

202	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
203	60歳以上	初回再発 (再寛解導入療法未施行)	3カ月以上	登録可能	3回まで

101 試験の CR 例のうち、10132-0007 では、42 歳の第 3 再発期の症例であり、同種骨髄移植の治療歴を有していることから、他の推奨される化学療法は無いと考えられ、本剤（寛解後療法については照会中）により、140 日の CR 期間を得られたことは本剤の有効性を示していると考えられる。10132-0012 では、28 歳の第 1 再発であるが、同種骨髄移植後の再発例であり、同種移植後再発の症例に対する標準的な化学療法は確立されていないことを考慮すると、本剤（寛解後療法については照会中）により 214 日間の CR を持続できたことは臨床的に意義があると考えられる。

103 試験の第 I 相部分の CR 患者 2 例のうち、1 例 (1-004) では 42 歳の APL の第 3 再発期でトレチノインによる再寛解導入療法が不応である症例に本剤を投与した結果（寛解後療法については照会中）、930 日の無再発生存期間を得られており、この症例では本剤は有効であったと考える。一方、他の 1 例 (1-006) では、28 歳の M4 の第 1 再発症例であり、初発時の染色体異常は予後中間群であった。初回寛解持続期間が 534 日と長期であることも考慮すると、この症例については、初回と同一の寛解導入療法や、シタラビン大量療法などの他の寛解導入療法の適応があった可能性があると考え、本剤の有効性は示されていないと考える。

201 試験では、60 歳以上の 29 症例のうち、CR 5 例、CRp 3 例、202 試験では 60 歳以上の 31 症例のうち、CR 6 例、CRp 4 例であった。一般に、60 歳以上の症例ではシタラビン大量療法は毒性の観点で施行困難であり、他の推奨される化学療法はないことから、機構は本剤により 60 歳以上の症例で、201 試験では 28 % (8/29) に、202 試験では 32 % (10/31) に CR、CRp 例が得られたこと、及び、60 歳以上の症例の無再発生存期間中央値が 201 試験では 5.1 カ月（CR 例 8.9 カ月、CRp 例 2.1 カ月）、202 試験では 2.3 カ月（CR 例 4.4 カ月、CRp 例 2.3 カ月）、を得られたことから、本剤は一定の有効性があったと考えられる。一方、60 歳未満の症例においては、201 試験、202 試験では、それぞれ 201 試験：CR (9 例、16%)、CRp (10 例、18%)、202 試験：CR 7 例 (11%)、CRp 7 例 (11%) であったが、全例が初回再発であり、同種移植後の再発例もないことから、機構は、他の寛解導入療法の適応がある可能性があり、他の治療法との比較がないままでは、本剤の有用性は不明であると考えられる。

203 試験では、60 歳以上の 97 症例のうち、CR 8 例、CRp 12 例で、無再発生存期間の中央値は 5.3 カ月であり（CR 例 6.3 カ月、CRp 例 5.0 カ月）、機構は本剤の有効性が示されていると考える。

参考資料である 103 試験の第 II 相部分の CR 又は CRp を得られた症例のうち、第 1 再発で本剤を投与された 3 症例については、初回再発 M3 症例 (2-014)、初回寛解持続期間が 1045 日の M4E0 (2-009) の 2 例では、他の寛解導入療法の適応があると考えられ、2-014、2-009 では、本剤の有用性は不明と考える。一方、2 回以上の再発例である 2 例 (2-017、2-004) については、多回再発例の寛解導入療法として標準的な方法は確立さ

れていないことを考えると、2-004 では 100 日 (2-017 は転院のため寛解持続期間が不明) の CR 持続期間を得られたことに臨床的意義があると機構は判断する。

以上より、機構は、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、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症例において、CR 例が見られていることから、これらの患者集団においては、本剤の有効性が示されていると機構は判断した。

ii) CRp 例の有効性について

20 年の EMEA の議事録によると、欧米での臨床第 II 相試験では、①60 歳以上の症例で CR 例の無再発生存期間と CRp 例の無再発生存期間では、後者が明らかに短いこと、②CRp と定義されている症例は、PR に近いと考えられること、の 2 点から、他の治療法と比較する場合には CRp を含めず、CR 率で比較すべきであることを、申請者は EMEA より指摘されている。

機構は、この EMEA の主張は適切であり、historical control と比較する場合には CR 率で比較すべきであると考えます。

更に、機構は、申請者に対して、CRp 判定において有効と判定された症例が臨床的に非有効である可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は海外第 II 相試験の 3 試験全体において、CR 及び CRp 例の 50%無再発生存期間はそれぞれ 6.5 カ月及び 4.6 カ月であり、有意差は認めれないと回答した。更に、CR 例、CRp 例及び無効例の 50%生存期間は、それぞれ 12.2 カ月、12.9 カ月及び 4.2 カ月であり CR と無効例、CRp と無効例の間で有意差が認められており、CRp 例は臨床的に意義があると回答した。

機構はこの回答にあたり提出された Kaplan-Meier 曲線において CR 群と CRp 群が交差していること、CR 群より CRp 群で 50%無再発生存期間が劣ることについて、それぞれ理由を述べた上で、両群の臨床的意義に違いがないとする根拠を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

