

MDS については更に以下のような議論を行った。

海外で行われた MDS に対する臨床試験（207 試験。この試験は申請資料としては提出されていない）において、登録した 26 例中試験を完了した症例は 10 例であり、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として MDS に対する開発は中止されている。MDS に対する本剤の投与には安全性上の問題があるのではないかとの機構の質問については、MDS は今般の申請効能・効果には含まれないものの注意喚起の必要があるとの助言を専門委員より受けた。機構は、当該情報を提供する必要があると判断し、効能・効果に関連する使用上の注意において、「骨髄異形成症候群から進行した急性骨髄性白血病患者における有効性及び安全性は確立されていない（使用経験がない）。骨髄異形成症候群に本剤を用いた海外の臨床試験において、本剤の有効性が示されず、かつ、致命的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上に極めて重大な懸念があることが示されている。」と記載するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した（MDS に対する本剤の投与に関する内容は 3) 安全性に係わる内容について ①項参照）。

加えて、機構は、本剤投与後の再発症例に対して本剤を再度使用した症例について検討を行った。本剤の治験に組み入れられた後に再登録された症例は、海外試験では合計 20 例で、再投与した結果 CR となった症例が 1 例あった。安全性については（パート 1 のみの有害事象の集計）、初回投与時と比べて悪化した有害事象が認められたものの、特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。機構は、本剤の再投与については医師の判断により本剤の再投与が施行された一部の患者での検討しか行われておらず、当該結果は、本剤投与後に再発した全症例において再現されるかは不明であること、また、本剤の再投与については検討された症例数が限られていることから、再投与についての有用性は不明と判断した。機構は、効能・効果に関連する使用上の注意に本剤の再投与における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

次に、機構は本剤が CD33 陽性の AML についてのみ投与されるべきであると考え、患者の腫瘍細胞が CD33 陽性と判断する基準（フローサイトメトリーにおいて CD33 陽性細胞であると判定する方法・手順や、フローサイトメトリーの結果における腫瘍細胞中の CD33 陽性細胞の存在率のカットオフ値等の基準）について注意喚起する必要性について、議論を行った。

機構は、本邦の臨床現場では AML において腫瘍細胞数の 20~30%以上が CD33 陽性であった場合に、「CD33 陽性の AML」と診断しており、CD33 陽性 AML と診断するカットオフ値には、施設間で若干の違いがある可能性はあるものの、芽球分画の同定法、表面マーカー検出法、抗 CD33 抗体の種類により陽性率に相違が生じることから、カットオフ値を厳密に示すのは困難であると判断した。この点については専門委員より支持された。以上のことから、機構は、添付文書においては、本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリー検査により患者の白血病細胞が CD33 陽性であることを確認することを注意喚起し、特段カットオフ値についての記載は行わないことが適切であると判断した。

以上の議論の結果、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を記載するよう、申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

【効能・効果】

再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 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患者を対象とすること。
 - (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（「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）に不応あるいは抵抗性があると予測される患者
2. 下記の患者群に対して、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - (1) 骨髄異形成症候群から進行した急性骨髄性白血病患者（使用経験がない）
骨髄異形成症候群に本剤を用いた海外の臨床試験において、本剤の有効性が示されず、かつ、致命的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上に極めて重大な懸念があることが示されている。
 - (2) 抗悪性腫瘍剤に関連して発症した二次性の急性骨髄性白血病患者（使用経験がない）
 - (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
3. 本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリー検査により患者の白血病細胞が CD33 陽性であることを確認すること。

2) 用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意について

今回の申請時における用法・用量は、「1 回量は 9mg/m² で、これを少なくとも 14 日間の投与間隔をにおいて最大 2 回」と設定されている。機構は提出された臨床試験中で、本剤の 3 回目の投与を可能としていた海外の 3 つの臨床第 II 相試験では、3 回目の投与が施行された症例は合計 277 例中 7 例のみであり、かつ、3 回投与後に CR に至った例はゼロ例であるため、本剤を 3 回以上投与した場合の有効性及び安全性は明らかではないと考え、本剤の投与を 2 回までとする用法・用量設定は妥当であると判断し、用法・用量に関連する使用上の注意として、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た。この機構の判断については専門委員より支持された。

機構は、本剤を 3 回以上投与した場合の有効性・安全性は確立していないことを、用法・用量に関連する使用上の注意欄に記載するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承

した。

3) 安全性に係わる内容について

①MDSについて

機構は、1) 本剤の臨床的位置付け、効能・効果等について、に記載したとおり、MDS に対して本剤を投与した場合の安全性上の問題は重大であると判断している。

機構は、提出された臨床試験では、MDS 由来の AML は試験の対象からは除外されているものの、死亡例については、MDS が進行した AML である患者であった可能性について再確認するよう、申請者に求めた。その結果、101 試験において、MDS 由来の AML 患者が 2 例（症例番号：10132-0020 及び 10138-0001）認められ、内 1 例（10138-0001）が原疾患の悪化により死亡した。この症例は 42 歳男性で、本剤 0.5mg/m² を 3 回投与し、本剤最終投与 64 日後に死亡している。その他の試験では MDS 由来の AML 患者は除外基準にあり、試験に組み入れられていないと申請者は回答し、機構は全死亡例の CRF 等を確認した結果、明らかに MDS 由来の AML を疑う記載は認められないことを確認した。

