

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本小児血液・がん学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>8 位 (全 9 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>マイロターゲット点滴静注用 5mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載)</p>	<p>小児の急性骨髄性白血病に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p>

	する。)	
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 3 mg/m ² (たん白質量として表記) を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	小児：約 180 人 (年間) ＜推定方法＞ 一方、日本小児血液・がん学会疾患登録に 2006 年～2010 年に登録された小児 (20 歳未満) の急性骨髄性白血病 (以下 AML とする) の総症例数は 891 であり、年間平均症例数 178 となる。	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	【効能・効果】再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病 【用法・用量】通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9 mg/m ² (たん白質量として表記) を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔をおいて、2 回とする。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) AML は致死的な疾患であり、小児がんの中では最も死亡率の高いがん種の 1 つである。	
	<p>2. 医療上の有用性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) 小児 AML の標準治療はシタラビン (以下 Ara-C とする) と各種アントラサイクリン系抗がん剤の組み合わせによる多剤併用療法、および高リスク群に対する造血幹細胞移植よりなるが、再発・難治例の治療選択肢は非常に限られている。また、予後良好とされる core-binding factor (CBF) AML においても高用量のアントラサイクリン系抗がん剤投与を	

	必要としており、晩期の心毒性が問題になり得る。Gemtuzumab ozogamicin（以下 GO とする）は本邦において再発・難治性の CD33 陽性 AML に対して単剤での使用について適応があるが、単剤での治療効果は 20-30%と限られている。近年、GO 併用療法の有用性についての報告が相次いでおり、特に 1 回 3mg/m ² の投与量の場合は安全であることが報告されている。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
用法・用量			
備考		承認なし	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての
 み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	記載なし
英国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	記載なし
独国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	記載なし
仏国	ガイドライ ン名	

		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	記載なし
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	記載なし
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	記載なし

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) 文献検索：PubMedにて、以下の検索式を用いて検索したところ、それぞれ記載の件数であった。それらを総合して検討し、GO 単剤のものは除いて、臨床試験として第 II 相試験より後期のもの 3 件と日本人が関連

する全ての臨床試験および症例報告 5 件を選択した。

gemtuzumab ozogamicin AND acute myeloid leukemia 405 件
上記を”clinical trials”で limit 165 件

<海外における臨床試験等>

1) Identification of Patients With Acute Myeloblastic Leukemia Who Benefit From the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin: Results of the MRC AML15 Trial. J Clin Oncol 2011; 29(4): 369-377

英国MRCの臨床試験。診断時60歳未満の新規診断AML1113例（0-14歳の小児14例を含む）を対象に、初回寛解導入療法において3種類の多剤併用化学療法（ADE: Ara-C、daunorubicin、etoposide、DA: daunorubicin、Ara-C、FLAG-Ida: fludarabine、Ara-C、G-CSF、idarubicin）とGO 3mg/m²の併用の有無をランダム化比較した第III相試験。第3コースでも948例を対象に3種類の強化療法のいずれかとGO 3mg/m²の併用の有無をランダム化比較した。GO併用の有無による有害事象発現には差はなかった一方で、寛解導入率及び生存率も差はなかった。しかし、予後良好染色体異常群においては生存率がGO併用で有意に優り、中間群でもGO併用により生存率が高い傾向が示された。

2) Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy Improves Survival in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2012; 30(32): 3924-31

英国NCRIの臨床試験。診断時年齢の中央値67歳（51-84歳）の新規診断AMLまたはMDSの1115例を対象に、2種類の多剤併用寛解導入療法（daunorubicinとAra-C、またはdaunorubicinとclofarabine）とGO 3mg/m²併用の有無をランダム化比較した第III相試験。寛解導入率では差はなかったものの、3年累積再発率（68%対76%、P=0.007）、3年全生存率（25%対20%、P=0.05）は有意にGO併用群が優った。

3) Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2012; 379: 1508-16

フランスALFAグループの臨床試験。診断時50-70歳の新規診断AML280例を対象に、daunorubicinとAra-Cによる化学療法にGO 3mg/m²を3日間（day 1、4、7）併用の有無をランダム化比較した第III相試験。第3コース、第4コースでも、GO群ではdaunorubicinと大量Ara-CにGO 3mg/m²を併用した。寛解導入率に差はなかったが、2年EFS（17.1%対40.8%、P=0.0003）、2年OS（41.9%対50.3%、P=0.0368）、2年RFS（22.7%対50.3%、P=0.0003）といずれもGO併用群が有意に優った。また、血液毒性はGO併用群で有意に多かったが、治療関連死亡は両群で差はなかった。