CR 群、CRp 群で再発又は死亡した症例の患者背景の検討を行った結果、予後に影響する因子として知られている FAB 分類、年齢、染色体異常、初回再発寛解期間について両群に明らかな違いは認められず、曲線が交差する理由は不明であった。なお、50%無再発生存期間でみれば、CRp 例が臨床的に劣っているとは考えていない。

機構は、CRp という申請者の設定した評価方法について、その臨床的意義を調査することが必要であると考えている (なお、今回提出された試験では、パート 1 終了時に CRp であってもその後に血小板数の基準を満たせば CR と判定されているため、CRp 症例は血小板数が 100,000 μ L 以上に回復しえなかった症例である)。CRp の患者集団とは、早期に再発しやすい患者集団であるのか、あるいは本剤の血小板産生抑制効果が強く、自己造血の回復が遅延する患者集団であるのか、について、現時点では不明である。臨床的には、CRp がこの 2 つの患者集団のどちらに属するのかということは、次の治療計画を

立てる上で重要な情報であり、市販後において CRp 例の転帰を調査し、無再発生存期間の調査等によって、CRp を得ることの臨床的意義について検討することが必要であると考える。なお、機構は患者背景の影響を考慮せずに、CR と CRp の無再発生存期間及び生存期間を単純に比較することは問題があると考えており、現段階では CRp 例が CR 例と比較してどのような転帰の違いをとる集団であるのかは不明であると考えている。

この点については専門協議において、検討の必要性並びに検討の方法について議論し、決定したい。

3) 骨髄異形成症候群、骨髄異形成症候群由来の AML、二次性白血病の AML に対する本剤の開発状況について

今般提出された試験において、MDS-AML (MDS overt leukemia) 及び二次性白血病は除外されている。機構は、MDS-AML 及び二次性白血病に対する標準的な治療レジメンは確立されておらず、かつ通常の (*de novo*) AML よりも CR 率、長期予後が不良であることが知られているため、これらの疾患を試験対象から除外した理由並びに MDS に対する本剤の開発状況について申請者に尋ねた。

申請者は、MDS-AML、二次性白血病は一般に化学療法に対して難治性であり、通常新薬の治験の対象としないため除外したと回答した。また、MDS については intermediate-2 及び high-risk MDS (機構注：MDS の予後因子による分類) を対象に 20■年■月から 20■年■月に試験 207 として治験を行ったと回答した。207 試験では、本剤 9mg/m² を 1 回投与する群と、2 回投与する群にわたる試験デザインであったが、登録した 26 例中試験を完了した症例は 10 例であること、試験から脱落した 16 例中 15 例が観察期間中に死亡し、本剤の有効性が認められなかったことから、MDS に対する本剤の開発は現在行っていないと回答した。

機構は 207 試験の脱落例、死亡例の詳細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。死亡による脱落が 15 例で、患者が来院しないためが 1 例であった。死亡例 17 例の原因は、寛解導入療法中の死亡は、敗血症 2 例、多臓器不全 1 例、骨髄異形成症候群 1 例、出血性脳卒中 1 例、フォローアップ期間中の死亡は原疾患の悪化 7 例、敗血症性ショック 1 例、敗血症 1 例、血小板減少症・好中球減少症 1 例、不明 1 例、フォローアップ期間終了後は肺炎・敗血症 1 例であった。

機構は、207 試験は白血化した症例ではないにもかかわらず、26 例中 17 例が死亡し、最短で本剤投与 8 日目に死亡していることから、MDS に対する本剤の投与は避ける必要があると考える。

機構は、MDS-AML、二次性白血病の AML における本剤の使用経験はないことを添付文書上で情報提供する必要があると考える。更に、MDS に対する本剤の投与は有効性がなく、かつ安全性上問題があることが示唆されていることについては市販後において情報提供すべきであると機構は判断する。

これらの点については専門協議で議論したい。

4) 安全性について

1) 本剤と VOD の関係について

機構は、VOD の発生に関して現在得られている病態、危険因子、治療方法等について示すよう申請者に求めた。また、VOD の患者数（発生率）を、①造血幹細胞移植後に本剤使用、②造血幹細胞移植前に本剤使用、③移植なしで本剤使用、に分けて解析し、リスク・ベネフィットの観点から本剤の投与が望ましい（あるいは望ましくない）対象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

VOD は黄疸、有痛性肝腫大、水分貯留（2～10%以上の原因不明の体重増加）を三徴とする造血幹細胞移植後早期に合併する症候群である。VOD は造血幹細胞移植療法後にしばしば発現し、造血幹細胞移植を受けた症例の最大 54%に発現する。また VOD は、造血幹細胞移植の前処置として行う強力な化学療法に起因するものと考えられており、その死亡率は VOD の重症度によって変動し 3～53%と報告されている（Blood 85: 3005-3020, 1995）。移植後に VOD の兆候が見られた場合でも、多くの場合は対症療法だけで2～4 週の経過で改善するが、一部の患者では重症化して腎不全等を併発し、多臓器不全で死亡するといわれている。重症化が懸念される場合の治療方法は、現在のところ血管内皮障害と凝固の亢進の改善に重点をおいた治療がとられることが多く、本邦ではヘパリンや recombinant human tissue plasminogen activator (tPA) 等が選択されることが多いが、その有効性及び安全性は確立していない。