また、機構は、MDS 患者に対し本剤の有用性を検討した臨床試験（207 試験）について、治験実施計画書、試験結果、及び個別の症例の本剤投与時の MDS の FAB 分類、IPSS の予後分類、芽球の割合、臨床経過を提出するよう申請者に求めた。この結果、207 試験の概要は以下のとおりであった。International Prognostic Scoring System で INT2 又は高リスク群の MDS 患者を対象とし、生存期間及び QOL を主要評価として、寛解導入療法として本剤 9mg/m² を 1 回投与する群と、2 回投与する群とに割り付けた。効果が得られた症例には 6 カ月間の寛解後治療期間に本剤 6mg/m² を最大 3 コース追加した。MDS 患者 26 例が登録され、1 回投与群と 2 回投与群とに各 13 例が割り付けられた。試験を完了した患者は 10 例であり試験を中止した 16 例中、死亡による中止は 15 例、再来院しなかった症例は 1 例であった。1 回投与群のうち、1/13 例が寛解後療法を受けた。また、2 回投与群のうち、2 回目の投与を受けたのは 5/13 例であり寛解導入期間を終了できなかった症例は 8/13 例であった。その原因は、有害事象 3 例、2 回目投与前の死亡 2 例、投与継続拒否 2 例、原疾患悪化 1 例であった。Grade 3 以上の有害事象は 23/26 例（88%）に発現し、最も多く発現した事象は好中球減少性発熱（12 例）であった。17/26 例で死亡日に関する情報が得られており、その内 5 例は寛解導入期間中、11 例はフォローアップ期間中、1 例は 8 カ月間のフォローアップ期間終了後の死亡であった。死亡原因は、寛解導入期間中：敗血症 2 例、多臓器不全 1 例、出血性脳卒中 1 例、原疾患 1 例、フォローアップ期間中：原疾患の悪化 7 例、敗血症 2 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：肺炎・敗血症 1 例、であった。最終的に、本試験は本剤に対する忍容性が見られなかったとして試験は途中で中止された。機構は、忍容性が確認できなかった原因を尋ねたところ、申請者は MDS 患者における本剤の骨髄に対する感受性等が考えられるが、十分な考察ができるだけの情報はない状況であると回答した。機構は、207 試験において検討された症例数は少なく、忍容性が確認できなかった原因については断定できないものの、MDS は、AML と比較して急激に死亡に至ることは通常考えにくいことから、当該試験成績は本剤の安全性を考察する上で極め

て重大な情報であると判断する。したがって添付文書中の効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起することに加え、市販後の全例調査の中で MDS に投与しないこと及び MDS より進行した AML での危険性について情報提供を徹底し、適正使用を行うことが必要であると考え。

②血小板低下について

専門協議において、本剤投与に伴う血小板数回復の遅延が海外試験で認められていることについて議論を行い当該内容については警告欄で注意喚起することが必要であると結論された。

機構は警告欄に本剤投与に伴う血小板数回復の遅延が認められる旨を明記するように申請者に指示するとともに、提出された臨床試験における、出血に関連した有害事象による死亡した全症例について確認を行った。その結果、出血に関連した有害事象によると結論された死亡は、15 例で認められた（103 試験 I 相部分 1 例、201 試験 3 例、202 試験 8 例、203 試験 3 例）。出血の内容は、脳溢血 7 例、頭蓋内出血 2 例、脳実質内出血 1 例、脳内出血 1 例、血小板減少症による脳内出血 1 例（この症例は血小板輸血後の心肺停止後の脳内出血である）、出血性脳卒中 1 例、原疾患の悪化と胃腸出血 1 例、肺出血 1 例であった。これらの症例の死亡原因となった出血関連有害事象が発生した日の直近の血小板数は、20,000/ μ L 未満が 10 例、20,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 未満が 4 例、50,000/ μ L 以上が 1 例であった。本剤最終投与日から死亡日までの日数は、0 日（本剤投与日）から 28 日以下が 9 例、29 日以降は 6 例であった。

機構は、症例の臨床経過を確認した結果、継続する血小板減少により出血が起きたと記載されている症例は 1 例であったが、①本剤投与後の血小板減少時期に出血が見られること、②血小板数が回復しているにもかかわらず脳溢血が 1 例で認められていること、③症例番号 201B1-0004 については、CRF では「多臓器不全」と記載されているものの臨床経過からは後腹膜出血による可能性があることを確認した。以上の出血は原疾患による血小板減少の影響も考えられるものの、本剤により出血のリスクが高まる可能性は否定できないため、市販後の調査においては出血について重点的に調査する必要があると考え、市販後調査における重点調査項目の一つとすると判断した。

また、国内臨床試験での本剤投与後に血小板が回復するまでの日数の評価は、輸血実施の影響を考慮されずに評価が行われていたため、機構は当該試験における血小板の回復までの期間に関しては妥当な解析ではなく、日本人での十分な情報がないと判断し、当該内容についての情報収集の必要性等について専門協議において議論を行った。その結果、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」を市販後に調査し、情報提供する必要があると結論された。また、血小板の輸血が必要でない血小板数への到達日で評価することが良いとの助言を専門委員より得た。これを踏まえ、機構は、全例調査において血小板回復に要する日数を調査するよう申請者に指示し、その方法を検討するように求めた。

申請者は、全例調査においては「血小板輸血なしで 7 日以上経過後、血小板数 50,000/ μ L 以上となった日」を血小板回復日と定義し、血小板回復日数の検討を行うと回答し、その根拠は、一般的に血小板数が 50,000/ μ L 以上では血小板輸血が不要であるこ

