12 カ月未満 12 カ月以上の奏効率はそれぞれ 11%、22%、34%であった。また、初回治療時にシタラビン大量療法を受けていた症例は 277 例中 172 例に上ったが、この患者群における奏効率は 24%であった。以上、本剤は予後不良な患者群及び治療法の限られる患者群に対しても有効性が認められた。

機構は、一般的に他の化学療法を行っても有効性が期待できない症例で本剤により CR 例が得られたことは有用な情報であると考えている。しかし、申請者の考察は 3) ii) で述べるとおり、CRp という評価方法を独自に加え、CR と CRp とを足した「奏効率」に基づいて議論しており解釈には注意が必要であると機構は考える。

よって、機構は 3) i) 項で述べるとおり、個別の CR 及び CRp 症例を検討した。一般的に再発時の寛解導入療法としてシタラビン大量療法等の他の寛解導入療法の適応とならないと考えられる患者、すなわち 60 歳以上の症例以外に、多回再発例、同種移植後再発例、シタラビン大量療法に抵抗性があると考えられる。機構は、提出された臨床試験の結果、これらに該当する患者の内に、CR 又は CRp となり、かつ CR 及び CRp を得ることが臨床的に意義があったと判断できた症例を確認できたため、効能・効果として再発回数についての規定を設けないことが適切であると判断した。しかし、60 歳以上の症例では、多回再発例の CR 例は確認されておらず、第 1 再発の症例のみが検討されていることから、「60 歳以上の高齢者においては、第 1 再発での寛解導入療法以外に本剤の有効性・安全性は示されていない。」と添付文書上に注意喚起する必要があると機構は考える。

この点については専門委員の意見を踏まえて判断したい。

iv) 米国での承認の経緯及び市販後に指摘されている事項について

米国の本剤の効能・効果は、60 歳以上の細胞障害性の化学療法の適応とならない CD33 陽性の第 1 再発期の AML である。機構は、米国で「60 歳以上」という規定が成された経緯について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

本剤を 19 年 月に FDA に申請したときの臨床試験データは、3 つの第 II 相試験の中間解析結果（142 例）であり、効能・効果は、CD33 陽性の再発 AML であった。20 年 月 日に開催された Oncology Drug Advisory Committee において再発 AML における本剤の効果は従来のサルベージ療法と匹敵するかどうか議論された。本剤の承認時のデータは限定的であり、初回再発の AML では、もし患者が他の化学療法の適応対象となりうる場合にはその治療法がまず試みられるべきであることから、「他の化学療法の適応とならない患者」と規定された。また、従来の治療法と本剤の 60 歳未満及び 60 歳以上の患者群に対する臨床効果及び安全性を比較した結果、60 歳未満では従来の治療法を試

みることも可能であり、さらに造血幹細胞移植の選択肢もある一方、60歳以上の高齢者では安全性の面から強力な化学療法の適応は難しいうえに化学療法の効果も若年者に比べ劣り、さらに造血幹細胞移植の対象となる機会も少ないため、効能の記載に年齢制限が加えられたと考えられる。本剤の60歳以上の高齢者に対する奏効率は60歳未満の患者群に対する奏効率と遜色なく、安全面での改善が認められることから、この患者群に対する治療法として承認となったと考える。

機構は、AMLの治療における年齢の層別について国内外の差を検討し、今般の申請効能・効果が適切であると考え根拠を申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

AMLの化学療法の多くの臨床試験の結果、年齢はAMLの化学療法の成績を左右する主要因子のひとつであり、欧米では60歳を境にして若年者AMLと高齢者AMLに分けた治療体系が示されている。未治療AMLにおける治療成績を年齢によって評価した臨床成績は、Cancer And Leukemia Group B (CALGB) による報告で、CR率に影響を及ぼす因子が解析され、最も重要な因子として年齢が抽出され、またCR持続期間及び生存期間に関しても61歳以上と60歳未満で有意な差があった (Blood 69: 1441-1449, 1987)。United Kingdom Medical Research Council (MRC) による報告では、CR率、無再発生存期間、生存期間には年齢とPSが影響していること、CR率については50から60歳、生存期間は60歳を境に差が認められていた (Lancet 29: 1236-1241, 1986)。国内では、未治療AMLを対象としたJALSGによるAML87試験において、CR率に影響する因子が解析され、年齢60歳未満がひとつの予後因子として抽出されている。したがって国内外を含めて、60歳付近が治療法を選択するときの目安とされている。しかし、JALSGの報告では15~64歳を対象としたイダルビシンとシタラビンによる寛解導入療法の場合、年齢によるCR率への影響は認められていない (大野竜三編：白血病・悪性リンパ腫プロトコール集 (改訂版) 2003：医薬ジャーナル社)。国内での承認申請では3つの海外第II相試験の最終成績 (277例) を用いることができ、その成績を患者背景別に評価したところ60歳以上と60歳未満で有効性及び安全性に大きな差はなかったため、年齢制限をつける必要はないと考える。