国内第 I/II 相臨床試験（試験 103）の II 相部分において、20 例中 1 例に VOD が発現した。本症例は本剤の 9mg/m² を 2 回投与後、体重増加・右季肋部の圧痛・腹満感・ビリルビン上昇・腹水・肝腫大を伴う VOD が発現したが利尿剤などの投与により改善した。本事象はその後 AML の再発による化学療法を行った後、肝機能はむしろ改善傾向を示し、腹水消失時にも肝実質の不均一な造影像が残存していたことから、白血病細胞の浸潤による可能性も否定できないものの、本剤との因果関係はあると判断された。

海外第 II 相臨床試験（試験 201～203）において、本剤の投与を受けた 277 例（計 299 コース）中 15 例（5.4%）に VOD が 16 件発現した。このうち①造血幹細胞移植施行後に本剤を投与した時の VOD 発現率は 20%（6/30 例）、②本剤投与後に造血幹細胞移植を施行した時の VOD 発現率は 15%（8/54 例）、③造血幹細胞移植施行のなかったコースにおける VOD の発現率は 0.93%（2/215 例）であり、造血幹細胞移植の施行前又は後に本剤を投与する患者では VOD を発現するリスクが高いと考えられた。しかし、これらのリスクは本剤の投与のない造血幹細胞移植施行例における VOD 発現のリスクと同様であった。

本剤投与の後に造血幹細胞移植を行う場合、本剤の投与と造血幹細胞移植施行の間隔が 115 日を越えている症例では VOD の発現が認められなかったのに対し、115 日（3.8 カ月）以内の場合 VOD 発現率は 17～27%と高値であった。今後更に情報を集積していく必要があるものの、本剤と造血幹細胞移植施行の間隔が 115 日を越えると VOD 発現のリスクが減少することが示唆された。

機構は、申請者に 115 日を境界して解析した根拠について尋ねたところ、海外の第 II 相試験において、本剤の投与前/後に造血幹細胞移植を受け VOD を発現した 14 例のうち、本剤と移植との間隔が最長であった症例は 112 日、VOD を発現しなかった 66 例のうち、間隔が最短であった症例は 118 日であったため、両者の中間である 115 日を境界として

解析したと回答した。

機構は、115 日を境界とする根拠は不明であるが、移植日と本剤との間隔が短いと VOD の発生の危険が高い可能性があるという点で申請者の回答を了承した。これについては添付文書上で注意喚起する必要があると考える。

VOD に関する注意喚起の方策、内容については専門協議で議論したい。

ii) 本剤と肝機能障害の関係について

機構は国内外で肝機能障害の発現頻度に差が見られる理由について申請者に尋ねた。

申請者は、国内臨床試験においては、肝機能検査値を含む臨床検査値異常は「新たな有害事象の発現」又は「悪化」が認められた場合は本剤との関連性の有無にかかわらず、有害事象として取り扱うことと実施計画書に定義されていた（「悪化」とは、本剤投与開始前に施設基準値範囲内であったものが、基準範囲を超え臨床的に意味のある変化の場合と、本剤投与前に施設基準値を超えていたものが本剤投与開始後に更なる異常値を認め同様に臨床的に意味のある変化と判定したもの）。

一方、国外では明確な基準はなく有害事象として取り扱うかどうかは治験担当医師の判断に委ねられていた。よって、肝機能検査値異常に関して検査値で比較したところ AST (Grade 3 以上) は、海外で 49/274 例 (18%)、国内の推奨用量では 1/11 例 (9%)、ALT 上昇 (Grade 3 以上) は、海外で 26/274 例 (9%)、国内の推奨用量では 2/11 例 (18%)、ビリルビン増加 (Grade 3 以上) は、海外では 80/274 例 (29%)、国内の推奨用量では 0 例であった。よって国内外で大きな違いは認めない。

機構は、市販後の調査において肝機能障害についての検討を行う必要があると考え、申請者に指示することを考えている。

iii) 血液毒性以外の副作用について

機構は、組織、細胞における CD33 抗原の発現及びその量的関係を整理し本剤の影響を非臨床、臨床のそれぞれの面から考察するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

非臨床における本剤の毒性評価に用いたラット及びカニクイザルは CD33 抗原を発現していない。本剤はこれらの実験動物に対して CD33 抗原を介した薬理的活性をもたないため、CD33 抗原の発現分布に関連した本剤の影響はみられていないと考えられた。しかし、チンパンジーはヒトと同様に骨髄の前駆細胞に CD33 抗原を発現しており、チンパンジーを用いた本剤 0.5mg/m² の 2 時間単回点滴静脈内投与 (米国第 I 相臨床試験の初回投与量 0.25mg/m² の 2 倍量) により一過性の白血球、AST 及び ALT の増加が認められたが骨髄における本剤の著明な影響はみられていない。