とや、血小板の寿命を考慮すると血小板輸血後 7 日以上経過すれば輸血による血小板上昇の影響が少ないためであると回答した。機構はこれを了承した。

③治療開始時の末梢白血球数が多いときの対処方法について

米国添付文書の box warning において、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又はヒドロキシ尿素投与により白血球除去を行うことと記載されている。機構は白血球数が多い場合の白血球除去は肺障害や腫瘍崩壊症候群の発現抑制を目的に、本邦の医療現場において白血球アフェレーシス又はヒドロキシ尿素が用いられることがあるものの、白血球除去（特に機械的に白血球を除去する白血球アフェレーシス）の有効性については不明確であるとする。実際、提出された試験において、白血球アフェレーシスが肺障害や腫瘍崩壊症候群を抑制したか否かは明らかではなく、白血球アフェレーシスの臨床的意義は示されていないと考えられることから、専門協議において、白血球アフェレーシスの実施について警告に記載することの妥当性について議論を行った。その結果、白血球アフェレーシスは日本の医療現場では一般的ではないこと、侵襲的処置であること、白血球アフェレーシスの有効性は明らかでないことが専門委員より指摘された。

機構は、現在の米国添付文書の警告欄に設定されている「白血球アフェレーシス」の施行については日本の医療実態を踏まえて国内添付文書の記載内容を検討する必要があると考え、米国において、白血球数が高いことが、肺障害及び腫瘍崩壊症候群の危険因子とされた根拠、白血球数 30,000/ μ L 以上の症例が、肺障害及び腫瘍崩壊症候群の発症の高リスクであるとされた根拠、対処療法として白血球アフェレーシスを設定する理由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。

肺障害及び腫瘍崩壊症候群の発症のリスクとなる白血球数については現時点ではエビデンスはないが、過度の白血球数は血液粘度を上昇させ肺や脳等の臓器の微小循環に影響を与えるため (Blood 60: 279-283, 1982)、治療前に白血球数 30,000/ μ L 以上の症例では白血球除去を考慮することとした。肺障害及び腫瘍崩壊症候群の予防及び治療は、十分な水分補給、アルカリ化、アロプリノールによる尿酸生成のコントロール、電解質の管理を行うことが推奨されている。白血球アフェレーシスは、機械的に末梢血中の白血球数を減少させ、白血球増加症を伴う患者における致死の合併症を予防する目的で使用されるが、国内においては一般的な手法ではない。よって、日本の添付文書の警告欄においては、「白血球アフェレーシス等による白血球除去を考慮すること」ではなく「白血球除去を考慮すること」と記載する。

機構は、白血球数が多い場合に白血球アフェレーシスあるいはヒドロキシ尿素により白血球除去を行った場合の有効性が不明である一方で、白血球数が 30,000/ μ L 以上の場合に白血球除去をせずに本剤を投与した場合の安全性についても現時点で不明確であることから、申請者の回答を了承した。また市販後の全例調査において治療開始時の白血球数と腫瘍崩壊症候群の有無との関係を調査する必要があると考える。

④VOD 及び肝機能障害に関して

機構は、本剤投与と造血幹細胞移植日との間隔が短い場合には、VOD の発症リスクが高い可能性があるという情報が専門協議前に得られていたことから（審査報告（1）p101 参照）、VOD に関する注意喚起の内容について専門協議で議論を行った。この内容については、警告欄において注意喚起するべきであるとの助言を得た。しかし、専門協議前に、本剤の投与前後に造血幹細胞移植を受け VOD を発現した症例での検討の結果、115 日を境界として移植日と本剤との間隔が短いと VOD の発現リスクが高いとされていたが、これは、本剤投与後の造血幹細胞移植を受け VOD を発現した 8 症例のみの解析であり、十分な解析ではないとする、申請者の考察の変更が専門協議後に行われた。

このため、機構は、VOD 症例の詳細の確認を行った。造血幹細胞移植が施行されておらず、本剤単独で VOD を発症した症例は、全試験合計で 3 例（症例番号 201B3-0011、20373-0005、2-016）であった。201B3-0011 は、本剤投与 31 日後に総ビリルビン値の上昇と腹水を認め、医療機関では VOD と診断されなかったものの、Wyeth 社により VOD と判断された症例である。この症例は本剤投与 142 日後に肝不全により死亡した。20373-0005 は、投与 7 日後に VOD を発現し、GOT 及び GPT はそれぞれ最大 2630U/L 及び 2496U/L まで上昇している。この症例は本剤投与 16 日後に死亡した（死因は不明とされている）。国内症例（103 試験Ⅱ相部分）の 2-016 は、本剤投与 56 日目に VOD と診断されたが、VOD は軽快した。一方、造血幹細胞移植を本剤投与前あるいは投与後に施行していた症例の VOD 発生状況については、造血幹細胞移植施行歴を有する VOD 症例は 201 試験 6 例、202 試験 7 例、203 試験 1 例の合計 14 例であった。本剤投与後に造血幹細胞移植を施行した例は 8 例で、いずれも造血幹細胞移植後に VOD の発症が見られた（造血幹細胞移植後 3 日から 22 日の範囲、本剤初回投与後 43～114 日の範囲に VOD が発症）。また、本剤投与前に造血幹細胞移植を施行していた例は 6 例であった（造血幹細胞移植後約 7 カ月から 4 年の範囲、本剤初回投与後 5～27 日の範囲に VOD が発症）。