機構は、申請者の述べた報告以外にも、CALGBがNEJM 331: 896-903, 1994に以下の結果を報告した。

- 1088人の未治療AML (内、32%が60歳以上) の患者に対してダウノルビシンとシタラビンによる寛解導入療法を行い、地固め療法を3用量のシタラビン投与4コース (100mg/m²/日の5日間、400mg/m²/日の5日間、3g/m²×2回/日のday1, 3, 5) に割り付けた結果、寛解導入率は40歳以上：75%、40~60歳：68%、60歳以上：47%であり、高齢になるほど低い。
- 693人のCR例のうち、596人が地固め療法の3群に割り付けられた結果、重篤な中枢神経症状が、3g/m²×2回/日群すなわちシタラビン大量療法群でのみ認められ、かつ特に60歳以上で多い (60歳以上の31%に中枢神経症状が発現)。
- 4年無病生存率は、60歳以下では100mg/m²/日群では24%、400mg/m²/日群では29%、3g/m²×2回/日群では44%、60歳以上ではいずれも16%以下であった。

たとされている。

この報告以降、国内外を問わず 60 歳以下の患者に対しては初回治療の寛解後療法（地固め療法）として、シタラビン大量療法が標準とされていると機構は考え、実地医療では、60 歳を境界として治療法が選択されていると考える。

また、シタラビン大量療法は、再発時の再寛解導入療法としても施行される。国内において、シタラビン大量療法は再発で承認されているが、CALGB の報告にあるとおり、60 歳以上にシタラビン大量療法を行った場合、中枢神経毒性が出る可能性があるため、60 歳以上に対してシタラビン大量療法を行うことは少ないと考えられている。

よって、機構は米国が本剤の適応に 60 歳以上という規定を設定した理由は他の抗悪性腫瘍剤による治療の選択肢がない患者集団に限定するためであろうと考える。

申請者は、国内での承認申請では 3 つの海外第 II 相試験の最終成績（277 例）を用いることができ、その成績を患者背景別に評価したところ 60 歳以上と 60 歳未満で有効性及び安全性に大きな差はなかったため、米国のような年齢制限を設ける必要はないと主張しているが、現在の AML の治療体系を含めた考察が必要と機構は判断する。

即ち、60 歳未満の症例での本剤の有効性及び安全性の成績は、本剤を 60 歳以上に用いた場合の成績との比較ではなく、シタラビン大量療法等の、標準的と考えられている他の寛解導入療法を施行した場合と比較検討し、考察する必要があるものの、今回提出された資料からこれを判断することが出来ない。機構は、本剤の効果を他の療法と比べた明確な結果がないことから、本剤の臨床的位置付けとしてはサルベージ療法として位置付けられると判断し、「本剤の使用は、年齢にかかわらず他の寛解導入療法が施行できない症例の寛解導入療法に限定する」べきであると判断した。

よって、本剤の効能・効果は、「再発又は難治性の、他のがん化学療法の適応とならない CD33 陽性の急性骨髄性白血病」であると考え。この効能・効果については専門協議での議論を行い、決定したい。

更に機構は、米国での市販後の要求事項とそれに対する申請者の対応を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。ひとつは臨床第 II 相試験を完了させることであり、これについては完了後報告を行った。もうひとつは未治療 AML に対する寛解導入療法として本剤とダウノルビシンとシタラビンの 3 剤併用療法とダウノルビシンとシタラビンの 2 剤併用療法を比較し、奏効率（少なくとも 4 週間持続する CR、CRp）と無再発生存期間について 3 剤併用群の優位性を検証する試験を行うことであり、これについては、SWOG S0106 試験として実施中である。

機構は回答を了承した。

v) EMEA により指摘されている事項について

本剤は欧州で申請が成されていない。機構は欧州での開発状況について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

米国本社では欧米で実施した 3 つの第 II 相試験の中間成績（米国承認時の 142 例のデータ）をもとに、欧州で承認申請をするべく EMEA と協議を行った結果、臨床的有用性

を示すための無作為化比較試験が必要であるとの見解が示された。米国で本剤が承認されたあと欧州では named patient use あるいは compassionate use program として使用されており、今後 The Committee for Orphan Medical Products との協議に入る準備を行っている。

機構は、EMEA での議事録を確認した結果、19■年の Scientific advice for CMA-676 及び 20■年の Follow-up Scientific Advice for Gemtuzumab ozogamicin では、EMEA より、主に以下の指摘がなされていた。

19■年■月

- ・ 再発 AML に対する化学療法の標準的レジメンは確立していないものの、(再)寛解導入率は、30 から 50%と報告されており、例えばシタラビン大量療法では 20%、シタラビン大量療法とアントラサイクリンの併用では 56%である。
- ・ 地固め療法や移植が予定されている患者では、寛解導入率のみでなく治療継続が出来たか、またその結果がどうであったかを示す必要がある。
- ・ 強い化学療法や移植が予定されていない高齢者などの患者集団では、無再発生存率を検討すべきである。