臨床における本剤を用いた CD33 抗原のヒト体内における分布の検討は行っていない。しかしながら、ヒト化抗 CD33 IgG 抗体に ¹³¹I で標識した薬剤 (¹³¹I-HuM195) の AML 及び慢性骨髄性白血病 (CML) 患者に対する臨床試験において実施された Whole-body gamma-camera imaging の結果で、血液、骨髄、脾臓、肝臓に高い放射能が示されていたことから、これらの組織には CD33 発現細胞が多く分布していると考えられる。ヒト脾臓の血管腔 (脾索と脾洞) の内側はマクロファージと顆粒球により覆われており、血液

成分、特に白血球と血小板の貯蔵場所となっている。マクロファージ及び顆粒球には低密度ではあるものの表面に CD33 抗原が発現していることが知られている。また肝臓の類洞内に存在するクッパー細胞にも CD33 抗原が存在することが知られており、¹³¹I - HuM195 の脾臓、肝臓における放射能の分布はこれらの細胞への ¹³¹I - HuM195 の結合によるものと考えられた。

抗 CD33 抗体が高濃度に分布していると推定された脾臓、骨髄、肝臓において生じている副作用のうち、本剤投与後の特に臨床的に重要性が高いと思われる事象に骨髄抑制と肝障害がある。本剤の投与後にみられる骨髄抑制、特に好中球や血小板の減少の原因としては CD33 抗原を発現した骨髄系幹細胞 (CFU-GEMM) 等に対する本剤の作用が寄与していると考えられる。またこの骨髄抑制については本剤の休薬後に回復が認められているが、これは CFU-GEMM の前駆細胞である多能性幹細胞 (MSC) には CD33 が殆ど発現していないため、体内から本剤が消失した後はこの MSC から正常な好中球や血小板へと分化されることによるものと考えられる。

肝障害については一過性の肝酵素の上昇及びビリルビン血症等が比較的多く見られている。また肝静脈閉塞症 (VOD) も見られている。本剤が肝臓のクッパー細胞を障害してこれらの事象を引き起こしていると推測している報告もあるが、本剤によるクッパー細胞の障害の有無及びこの障害による副作用発現との関連性については明らかではない。以上より、本剤投与後の血液、骨髄、脾臓、肝臓への影響については十分な注意を要するものとする。

更に、機構は、本剤は CD33 抗原を発現している細胞に効率的に結合するとされている一方で、CD33 抗原を発現していない臓器でも副作用が懸念されることから、CD33 抗原を発現していない臓器で認められた代表的な副作用について、副作用の発現する機序・病態についても、非臨床も含めて現在得られている知見を示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

臨床試験において、血液毒性以外の主な副作用として、VOD を含む肝毒性、発熱・悪寒、及び嘔気・嘔吐等があった。肝毒性は、非臨床試験ではラットで血中 ALT 及び AST の上昇、類洞拡張、肝細胞萎縮・空胞化、核・細胞質肥大及び胆管増性が、カニクイザルで類洞拡張、肝細胞の単細胞壊死が認められた。サル及びラットは CD33 抗原を発現していない動物種であることから、本剤投与による CD33 抗原を介した影響ではないと考えられた。更に、hP67.6 の反復投与でラット及びサルに毒性上の変化がみられないことから、本剤投与で認められた毒性所見は hP67.6 によるものではないと考えられた。ラット及びサルの変化は CD33 抗原と hP67.6 の結合を介さない本剤の細胞内への非特異的な取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来するものと考えられたが、これら変化の作用機序は明らかではない。また、臨床試験において悪寒及び発熱が高頻度で認められたが、本剤が蛋白製剤であることに由来する可能性が考えられる。非臨床試験においては、一般薬理試験 (2.1、7 及び 21mg/m²) におけるラット正常体温及び単回投与毒性試験 (0.5mg/m²) でチンパンジーの体温に変化は認められていない。ラット及びカニクイザルは CD33 抗原を発現せず (チンパンジーはヒトと同様に骨髄の前駆細胞に CD33 抗原を発現)、本剤はこれらの実験動物に対して CD33 抗原への結合を介した薬理的活

性（カリケアマイシン誘導体の DNA 障害作用）をもたない。したがって、非臨床試験の結果から臨床試験で発現した副作用の作用機序を考察することは妥当ではなくその作用機序は明確ではない。

機構は、肝機能障害、嘔気・嘔吐等の消化器症状、粘膜障害（口内炎等）などの、通常の化学療法と同様の副作用が本剤投与により認められていることは臨床的に重要であると考えている。機構は、本剤の細胞内への非特異的な取り込み（CD33 抗原が発現していない細胞（組織）へ本剤が取り込まれる）が非臨床試験から示唆されており、本剤の構成成分であるカリケアマイシンの副作用を含め十分な考察をすることが必要であると考え。これらの点について、市販後にも文献を含め発現メカニズムについての情報を収集するよう指示した。

iv) 国内での死亡例について

国内での試験 103 では、第 I 相部分では本剤投与日の肺出血による死亡が認められている。本死亡例以降、本剤投与前 2 日間以内、及び、投与後 3、8 日目に PT、APTT、フィブリノーゲン、FDP、D ダイマーを、また投与後 24 時間の心電図モニターを実施するよう治験実施計画書の変更が行われた。機構は、これらの検査により早期の段階で異常を検知し得た症例の有無について申請者に尋ねたところ、そのような症例はないとの回答を得た。