以上より機構は、3 例では造血幹細胞移植の施行がなく本剤単独で VOD を発症していること、20294-0002 においては造血幹細胞移植から約 4 年後に本剤を投与し本剤投与後 6 日で VOD を発症していることから、本剤の投与にあたっては造血幹細胞移植の既往がない症例においても、VOD の発生について極めて慎重に対応する必要があると考える。このため、市販後の調査において、VOD の発生リスクについて国内でのデータを収集し、解析する必要があると判断する。

また、機構は、VOD を発症していない症例でも肝機能障害が起きていること並びに組織学的に VOD と確定診断されたものは 4 症例であり、VOD の臨床診断は非特異的な徴候から診断するため、組織学的に診断されていないものは VOD 以外の病態で有る可能性は否定できないことを考慮すると、VOD 発生例にとどまらず本剤投与による肝機能障害についても十分に注意する必要があると考える。

⑤ infusion reaction について

専門協議において、infusion reaction が起きた場合に、どのような対処を行うべきであるかを添付文書等に記載する必要があるとの指摘がなされ、機構は申請者に指示を行った。

申請者は警告欄において、当該内容について記載整備を行うと回答し、機構はこれを了

承した。

更に、専門委員より、infusion reaction の発生（発生頻度、重症度）の危険因子が明らかにされていれば情報提供する必要があるとの助言を得た。これを踏まえ、機構は本剤の投与回数、腫瘍量、点滴速度、患者の合併症（肺障害、心障害等）、患者の年齢等の因子と、infusion reaction 発生との関係について、海外の市販後の情報も踏まえて解析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。

infusion reaction の危険因子は特定されていない。201、202、203 試験の合計 277 例中、Grade 3 以上の infusion reaction については以下のとおりである。

最も多く報告された Grade 3 以上の infusion reaction は、悪寒 8%、発熱 6%、低血圧 4%であった。Grade 3 以上の infusion reaction は、1 回目投与では 30%、2 回目投与では 10%で、悪寒は 1 回目 7%、2 回目 4%、発熱は 1 回目 5%、2 回目 2%、悪心は 1 回目 3%、2 回目 1%、呼吸器関連有害事象は 1 回目 3%、2 回目 1%であった。また、若齢者と高齢者で infusion reaction の発現率に関する差は認められなかった。市販後に關しては、PSUR に infusion reaction に関する記載はないが、米国で行われている [redacted] のデータが収集された時点において、米国 Wyeth 社に対して infusion reaction の危険因子について解析を依頼する。

機構は、本剤の投与を有害事象のために中止した症例のうち、101 試験の 10138-0008（低血圧）、201 試験の 201B6-0002（体液貯留）、202 試験の 20292-0004（腫瘍崩壊症候群に続く急性腎不全）、103 試験の 1-008（肺出血）は本剤の infusion reaction により投与を中止した可能性が高く、さらに申請者は 201 試験の 201A9-008（頭蓋内出血）及び 203 試験の 20399-003（敗血症）も infusion reaction により治験を中止した症例としている。機構は、本剤の 2 回目投与はこのような有害事象が発現しなかった症例における解析であることに注意する必要があると考える。その場合においても、2 回目の投与において Grade 3 以上の infusion reaction は起こり得るため、2 回目の投与においても慎重に投与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、本剤の投与を中止した症例についてはその理由を調査し、infusion reaction による中止例数について把握する必要があると考え、申請者に対する指示事項とした。また、機構は、infusion reaction に関する解析結果が得られた段階で予定している対応について申請者に尋ねたところ、申請者は解析結果を医療現場に情報伝達すると回答し、機構はこれを了承した。

また、上記の infusion reaction の発生状況はいずれも前投薬を行ったにもかかわらず発生した場合であり、機構は、前投薬未投与時の安全性は確立されていない（使用経験はない）旨を追記するよう申請者に指示し、申請者は記載整備を行った。

⑥本剤投与後の患者観察に関する注意喚起について

機構は、本剤投与後のバイタルサインの確認（心電図モニターによる監視）を必要とする時間について米国添付文書では 4 時間とされているが、国内臨床試験において本剤投与当日に肺出血を起こし死亡した例がいること、本剤では高率に点滴関連毒性が発現することから、少なくとも投与後 24 時間バイタルサインの監視の必要性がないか、申請者に見解を尋ねた。

申請者は、以下の内容を回答した。

201、202、203 試験での infusion reaction は、一般的に本剤の投与開始 6 時間以内に発現した。したがって米国添付文書では投与終了後 4 時間の観察期間を設定している。また 103 試験で肺出血による死亡例が認められたことから、治験継続に際しては血液凝固系の検査項目の追加及び測定頻度の増加と投与後 24 時間の心電図モニターを行うこととした。しかし、この変更後に国内試験の I 相部分で 12 例、II 相部分で 20 例が登録されたが、これらの症例においては Grade 3 以上の心電図異常は認められなかった。また、肺出血による死亡例においても、有害事象発症は投与開始から 7 時間後であり、24 時間の心電図モニターを義務付ける根拠にはならないと考える。しかし、本剤投与中及び投与終了後 4 時間はバイタルサインをモニターすることに加えて、必要に応じて患者の状態を十分に観察し適切な処置を行うことは必要であるため、この点は警告欄において注意喚起を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

⑦肺障害について

専門協議において、国内で遅発性に間質性肺炎を発症して死亡した例のように infusion reaction の続発症とは考えにくい肺障害が発生していることを明確に記載する必要があると結論され、機構は申請者に指示を行った。申請者は了承し、重要な基本的注意に「なお、infusion reaction の続発症とは考えにくい間質性肺炎等の肺障害も報告されている」と記載整備を行った。