20■年■月

- ・ 60 歳以上の症例についての本剤の臨床的意義については、best supportive care または他の化学療法を比較した第Ⅲ相試験の結果が必要である。現在、本剤による CR 率が臨的にどのような意義を持つか不明である。
- ・ 本剤は安全性の問題（免疫原性の問題）から治療の繰返しは困難であるという点がある（本剤の第 2 コース目を投与した使用経験は 5 人のみである）。
- ・ 第 1 再発の症例については、寛解持続期間が 1 年以上ある症例での本剤の有効性を示すには、化学療法との比較の結果が必要である。

機構は、上記の EMEA の指摘は極めて適切であると考えている。

機構は、申請者に対して、20■年■月以降の欧州での議論過程と本剤の申請予定について尋ねた。

申請者より、以下の回答が成された。

現在欧州における専門医等と協議を続けており、20■年末に中央審査方式で申請することを検討している。20■年■月に EMEA との会合をもち、第Ⅲ相試験を実施しないことの妥当性、申請に用いる臨床試験データ及び今後の進め方について助言を受けた。本会合において Wyeth 社は、第Ⅱ相試験データに基づき、限定された効能・効果 [Mylotarg is indicated for the re-induction treatment of CD33-positive acute myeloid leukemia patients who failed conventional chemotherapies] での申請計画を提示し、概ね賛同を得た。また、将来の審査過程において第Ⅲ相試験を実施しない理由、例えば予定効能・効果に対する有効性が証明された対照薬がないこと、想定される患者群のバックグラウンドは様々であり、試験に組み込むことができる患者数が限られること等をあげ、明解に説明するようとの助言があった。以上の結果、Wyeth 社は第Ⅲ相比較試験を行わずに申請可能と判断し、3 つの第Ⅱ相試験を主データとし、日本の臨床試験データ、他の化学療法について報告された臨床試験データとの meta-analysis、米国で承認後に収集された安全性の情報等を用いて申請する方針を決定した。さらに、20■年■月より各

国規制当局との面談を開始し、イタリア、スペイン、スウェーデン、英国との協議を終えた。これまでに協議を終えた当局からは、限定された効能・効果での申請は可能であり、リスク・ベネフィットの観点から VOD は受け入れ可能な範囲のものであるとのコメントを得た。今後、20■年■月に申請を行う予定である。

2) 用法・用量について

今般の申請用法・用量は、1 回量は 9mg/m² で、これを少なくとも 14 日間の投与間隔をおいて最大 2 回とされている。

用法・用量の設定根拠は、①第 I 相臨床試験の結果選択され、本用法・用量で CR 例が認められていること、②9mg/m² 投与での遷延する好中球減少症や肺出血（試験 103）等が認められており、これ以上の増量が危険と考えられること、③投与回数については、3 回目の投与を可能としていた欧米の 3 つの第 II 相試験で本剤を 3 回まで投与したのは合計で 7 例のみであり、かつ、3 回投与後に CR に至った例は 1 例のみであるため、本剤を 3 回以上投与した場合の有効性は明らかでないことから投与回数は 2 回が妥当であると考えられること、の点から、申請用法・用量を了承できると判断した。

なお、海外の試験では 101 試験 1 例、201 試験 8 例、202 試験 5 例、203 試験 7 例の計 21 例で本試験への再登録を行い、本剤の第 2 コース以上の投与を行っているが、この場合の使用経験は極めて限られており、また本剤は免疫原性の問題から繰り返して投与した場合の安全性について極めて懸念されることから、機構は用法・用量に関連する使用上の注意に、「本剤を投与した後の再発時に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。本剤の 3 回以上の投与を行った場合の安全性は確立されていない。」旨を注意喚起する必要があると考えている。

これらの点については、専門協議で議論したい。

3) 有効性について

1) CR の個別の症例について

現在提出されている資料の、各試験における組入れ患者の年齢、病期、初回寛解持続期間、造血幹細胞移植の既往、及び本剤の最大投与回数についての規定は以下のとおりであった。

機構は、これらの結果、CR を得られた症例について、個別に本剤の有効性について検証した。

試験	年齢	病期	初回寛解持続期間	造血幹細胞移植の既往	本剤の投与回数
101	16 歳以上	寛解導入療法不応 あるいは再発例	規定なし	登録可能	3 回まで
103 I 相	18 歳以上 70 歳以下	寛解導入療法不応 あるいは再発例	規定なし	登録可能	2 回まで
103 II 相	18 歳以上 70 歳以下	再発例	6 カ月以上	登録不可	2 回まで
201	18 歳以上 70 歳以下	初回再発 (再寛解導入療法未施行)	6 カ月以上	登録不可	3 回まで