しかし、機構は、本死亡が投与当日に起きていることから極めて重大な情報であると考え。市販後も、投与後 24 時間は心電図モニターの施行等によりバイタルサインの監視を行い、緊急時に十分対応可能な状態で投与することが必要であると考え。更に、第 II 相部分では、本剤の 2 回目の投与の 7 日目に発症した、本剤との因果関係が否定されない間質性肺炎により、本剤の 2 回目の投与の 52 日後に死亡した例が報告されており、肺障害についても十分に慎重に観察する必要があると考える。

これらについては警告欄で注意喚起する必要があると考える。

v) 米国の添付文書改訂について

機構は、米国の添付文書において、box warning を含む変更がなされているため、各変更箇所について経緯を示すように求めた。

米国の承認時（2000 年 5 月）には、第 II 相臨床試験の中間解析データ 142 例に基づき添付文書が作成された。

2003 年 7 月に、海外第 II 相の 3 試験（試験 201、202、203）のまとめを基に合計 277 例の最終解析結果を反映した添付文書の改訂が行われ、薬物動態、臨床試験、奏効率、生存期間、副作用等の各項目が改訂された。

上記理由以外による添付文書の変更点について、下表に変更理由・根拠を含めて示す（改訂箇所：下線部）。

2003.7 改訂版	2004.4 改訂版	変更理由・根拠
------------	------------	---------

象は、肝臓の有害事象として肝不全 6 件、点滴関連毒性として、呼吸困難 3 件、低血圧 5 件、低酸素血症 6 件、肺浮腫 1 件、喘鳴 1 件、肺の有害事象として急性呼吸窮迫症候群 2 件、慢性閉塞性気道疾患 1 件、呼吸困難 7 件、肺出血 1 件、肺浮腫 11 件、呼吸不全 6 件、腎臓の有害事象として急性腎不全 7 件、腎不全 1 件、腫瘍崩壊症候群 4 件等であった。米国 Wyeth 社は、結論として本剤の安全性にかかわる情報に変更はないとしている。

機構は米国での情報については、国内の添付文書にも適正に反映するよう指示した。また、上記の VOD に関する調査で新たに示唆された有害事象はないものの、今後も米国での本調査結果の最新版、及び最終的に VOD 発現の危険因子の解析結果については速やかに医療機関に情報提供する必要があると考える。

vi) 血小板の回復に要する日数について

AML の治療において、血小板輸血を行うことはほぼ必須であるが、血小板輸血にはアレルギーや感染のリスクがあること、また長期間血小板を輸血すると血小板輸血不応性となること、また、長期間血小板数が低い状態では出血のリスクがあること、から自己造血が回復し血小板輸血から離脱することは臨床的に重要である。また、内科的な患者管理の上で、血小板輸血からの離脱に要する日数の目安を知っておくことは必要な情報である。

提出された臨床試験では、血小板回復日の中央値は、103 試験の第 I 相部分では中央値 12 日、第 II 相部分 (参考資料) では中央値 28 日とされ、一方海外で行われた試験では、201 試験：全症例では 58 日、CR 症例では 29.5 日、CRp 症例では 39 日、202 試験：全症例では 72 日、CR 症例では 40 日、CRp 症例では 66 日、203 試験：全症例では 75 日、CR 症例では 41 日、CRp 症例では 71.5 日となっており、国内試験と海外試験とで大きく異なっていた。申請者に、血小板の回復期間の判定をどのように行っていたのかを尋ねた結果、提出された臨床試験において血小板数の 25,000/ μ L までの回復期間の判定に関し、輸血の影響が考慮せずに判定されていたことがわかった。

機構は、AML の寛解導入療法では血小板輸血がほぼ全例で必要であるため、血小板輸血に依存せずに自己の造血によって、血小板数が 25,000/ μ L まで回復するまでに要する日数、すなわち輸血に依存しない状態となるまでに要する日数を求めるよう、申請者に指示した。

申請者は、以下のように回答した。

試験 201、202、203 については、本剤の投与を受けた 277 例中、271 例で血小板輸血が施行されていた。個々の症例の検討を行った結果、「血小板数の回復」と判定された症例のほぼ全例 (201 試験：40/41 例、202 試験：44/44 例、203 試験：45/46 例) で、最終血小板輸血日と、血小板回復日と判定した日の間隔が 7 日以上あいており、血小板回復日の中央値は輸血の影響を受けていないと考えたと回答した。しかし、国内の 103 試験については、血小板輸血の情報期間 (輸血開始日から最終輸血日までの期間) で入手しているため、血小板数の回復判定に対する血小板輸血の影響は海外試験と同様の検討が出来ないと回答した。

機構は、申請者に対し、横軸を本剤初回投与日からの日数、縦軸を血小板数としてグラフを作成し 1 例毎の個別の考察を行うよう指示した。申請者から提出された回答の結果、1-002、1-003、1-005、1-006、1-009、1-010、1-011、1-012、1-013、1-014、1-015、1-