また、機構は、有害事象として「肺所見」として集計されていた症例について具体的な内容について申請者に尋ねたところ、肺のラ音聴取がその内容であったが、この内、「捻髪音」が聴取された 9 例については間質性肺炎等の可能性があることから、この 9 例について詳細を尋ねた。その結果、9 例中肺の異常所見があったのは 5 例で、捻髪音の原因は、間質性肺所見が 1 例、Respiratory Syncytial ウイルスによる肺炎 1 例、肺炎 3 例であることを機構は確認した。間質性肺所見を有した 1 例では、本剤投与 12 日目に捻髪音が聴取され、本剤投与 30 日後に胸部エックス写真にて間質性肺所見が出現し、本剤投与 40 日後に呼吸不全により死亡している。途中に感染症を合併しているものの、機構は、本剤による間質性肺炎の可能性は否定できないと考える。市販後の全例調査においては、間質性肺炎を含め、肺障害の副作用発現についても重点調査項目として調査する必要があると考え、指示を行った。

⑧その他

機構は、最新の PSUR を確認したところ、20 年 月 日の第 7 版 (20 年 月 日から 20 年 月 日) において、推定患者数 4,487 人のデータが報告され、肝臓に関する有害事象 (68 例、うち 30 例が肝静脈閉塞症、1 例が veno-occlusive disease と記載されている。)、肺に関する有害事象 (56 例)、腎臓に関する有害事象 (26 例) が発現したが、新たな安全性の問題は指摘されていなかった。本期間中の死亡症例は 73 例で、原疾患悪化 17 例、感染 19 例、肝臓疾患 12 例、多臓器不全 11 例、出血 4 例、肺疾患 3 例、骨髄抑制 4 例、アナフィラキシー反応 1 例、原因不明の死亡 1 例、突然死 1 例

であった。

機構は、米国の市販後において、本剤に対する抗体産生が確認された症例の有無を申請者に尋ねた。米国において本剤に対する抗体産生を検査するための対応はとられていないものの、抗体産生を疑う報告はないとの情報を申請者より得た。

機構は VOD が本剤投与後に認められることから、本剤が血管内皮障害を起こす可能性を考え、血栓性微小血管障害又は血栓性血小板減少性紫斑病を発症した症例が米国市販後に認められていないかを申請者に尋ねた。申請者は、推定 18,000 人の投与患者において、2 例の thrombotic thrombocytopenic purpura が発現したと回答した。機構は当該 2 例の集積状況である現段階において特段の対応をとることは困難であると判断した。しかし、本剤を投与する場合には、血栓性微小血管障害又は血栓性血小板減少性紫斑病に注意して観察する必要があると考える。

機構は、国内外で行われた試験の安全性評価は 101 試験、103 試験 I 相、201 試験、202 試験、203 試験では本剤の最終投与から 28 日後（パート 1）までであることから、以降（パート 2）の有害事象について確認する必要があると判断し、201、202、203 試験のパート 1 とパート 2 以降での有害事象の違いについて考察するよう申請者に求めた。申請者は以下の内容を回答した。

201、202、203 試験のパート 1（277 例）と、パート 2 以降（233 例）で発現した有害事象を集計し、比較した。パート 1 で見られずパート 2 以降で新たに発現した Grade 3 以上の有害事象は、免疫系障害 5 件、癌・脳血管発作・脳症・髄膜炎が各 2 件、動脈瘤・心筋症・蒼白・肝炎・帯状疱疹・中耳炎・出血性膀胱炎が各 1 件であった。パート 1 と比べてパート 2 で発現頻度が顕著に増加した有害事象はなかった。パート 1 に比べ、パート 2 以降で Grade 3 以上に重症度が悪化した有害事象は、胃腸出血 3 件、胆嚢炎 2 件、腹部腫脹・腹水・失神・プロトロンビン減少・低カルシウム血症・低マグネシウム血症・敵意・自殺念慮・腎機能異常各 1 件であった。

機構は、遅延して発現する又は悪化する特定の有害事象は現時点では確認されていないと考えられ、回答を了承した。

4) 有効性に係わる事項について

①寛解後療法について

機構は、本剤により完全寛解を得た後の治療（化学療法による寛解後療法、造血幹細胞移植など）について、どのような方法が推奨されるのか、あるいはどのような治療法が用いられると想定されるのかについて、米国の状況も加味した上で説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与により CR となった症例の後治療については米国においても特に推奨されるものではなく、化学療法や造血幹細胞移植等、医師の判断に委ねられるのが現状である。国内においても特定の推奨できる治療法はないと回答した。

機構は、各試験で CR あるいは CRp となった症例の寛解後療法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。提出された試験全体で、寛解後療法が未施行であることが確認されている例は、CR 44 例中 17 例、CRp 37 例中 17 例であった。また、寛解後療法が行われている場合でもその内容は様々であった。機構は、本剤は救援療法の位置付けであり寛解後療法が行われる場合でも推奨されるレジメンはないと考えるため、寛解後療法が施行されない症例もあると考える。

以上より、機構は、市販後の全例調査における転帰調査で無再発生存期間及び生存期間を調査する場合に、寛解後療法施行の有無については調査項目として設定し、本剤単剤を用いた症例における転帰の情報は入手するべきであるとする（市販後調査の項参照）。