- 4) **A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. Blood 2013; 121: 4854-60**
米国SWOGの臨床試験。診断時18-60歳のAML637例を対象に、daunorubicin、Ara-Cによる寛解導入療法に、GO 6mg/m²併用の有無をランダム化比較した第III相試験。寛解導入率（69%対70%、P=0.59）、5年無再発生存率（43%対42%、P=0.40）、5年全生存率（46%対50%、P=0.85）といずれも差はなく、治療関連死亡（5%対1%、P=0.0062）はGO併用群で有意に高かった。本試験の結果を受けて米国ではGOの承認取り下げに至った。しかし、本試験ではGO併用群においてdaunorubicinが60mg/m²から45mg/m²の3日間に減量されていたことでGOの治療効果が損なわれた可能性が高く、また、サブグループ解析では予後良好染色体異常群においてGO併用群のRFSが有意に良好であった。
- 5) **Sequential Combination of Gemtuzumab Ozogamicin and Standard Chemotherapy in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Phase III Trial by the EORTC and GIMEMA Consortium (AML-17). J Clin Oncol 2013; 31(35); 4424-30**
EORTCとGIMEMAの臨床試験。診断時61-75歳のAML472例を対象に、mitoxantrone、Ara-C、etoposideからなる寛解導入療法に、GO 6mg/m²のday1とday15での併用の有無をランダム化比較した第III相試験。寛解導入率は差はなかったが、寛解導入中死亡（17%対12%）、60日以内死亡（22%対12%）はいずれもGO群で高かった。全生存期間中央値もGO群と標準アーム群とでそれぞれ7.1か月と10か月だった。
- 6) **AAML03P1, a Pilot Study of the Safety of Gemtuzumab Ozogamicin in Combination With Chemotherapy for Newly Diagnosed Childhood Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. Cancer; 2012; 118: 761-9**
米国Children's Oncology Group (COG)の臨床試験。1歳以上、21歳未満の小児AML新規診断例350例を対象に実施されたパイロット試験。初回寛解導入療法（Ara-C、Daunorubicin、Etoposide）にGO 3mg/m²を併用、かつ4コース目（mitoxantrone、大量Ara-C）にGO 3mg/m²を併用した。初回寛解導入療法後の寛解導入率は83%、死亡率は1.5%、3年EFS 53%、3年OS 66%が得られ、小児AMLにおけるGO併用のfeasibilityが確認された。
- 7) **Gemtuzumab Ozogamicin (GO) In Children With De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) Improves Event-Free Survival (EFS) By Reducing Relapse Risk – Results From The Randomized Phase III Children's Oncology Group (COG) Trial, AAML0531. Blood 2013;**

122(21); 355a

米国COGの臨床試験。診断時30歳未満の小児および若年成人AML1022例を対象に、初回寛解導入療法（Ara-C、Daunorubicin、Etoposide）にGO 3mg/m²併用の有無をランダム化比較した第III相試験。GO群では4コース目（mitoxantrone、大量Ara-C）にもGO 3mg/m²を併用した。寛解導入率では差はなかったが、GO群で有意にEFS（ハザード比0.83 [95%CI: 0.7-0.99; P=0.04]）およびRFS（ハザード比0.74 [95%CI: 0.6-0.93; P=0.01]）が良好であった。OSでは差はなかった。また有害事象も両群で差はなかった。

<日本における臨床試験等*>

- 1) Phase 1 trial of gemtuzumab ozogamicin in combination with enocitabine and daunorubicin for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-GML208 study. Int J Hematol 2012; 96(4): 485-91
日本成人白血病研究グループ(JALSG)の臨床試験。65歳以上の再発・難治性AMLを対象に、enocitabine、daunorubicinにGOを併用した第I相試験で、GOの用量探索を行った(1.5-5mg/m²)。レベル1 (1.5mg/m²) の3例およびレベル2 (3mg/m²) の3例で用量規制毒性(DLT)を認めなかったが、米国におけるGO承認取り消しを受けて、レベル3 (5mg/m²) には進まなかった。
- 2) Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. Cancer Science 2011; 102: 1358-65
JALSGの臨床試験。成人(20-64歳)の再発・難治性AMLを対象に、Ara-C、daunorubicinまたはidarubicinに、GOを併用した第I相試験。GO 3mg/m²では13例全例でgrade 3/4の血液毒性を認めたが、発熱性好中球減少症を除いて非血液毒性は認めなかった。GO 5mg/m²では6例中IAG (idarubicin、Ara-C、GO) 療法の3例でDLTを認めた。
- 3) Successful treatment with low-dose gemtuzumab ozogamicin in combination chemotherapy followed by stem cell transplantation for children with refractory acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2012; 158: 666-8
7歳および11歳の小児再発AMLに対して、FLAG-IdaにGO 3mg/m²を併用した症例報告。2例とも完全寛解が得られ、その後同種造血幹細胞移植を受けたが、寛解生存している。またVODなどの重篤な移植関連毒性も認めていない。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2013; 163: 315-25

7つの臨床試験(3942症例)の解析の結果、GO併用により無再発生存率および無イベント生存率が向上することが示された。ただし、早期死亡率がGO併用により上昇する。全生存率は向上しなかったが、GOの低用量(6mg/m²未満)の併用の場合は全生存率が上昇することが示された。

2) The Addition Of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) To Induction Chemotherapy Reduces Relapse and Improves Survival In Patients Without Adverse Risk Karyotype: Results Of An Individual Patient Meta-Analysis Of The Five Randomised Trials. Blood 2013; 122(21): 356a