016、1-017、1-019、1-020 の 15 例において、血小板輸血実施期間中に血小板回復と判定していることを機構は確認した。以上より、機構は、103 試験についての、血小板回復値は再検討する必要があると考える。機構は、市販後の全例調査において、血小板輸血に依存しないとする基準を事前に定めた上で、血小板輸血に依存せずに血小板数が回復するまでに要する日数を調査する必要があると考える。この点については、専門協議での議論を行い、判断したい。

5) 警告欄の記載について

機構は、本剤により重度の骨髄抑制や、肝機能障害、肺障害等の極めて重篤な副作用が起こるため、本剤の使用を専門医に限定する必要性があると判断し、申請者に見解を尋ねた。

申請者は、市販後には全例調査を施行する予定であり、本剤の使用は①全例調査の協力施設、②緊急対応が可能な施設又はそれらの施設と連携可能な施設、③本剤投与時に感染予防として無菌状態に近い状況を確保できる施設、④以下の基準を満たす医師が常勤している施設（AML 患者の専門治療が可能な医師、有害事象情報収集に協力可能な医師、等其他 3 項目）を満たす施設のみに納入すると回答した。

機構は、概ね回答を了承した。

現在、申請者は警告欄において、専門医が使用する必要がある旨、本剤を単剤で使用し他の抗悪性腫瘍剤との併用は行わないこと、患者又はその家族に本剤を用いる治療について説明をする必要があること、骨髄抑制に伴う感染症・出血のリスクがあること、肺障害を含む infusion reaction があり、かつ、末梢白血球数が多い患者では肺障害及び腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、白血球数が 30,000/ μ L 以上の症例に本剤を投与する前に白血球アフェレーシス等により白血球除去を行うこと、VOD を含む肝毒性があり、これは造血幹細胞移植の前又は後に本剤を投与した場合に多いこと、が記載されている。

機構は、概ね申請者の記載案の内容を了承するが、白血球アフェレーシスの有用性は不明であると考え、この根拠について申請者に尋ねた。

申請者は、海外では投与前の末梢白血球数が 30,000/ μ L 以上の場合、ヒドロキシ尿素あるいは白血球アフェレーシスを行うことになっているが、国内ではヒドロキシ尿素は適応外であるため、白血球アフェレーシスを推奨すると回答した。

機構は、今回提出された試験において白血球アフェレーシスが施行された症例の詳細について尋ねた結果、白血球アフェレーシスが施行されたのは海外試験で 5 例、国内でゼロ例であった。海外で施行された 5 例の、白血球アフェレーシス前の白血球数は、6,200 ~ 29,000/ μ L までであり、30,000/ μ L を超えた例はいなかった。また、標準的な腫瘍崩壊症候群の予防方法について、申請者に尋ねたところ、抗尿酸血症治療剤の投与や輸液による尿量確保が標準であり、白血球アフェレーシスは予防方法のひとつであると回答した。

機構は、以下のように考える。

米国添付文書においては、白血球数が 30,000/ μ L 以上の症例に本剤を投与する前には、白血球アフェレーシスまたはヒドロキシ尿素投与により白血球除去を行うことが記載されているものの、①白血球数が多い場合の白血球除去の有効性については不明確であると機

構は理解しており、また、②提出された試験において白血球アフェレーシスにより臨床的意義が認められた症例がないこと、から白血球アフェレーシス又はヒドロキシ尿素等により白血球除去を行うことの妥当性及びこれを警告欄で注意喚起することの必要性について、専門協議での議論を行いたい。

6) 市販後の検討事項について

機構は、市販後に実施予定の臨床試験・調査等の計画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。

解析対象症例を 300 例の収集を目的とした全例調査を施行し、本剤の納入は全例調査の登録施設に限定する。全例調査では、副作用の発現頻度、有効性・安全性等に影響を与える要因、VOD 発現率の推定、2 年生存率を調査する。解析対象症例数 300 例を収集するために、登録症例数は 400 例を予定する。市販直後調査での情報提供に加え、3、6 及び 8 カ月後に必要に応じて社外専門医より構成される会議を開催して安全対策についての助言を得る予定であり、検討結果は適正使用情報の冊子等により情報提供する。また、安全性定期報告書提出時には、適正使用情報等を作成して情報提供を行う。

機構は、全例調査を必要と判断した申請者の見解を了承した。機構は、本剤の国内での使用経験は 103 試験に登録された合計 20 名（参考資料として提出された第Ⅱ相部分の 20 名を含めると 40 名）のみであり、安全性の情報は明らかに不足しているため、

- ・市販後に一定の期間、全例調査を行うこと、
- ・市販直後より全使用患者を登録すること、
- ・適切に公表し情報提供することが必要であると考え。情報提供のタイミングについては、安全性定期報告時のみでなく、ホームページ等の媒体を利用して、その時点での登録症例数と回収した CRF 数が明確となるような方策を講じた上で情報提供する必要があると考えている。