②CRp の症例の取り扱いについて

機構は、①米国で、CRp を独立した判定基準とし、CRp を含めて「奏効例」として取り扱う基準とした経緯、②CRp 例において血小板の回復が遅延していることは、本剤による血小板遅延の影響が強いことを示唆しているのか、あるいは CRp 例は早期に再発する例が多いことを示唆しているのか、について現在までに得られているデータを基に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。

Wyeth 社では、海外における本剤の第 I 相試験の結果を分析したところ、血小板数の回復が CR 基準に達しないことを除いて芽球消失を含めて他の CR 基準を満たす症例が何例か存在することを見出し、第 II 相試験を開始するにあたりこれを形態学的寛解（後に CRp とした）と定義した。本剤は CD33 抗原を標的とするが、多能性幹細胞は CD33 を発現していないものの、本剤投与前の化学療法は、多能性幹細胞を含め骨髄内の多くの細胞系を損傷する可能性があり、一部の患者が特に巨核球分画に高度の損傷を受けている可能性があり、本剤が巨核球上の CD33 に結合した場合、血小板の回復が遅延するものとする。しかし、本剤が特に巨核球系細胞に強く作用するかどうかは不明である。CRp と再発の関係については、201、202、203 試験成績を総合した結果、無再発生存期間（中央値）は、CR 例 6.3 カ月、CRp 例 4.5 カ月、生存期間（中央値）は CR 例 12.2 カ月、CRp 例は 12.8 カ月であったことから、CRp 例において早期再発が多いとはいえない。

機構は、本剤の臨床試験において CRp 例を独立した判定基準とすることに自体に異論はないものの、通常 AML の治療成績では奏効率ではなく完全寛解率をもって評価されることから、他の抗悪性腫瘍剤の成績と比較して本剤の臨床試験成績を提示する場合に、本剤のみ CRp 例を含めて情報提供することは不適切と考える。また、本剤投与前の化学療法により巨核球が高度の損傷を受けるとする申請者の説明は根拠が乏しく、推定に過ぎないと考える。本剤により血小板回復遅延が起きる機序は不明であること、並びに、CRp 例の早期再発の可能性については現時点では不明であることから、市販後の転帰調査について CRp 例についても評価を行うべきであるとする（5）市販後の検討事項について 参照）。

5) 市販後の検討事項について

機構は、市販後全例調査を実施し必要な安全性情報の収集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。

専門協議の中で、全例調査の調査内容について議論を行い、重点的に調査を行う必要がある副作用として、出血、感染、VOD、肝機能障害、肺障害、infusion reaction（アナフィラキシー反応を含む）、腫瘍崩壊症候群、血小板の回復までに要する日数に関する調査を市販後調査で行うとともに、本剤は製造技術上の理由でロット間での力価がばらつくことから、ロット間で殺細胞活性が異なる可能性があり、全例調査においては、患者に使用したロットの情報を入手し、ロット毎の殺細胞活性と臨床的有効性・安全性の関係について調査検討する必要もあるとした機構の判断については、専門委員より支持された。加えて、専門協議において、本剤の有効性の更なる明確化のために市販後の検討事項について議論がなされ、全例調査の中で①本剤により CR 又は CRp となった後に寛解後療法（化学療法や同種造血幹細胞移植）が予定されていない症例における、無治療での寛解持続期間、②本剤により CR 又は CRp となった場合に、何らかの寛解後療法を予定している症例において、寛解後療法を開始するまでの間 CR が持続できる症例の割合、③①と②について CR 例と CRp 例の成績を比較し、CRp 例の臨床的意義についての検討を行うことが妥当であると結論された。機構は、申請者に対し、全例調査における CR 例又は CRp 例に関する検討、またロット番号の情報を収集することについての見解を尋ねた。

申請者は次のように回答した。

血液腫瘍においては、一般に CR となった後に寛解後療法が施行されない症例は殆ど無いことを専門家より聴取している。よって、無治療での寛解持続期間を調査することの臨床的意義は少ないと考え、「寛解後療法の施行を問わず、再発するまでの期間」を無再発生存期間として調査する。CRp 例においても同様に調査し、無再発生存期間・再発率と、生存期間・死亡率を CR 例と CRp 例とで差が生じるかを検討する。患者ごとに、投与された本剤のロット番号の情報収集については、海外第Ⅱ相臨床試験においてロット間で奏効率並びに肝機能異常の発生頻度に特段の傾向はなかったこと、並びに、殺細胞活性にばらつきは認められるものの臨床効果は達成できていることから、本剤の全例調査においてロット間での有効性・安全性に差が生じていないかの検討は実施しない。なお、全例調査では 300 例を収集する計画であるが、これは 1 ロットの範囲内と考える。

機構は、CR 及び CRp 例に関する調査の回答内容は概ね了承したが、本剤投与後に寛解後療法が行われたか否かは全例調査において把握可能であるため、情報を入手する必要があると考える。また、ロット番号の情報収集については、初回輸入量が予定量を下回った場合には、一定期間に複数のロットが輸入される可能性があることから、ロット間での有効性・安全性について追跡調査が可能となるような方策を講じておくことが必要であると機構は判断し、申請者に対して指示を行い、申請者は了承した。

機構は、全例調査の例数及び調査期間について明確にするため、対象疾患の患者数並びに 1 年間に収集可能な推定患者数（AML 全体と、APL のみについて）を申請者に尋ねた。