5つの臨床試験を解析した結果、GO併用により再発率は変わらず、早期死亡率は若干上昇、全生存率は再発率の低下によって向上することが示された。サブグループ別では、予後良好群と中間群において生存率向上が顕著だったのに対して、高リスク群では差はなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 該当なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) (1)の<日本における臨床試験等>を参照

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 以下の理由から、要望効能・効果は「急性骨髄性白血病に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」と記載した。

- ・ 現在本邦において適応があるのは再発・難治性 AML を対象とした GO の単剤使用のみだが、その有効率は 20-30% であり限定的である。
- ・ 近年、欧米において新規診断 AML に対する GO 併用療法の有用性について報告が相次いでいること。

< 要望用法・用量について >

1) 欧米の複数の臨床試験において、GO の 1 回投与量を $6\text{mg}/\text{m}^2$ とした場合には有害事象が問題となったが、 $3\text{mg}/\text{m}^2$ とした場合には成人（高齢者を含む）、小児とも有害事象の増加はなく、有効性も認めている。したがって、「ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 $3\text{mg}/\text{m}^2$ （たん白質量として表記）を 2 時間かけて点滴静脈内投与する」を要望する。

< 臨床的位置づけについて >

1) GO は AML 細胞のほとんどで発現がみられる CD33 抗原に対するモノクローナル抗体に抗悪性腫瘍抗生物質カリケアマイシンを結合させた製剤であるが、他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合に、肝毒性などの有害事象が増加することが問題であったが、近年報告が相次いでいる欧米の臨床試験では成人（高齢者を含む）、小児とも GO $3\text{mg}/\text{m}^2$ 併用の安全性が確認されている。国内成人を対象とした第 I 相試験においても $3\text{mg}/\text{m}^2$ 併用の安全性は確認されている。

2) 新規診断 AML に対する GO $3\text{mg}/\text{m}^2$ の併用療法の有用性について複数の第 III 相試験で確認されており、小児を対象とした米国 COG の試験でも確認された。特に CBF AML や中間リスク群で有効であるとの結論が得られつつあるが、CBF AML では GO 併用によりアントラサイクリン系抗がん剤の投与量を最小限にすることが可能となり、治療成績を損なわずに晩期の心毒性軽減につながる可能性がある。また、中間リスク群においても GO 併用により再発率が下がれば、同様に晩期合併症のリスクとなる造血幹細胞移植を回避できる可能性が高くなる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 成人（高齢者を含む）AML では複数の第 III 相試験により GO 併用の有用性が示されており、小児 AML の第 III 相試験でも示された。また、国内成人において併用の安全性は示されており、小児例での全国的な使用実態調査、更に小児 AML の標準的寛解導入療法レジメンと GO 併用の研究者主導第 II 相臨床試験（探索的有効性試験）の実施を追加し、公知申請による用法・用量の拡大の可能性を探るべきである。

5. 備考

< その他 >

1) 成人は米国承認取り消しを受け、実施中の試験を取り消しており、現存す

る国内データとして成人試験も記載はしておりますが、小児のみの要望と致します。

6. 参考文献一覧

- 1) Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of Patients With Acute Myeloblastic Leukemia Who Benefit From the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin: Results of the MRC AML15 Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 369-377
- 2) Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy Improves Survival in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30(32): 3924-31
- 3) Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379: 1508-16
- 4) Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; 121: 4854-60
- 5) Amadori S, Suci S, Stasi R, et al. Sequential Combination of Gemtuzumab Ozogamicin and Standard Chemotherapy in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Phase III Trial by the EORTC and GIMEMA Consortium (AML-17). *J Clin Oncol* 2013; 31(35): 4424-30
- 6) Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB, et al. AAML03P1, a Pilot Study of the Safety of Gemtuzumab Ozogamicin in Combination With Chemotherapy for Newly Diagnosed Childhood Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Cancer*; 2012; 118: 761-9
- 7) Gams AS, Aplenc R, Alonzo TA, et al. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) In Children With De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) Improves Event-Free Survival (EFS) By Reducing Relapse Risk – Results From The Randomized Phase III Children's Oncology Group (COG) Trial, AAML0531. *Blood* 2013; 122(21); 355a
- 8) Ito Y, Wakita A, Takada S, et al. Phase 1 trial of gemtuzumab ozogamicin in combination with enocitabine and daunorubicin for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-GML208 study. *Int J Hematol* 2012; 96(4): 485-91
- 9) Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, et al. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult

acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. *Cancer Science* 2011; 102: 1358-65

1 0) Yoshida N, Sakaguchi H, Matsumoto K, et al. Successful treatment with low-dose gemtuzumab ozogamicin in combination chemotherapy followed by stem cell transplantation for children with refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 158: 666-8

1 1) Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, et al. Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2013; 163: 315-25

1 2) Hills RK, Petersdorf S, Estey EH, et al. The Addition Of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) To Induction Chemotherapy Reduces Relapse and Improves Survival In Patients Without Adverse Risk Karyotype: Results Of An Individual Patient Meta-Analysis Of The Five Randomised Trials. *Blood* 2013; 122(21): 356a