更に、本剤は製造上の理由から、ロット間で殺細胞活性が異なる可能性もあり、

- ・全例調査においては、どの患者にどのロットを使用したのか登録を行い、殺細胞活性と有効性・安全性の関係を検討すること、が必要であると考え。

更に、今回、国内での効能・効果は米国とは異なり 60 歳以上に年齢を制限しない場合に、若年者が本剤の対象に含まれるため、造血幹細胞移植の既往歴を有する又は本剤投与後に造血幹細胞移植が施行される可能性が高いことに加え、本剤の適応となる患者集団の一つであると考え 60 歳以上については、従来は造血幹細胞移植の適応とはならなかったが、近年前処置を軽減したミニ移植あるいは骨髄非破壊的造血幹細胞移植であれば、60 歳以上の高齢者でも施行可能であるとされていることから、本剤の使用と肝毒性（特に VOD）について、患者に対しリスクを十分に説明した上で治療選択を行うことが必要である。機構は、申請者に対して、60 歳以上の患者において造血幹細胞移植の施行後又は施行前に本剤を使用することの可能性について申請者に尋ねたところ、申請者はその可

能性はあると回答している。機構は全例調査において、VOD の発生と造血幹細胞移植の関係について極めて重点的に調査し、情報提供する必要があると考える。

更に、機構はシタラビン大量療法等の他の化学療法が適応とならない、あるいはその有効性が期待できない場合に本剤を用いた場合、①本剤により CR となった後に化学療法や造血幹細胞移植が予定されていない症例において、無治療で寛解を持続できる期間（無再発生存期間）、②本剤により CR となった後に化学療法又は造血幹細胞移植を施行する予定のある患者では、寛解後療法を開始するまでの間、CR を持続できる症例の割合に関する情報は、個々の患者の治療計画を立てる上で、臨床的に極めて重要であるとする。

よって、機構は、市販後に臨床第Ⅲ相試験を実施して、あるいは、全例調査において、これらの調査（及び CRp 例の転帰調査）を行うことが必要であるとする。これらの市販後臨床試験あるいは市販後調査の方法、実施可能性等について専門協議で議論したい。

7) CD33 陽性と判断する診断基準について

機構は本剤が CD33 陽性の AML に対してのみ投与されるべきであることから、腫瘍細胞が「CD33 陽性」であることを検査する検査方法及び判定基準について申請者に尋ねた。

申請者は、フローサイトメトリー法により、CD45 が低密度に分布する細胞集団かつ骨髓芽球と判断できる細胞集団を抽出し、その細胞集団において CD33 抗原の発現密度を調べると回答した。

機構は、実際に治験で CD45 gating 法を行っていたのであれば、それについて情報提供が必要であるとする。また、negative control によるカットオフ値の設定方法、ゲートをかける際の細胞集団の選択方法、及び、ゲートをかけた細胞において、CD33 陽性細胞であると判定する手順を明らかにする必要があるとする。更に、フローサイトメトリーの結果、腫瘍細胞の何パーセント以上に CD33 陽性細胞があれば、その患者の腫瘍細胞が CD33 陽性と診断するのかについても明らかにする必要があると考える。現在申請者に対して、CD33 陽性 AML であると診断するまでの過程について図やフローチャートなどを用いて記載するよう申請者に求めている。

なお、CD33 陽性 AML であると診断するためのカットオフ値については、治験ではゲートをかけた細胞の 20% 以上陽性を判断基準としているものの、臨床では 20% から 30% 以上陽性を判断基準としていると考えられ、判断に施設差がある可能性があるとする。機構は理解している。

機構は、CD33 陽性の AML であると診断する際に CD33 陽性細胞が何パーセント以上を陽性と判断するべきかについてのコンセンサスは存在しないと理解しているが、カットオフ値の提示をどのように行うか、あるいは行うべきではないのかについて、専門協議で議論を行いたいとする。

3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査の結果、臨床試験及び調査対象となった非臨床試験については、試験実施計画書からの逸脱等があったが、提出された資料に基

づき承認審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

(2) GCP実地調査結果に対する機構の判断

GCP実地調査の結果、治験実施計画書からの逸脱、治験の管理（安全性情報の取扱い及びモニタリングの実施）に関する事項に係る問題点が認められたが、GCP評価の結果「適合」と判断され、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

機構は、以上のような検討の結果から、本承認申請については、以下の点を中心に、専門協議で議論し、それを踏まえ承認の可否を含めて最終的に判断したいと考える。

- ・本剤の効能・効果を「再発又は難治性の、他のがん化学療法による寛解導入療法の適応とならないCD33陽性の急性骨髄性白血病」とすることについて
- ・骨髄異形成症候群が進行した AML 及び抗がん剤治療後に発生する二次性白血病の AML は臨床試験において除外されており投与経験がないことについて
- ・骨髄異形成症候群の症例に対する本剤の投与は安全性上の問題があることについて
- ・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ことについて
- ・用法・用量の妥当性について
- ・市販後に検討すべき事項について
- ・白血球アフェレーシスの臨床的意義について
- ・CD33 陽性の AML と判断する判断基準について

審査報告書 (2)