申請者は、1998 年における我が国の全白血病患者数は約 7,900 人と推計され、急性白血病と慢性白血病の比が 4 対 1 であること、急性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病の比が成人では 4 対 1 であること、急性骨髄性白血病の 90%以上が CD33 陽性であること、急性骨髄性白血病患者の約 60～70%が再発又は難治性となることを考えると、今般の効

能・効果の対象患者数は年間約 3,000 人と推定される。これらの患者に対する救援療法としては、シタラビン、フルダラビン、エトポシド、ミトキサントロン等を組み合わせる治療が行われ、再寛解した患者には造血幹細胞移植も施行される。本剤はこのような治療に置き換わるものではないため、約 2 割が本剤の対象患者と推定し、更に全例調査においては全例調査を行う施設のみへの納入制限を実施することを考慮すると、この 7 割として年間 400 人が収集可能推定患者数と考える。このうち、300 例を解析対象とすることにより、国内における安全性プロフィールの検討が可能と考えるため、症例登録期間 1 年間、解析対象症例数 300 例と設定する。なお、これらのうち、APL については、罹患数は年間 1,000 人、レチノイン酸療法に再発・難治性の APL は年間 500 人と推定され、内、三酸化ヒ素製剤の完全寛解率が 78% であること、また、納入制限により収集可能患者は 7 割であることを考慮すると、年間約 70 人の APL が収集可能と考える。

機構は、申請者に対し、300 例の収集を行うことで十分であるとする根拠について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

海外第 II 相臨床試験の合計 277 例において発現した Grade 3 以上である重要な有害事象の発現率は以下の表である。

有害事象名		発現率
骨髄抑制	ヘモグロビン減少	52% (143/276)
	白血球減少	96% (266/276)
	総好中球絶対数減少	98% (267/272)
	血小板減少	99% (272/276)
infusion reaction (点滴投与関連毒性)		34% (95/277)
呼吸器疾患 (肺障害, 肺水腫, 急性呼吸急迫症候群)		2% (6/277)
腫瘍崩壊症候群		1% (3/277)
肝静脈閉塞症 (VOD) を含む肝障害 (肝不全, 肝腫大, 黄疸, 肝障害)		4% (12/277)
感染		3% (7/277)
出血 (出血, 頭蓋内出血, 斑状出血, 点状出血)		4% (11/277)

このうち、最も低い発現率の腫瘍崩壊症候群は 1% の発現頻度である。また、解析対象症例を 300 例とした場合には、副作用発現率 1% に対する両側 95% の信頼区間は 0.0% ~ 2.1% の精度で推定することが可能であり、発現率 1% の副作用を 1 件以上観察する確率は 95% であるため、Grade 3 以上の重要な有害事象については、300 症例を収集することにより検討可能であるとする。真の発現率が 0.5%、0.6%、0.7% といった発現頻度の低い副作用が 1 例以上観察される確率は、それぞれ 77.8%、83.6%、87.8% である。したがって、0.5% 程度のまれな副作用についても、80% に近い確率で検出可能である。また、医療現場の使用実態下で実施している米国の市販後調査 () のデータと国内 300 例のデータを併せて検討することで、本剤の安全性プロフィールを更に検討できると考える。

機構は、全例調査において、まず 300 例を収集することについては妥当であると考え

る。しかし、提出された臨床試験では、日本人での安全性に関する情報は不十分であり、全例調査で重点調査項目とする有害事象の発現と患者背景の関連を調査する必要があることや、国内での臨床的位置付けや更なる有効性の明確化を行うためには、少なくとも 300 例の集積が行われた時点で調査の問題点について確認し、調査継続の要否や調査項目の変更の要否について判断を行うことが必要であると考え。なお、調査継続の要否について検討を行い、調査継続が不要との判断が決定するまでの間、全例調査の登録を継続しておくことはその後の調査継続を容易にすると考え。また、市販後早期より定期的に症例集積状況や情報入手状況等を勘案して調査の問題点について検討を行い、調査延期や調査方法等変更の必要性について判断を行うことも必要であると考え。

機構は、上記の内容から以下のように承認条件を付すこととした。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られており、また、治験において感染症、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、市販後、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。

また、指示事項として以下の設定をすることとした。

【指示事項】

1. 全例調査においては、有効性の調査として、CR 率及び CRp 率に加えて、追跡調査を行い、少なくとも寛解後療法の施行状況・無再発生存期間・生存期間に関する情報については収集可能となるように転帰調査を行うこと。また、安全性の調査として、本剤の重篤な副作用である、感染症、出血、肝静脈閉塞症、infusion reaction (アナフィラキシー反応を含む)、肺障害、腫瘍崩壊症候群については重点調査項目とすること。また、血小板の回復に要する日数の調査を行い、得られた結果と患者背景との関係について解析を行うこと。
2. 全例調査においては、使用したロット番号と患者の関係が明らかになるように、ロット番号の情報を収集し、ロット間での有効性・安全性について追跡調査が可能となるような方策を講じること。
3. 全例調査においては、少なくとも 300 例の集積が行われた時点で調査の問題点について検討し、調査継続の要否や調査項目の変更の要否について判断を行うこと。なお、検討を行っている間も全例調査の登録を継続しておくこと。また、市販後早期から定期的（市販後より 1 カ月毎）に症例集積状況や情報入手状況等を勘案して調査の問題点について検討を行い、調査延期や調査方法の変更等の必要性について判断を行うこと。

4. 市販後に得られた情報・解析結果（米国 Wyeth 社での infusion reaction の危険因子の解析結果を含む）については、医療現場へインターネットやインタビューフォーム等の手段で遅延無く情報提供を行うこと。
5. 本薬及び代謝物について代謝酵素の阻害及び誘導作用に関する検討を行い、情報提供すること。また、カリケアマイシン誘導体の血漿蛋白結合について検討し、蛋白結合を介した薬物相互作用の可能性を明確にすること。

6) その他

①投与時間について

専門協議において、infusion reaction の懸念がある症例に対しては投与時間を延長できるのか否かを明確にする必要があるとの指摘を受けた。

機構は、米国での市販後の使用実態も含めて、本剤の投与を 2 時間以上かけて行った場合の安全性について調査した上で、infusion reaction の懸念がある患者には 2 時間以上かけて本剤を投与することを推奨できるのかについて申請者に尋ねたところ、申請者は 2 時間以上かけて本剤を投与した経験はなく、2 時間で投与するべきであると回答した。機構は、回答を了承した。

②CD33 抗原陰性細胞への影響について

専門協議において、本剤の臨床使用においては CD33 抗原陰性細胞における本剤の非特異的取り込みに起因する副作用を含めて安全性について十分な注意喚起が必要であるとの機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、本剤投与により CD33 抗原を介さない非特異的な毒性が発現することを添付文書に記載し、注意喚起するように申請者に指示するとともに、患者や医療関係者に誤解のないよう「分子標的医薬品」等の表現を用いて本剤が腫瘍細胞に対する特異性を強く持つとするような情報提供は行わないよう指導した。

申請者は、添付文書の薬理試験に関する項より、*in vitro*における CD33 抗原陰性細胞に対する増殖抑制作用が弱いという内容の記載は削除し、CD33 抗原を有していない動物においても本剤投与により死亡が認められる旨を添付文書の重要な基本的注意等に追記する。また、市販後の情報提供に関しては製品情報概要作成要領及びプロモーションコードに基づいて適切に行う旨を回答し、機構はこれらの回答を了承した。

③薬物動態について

専門協議において、本剤の投与時間は 2 時間であるにもかかわらず、国内臨床試験では個体間での t_{max} のばらつきが大きいとの指摘が専門委員よりなされた。

機構は、申請者に対して国内臨床試験において個体間で t_{max} のばらつきが生じた理由について説明を求めた。

申請者は、理論的には投与終了直後が t_{max} となるが、本剤の半減期は 50 時間以上であるため点滴終了後数時間は血漿中濃度の減少は殆どなく、主に投与後 2、3、4、6 時間の血漿中濃度の測定誤差が t_{max} が変動した理由であると考察していると回答し、機構は

回答を了承した。

また、本剤投与後の血漿中 hP67.6 の消失半減期はヒト IgG に比して短時間ではないかとの指摘が専門委員よりなされた。

機構は、本剤と他の抗体医薬品との薬物動態データを比較した上で、hP67.6 の半減期がヒト IgG に比して短時間となる理由について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ヒト体内の IgG は内皮細胞、筋肉細胞等にエンドサイトーシスにより取り込まれ、その一部はリソソーム中に存在する蛋白分解酵素により分解されるが、細胞内の Fc-receptor of the neonate (FcRn) と特異的に結合した IgG はリソソーム中での分解を回避し、細胞外に放出されると考えられている。モノクローナル抗体はヒト化の程度により FcRn への親和性が異なると考えられ、hP67.6 にカリケアマイシン誘導体を結合させた本剤は FcRn に対する結合親和性が低いと推定され、リソソーム中での分解が回避できないためヒト IgG より短い半減期となっていると推察される。

機構は、申請者より提出された資料では、ヒト化モノクローナル抗体よりも長い半減期を有するキメラ抗体も認められていることから、モノクローナル抗体のヒト化の程度と半減期には一定の関係は見出されていないと判断した。また、カリケアマイシン誘導体と結合していない hP67.6 単独投与後の薬物動態の検討はヒトで行われていないことから、FcRn への親和性の違いを含めて hP67.6 とヒト IgG の薬物動態に関する違いの原因は不明確であり、カリケアマイシン誘導体が結合しているために本剤の消失半減期がヒト IgG に比して短時間であるという申請者の考察は不十分であると判断した。

機構は、本剤の薬物動態に関する不明点について、追加検討する予定や今後の対応について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

未治療 AML を対象とした海外第Ⅲ相試験 (SWOG S0106) では寛解導入時と維持療法時における薬物動態を検討する予定であるが、本剤の全体内クリアランスに影響する CD33 抗原の生体内の総量をヒトにおいて定量的に測定する方法が存在しないため、現時点の科学水準で実施可能な本剤の薬物動態に関する追加情報を得る手段はないと考えている。しかしながら、現在までに得られている薬物動態に関する情報は本剤が適正使用された場合のみ参照可能であることから、予期し得ない薬物動態上の問題の発生を防止するため、適正使用に関する情報提供は十分行う計画である。

機構は、本剤は CD33 抗原陰性細胞に対しても毒性を発現することから、本剤の薬物動態の個体間のばらつきの要因や投与回数に伴う薬物動態の変化の原因については、市販後も文献調査を含めて更に情報収集していく必要があると考える。

また、機構は、本剤との併用が予想される CYP3A4 を阻害する薬剤、CYP3A4 を誘導する薬剤との相互作用の可能性について添付文書で注意喚起するように指示し、相互作用の項に記載がなされた。また、添付文書の代謝及び排泄に関する成績については、得られているデータに基づいて正確に記載内容を整備するように指示し、適切に改められたことを機構は確認した。

④死亡原因について