平成 17 年 5 月 18 日作成

1. 申請品目

[販売名] マイロターゲット注射用5mg
[一般名] ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)
[申請者] 日本ワイスレダリー株式会社 (現 ワイス株式会社)
[申請年月日] 平成15年6月26日

2. 審査内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 本剤の臨床的位置付け、効能・効果等について

今回の申請では、効能・効果として「CD33 陽性の再発又は難治急性骨髄性白血病」が設定されていたが、機構は、急性骨髄性白血病 (AML) の治療における本剤の臨床的位置付け、効能・効果等については、現在の治療体系を考慮し、①急性前骨髄球性白血病 (APL) を除く AML と、②APL に対する議論をそれぞれ行った。

①APL を除く AML における本剤の臨床的位置付けについて

APL 以外の AML の再寛解導入療法において、標準的治療法は確立されていないものの、国内施設においては 60 歳未満の症例についてはシタラビン大量療法が標準的に行われているとの機構の見解は専門委員より支持された。また、機構が行った APL を除く AML における本剤のリスク・ベネフィット評価並びに、米国における本剤の審査過程及び承認内容を踏まえると、現在までに得られている臨床試験成績からは本剤は救済療法として臨床的に位置付けられ、他の再寛解導入療法の適応とならない症例に対してのみ使用されるべきであるとの機構の見解についても、専門委員より支持された。

機構は、初回再発例を対象とした海外試験成績 (201、202、203 試験) が提出されているものの、60 歳未満の症例においては、本剤に比べ、シタラビン大量療法が優れた CR 率をもたらす可能性が高いため、本剤とシタラビン大量療法の比較試験を行わない限り、「60 歳未満の初回再発例」に対する本剤の臨床的位置付けは不明であり、現時点では 60 歳未満の初回再発例に対して本剤の使用は推奨できないと考えた。一方、他の再寛解導入療法の適応とならないと考えられる (ア) 60 歳以上の症例、(イ) 通常の再寛解導入療法の有効性が殆ど期待できない例 (多回再発例、造血幹細胞移植後の再発例) 及び (ウ) 再寛解導入不応例においては、本剤の臨床試験において CR 例が確認されており (ア) 海外の 201、202、203 試験合計で 157 例中 19 例が CR。 (イ) 103 試験において多回再発例は 4 例中 1 例が CR。 101 試験において造血幹細胞移植後の再発例は 21 例中 2 例が CR。 (ウ) 103 試験において再発後の治療に不応であった 12 例中 1 例が CR。) 標準的な治療レジメンが確立されていない (ア) ~ (ウ) の症例に限ると本剤の

有用性は認められるとの判断についても専門委員より支持された。

②APLにおける本剤の臨床的位置付けについて

今回提出された試験における APL の登録例は、国内試験の 3 例（I 相部分 1 例、II 相部分 2 例）が CR を得ている。APL の再寛解導入療法においては、三酸化ヒ素を使用する治療法が国外においては標準的レジメンであり、国内においても、2004 年末に三酸化ヒ素製剤のトリセノックス注 10mg が承認されていることから、本剤の APL での治療における位置付けとして、他の治療法（トレチノインや三酸化ヒ素を含む）が使用できない又は不応である再発又は難治性の APL 患者においては本剤の有用性があるとしたこと、及び本剤が救援療法と位置づけられるとした、機構の判断は、専門委員より支持された。

③効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の記載について

上記①及び②の内容を踏まえ、本剤の効能・効果並びに効能・効果に関連する使用上の注意の記載内容について議論を行った。

機構は、効能・効果として「再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病」と設定し、本剤の臨床的位置付けに関しては効能・効果に関連する使用上の注意で適応対象を明確化することが現実的であるとの機構の判断は専門委員より支持された。

また、本剤の投与対象となる患者集団は、前記①、②から、

- ・高齢者（60 歳以上の患者での初回再発の再寛解導入療法）
- ・再発を 2 回以上繰り返す患者
- ・同種造血幹細胞移植後の再発患者
- ・シタラビン大量療法等の再寛解導入療法に不応あるいは抵抗性があると予想される難治性の患者
- ・トレチノイン療法等の再寛解導入療法に不応あるいは抵抗性があると予想される急性前骨髄球性白血病患者

であると判断し、効能・効果に関連する使用上の注意においてこれらを記載し、注意喚起するとの機構の判断も専門委員より支持された。

次に、機構は、本剤の投与が推奨できない患者集団について議論を行った。

60 歳以上の第 2 再発期以降の患者での再寛解導入療法に本剤を投与した場合の CR 例は、提出された試験成績では認められず、これらの集団に対する本剤の有効性及び安全性は不明であると考えられることについて注意喚起することが必要であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、骨髄異形成症候群（MDS）が進行した AML 及び抗悪性腫瘍剤治療に関連して発生する二次性白血病の AML は、一般に新規発症の AML と比較してがん化学療法の反応性が低いとされ、難治例であることが多いと考えられているものの、これらの患者群は提出された臨床試験においては試験対象から除外されており、本剤の投与経験がないことから、効能・効果に関連する使用上の注意に当該患者群での本剤での有効性及び安全性が不明である旨の注意喚起を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。